

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/12017842>

[Pharmacokinetic changes in renal failure]

Article in *La Presse Médicale* · April 2001

Source: PubMed

CITATIONS

31

READS

1,586

4 authors, including:



Vincent Launay-Vacher

Hôpitaux Universitaires La Pitié salpêtrière - Charles Foix

323 PUBLICATIONS 4,360 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



PhD project [View project](#)



Anticoagulants et Rein [View project](#)

Modifications pharmacocinétiques au cours de l'insuffisance rénale

V. Launay-Vacher, T. Storme, H. Izzedine, G. Deray

L'ESSENTIEL

■ Une des premières étapes du développement clinique :

Elle consiste en l'étude de la pharmacocinétique du produit : profil pharmacocinétique des concentrations plasmatiques, sériques ou sanguines en fonction du temps (C_{max} , T_{max} , AUC, $T^{1/2}$, etc), relations pharmacocinétique-pharmacodynamie (PK-PD), linéarité de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie (effet thérapeutique et/ou effet(s) indésirable(s)) en fonction de la dose administrée, biodisponibilité absolue des formes extravasculaires (par rapport à l'administration intraveineuse lorsque celle-ci est réalisable) et éventuelles biodisponibilités relatives entre plusieurs voies d'administrations extra-vasculaires, etc. C'est l'ensemble de cette étude pharmacocinétique qui permet de déterminer la posologie et le rythme d'administration nécessaires pour générer des concentrations plasmatiques optimales en termes d'efficacité et de tolérance.

■ Modifications pathophysiologiques secondaires à l'insuffisance rénale :

Elles entraînent des modifications du profil pharmacocinétique des médicaments en agissant sur l'absorption, la distribution et l'élimination des principes actifs. Des modifications de la pharmacodynamie des médicaments ont également été mises en évidence. Le but de cet article est de montrer dans quelle mesure et par quel biais la diminution de la fonction rénale d'un patient influence l'absorption, la distribu-

tion (volume de distribution, liaison aux protéines plasmatiques), le métabolisme hépatique ou rénal et l'élimination de la molécule-mère ou de ses métabolites. Dans le même temps sera abordé le thème du maniement des médicaments chez les patients dialysés. Chez ces patients, aux modifications pharmacocinétiques induites par l'insuffisance rénale terminale, s'ajoute le problème de l'élimination éventuelle du médicament par la dialyse.

■ **Conclusion pratique :** Il est indispensable d'étudier la pharmacocinétique des médicaments dans la population particulière des patients insuffisants rénaux et chez les patients dialysés afin d'en déduire d'éventuelles modifications de la posologie et/ou du rythme d'administration pour améliorer la tolérance et l'efficacité des traitements utilisés chez ces patients. Si ces études semblent logiquement indispensables pour les médicaments à élimination rénale majoritaire, elles le sont tout autant pour les produits majoritairement biotransformés par le foie, en s'attachant à l'étude du devenir des métabolites en fonction de leur activité pharmacologique d'une part et de leur toxicité potentielle d'autre part.

Presse Med 2001 ; 30:597-604 © 2001, Masson, Paris

L'activité pharmacologique d'un médicament dépend directement de la concentration de celui-ci au niveau de son site d'action, en général un récepteur tissulaire. La pharmacocinétique consiste en l'étude du devenir des médicaments dans l'organisme [1]. D'une façon 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 visée systémique, d'une part, mais aussi parce qu'il constitue un compartiment aisément accessible pour réaliser les prélèvements. Le profil pharmacocinétique d'un médicament est décrit par ses paramètres pharmacocinétiques : concentration plasmatique maximum (C_{max}), temps du pic de concentration maximum (T_{max}), aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (AUC, Area Under concentration-time Curve), demi-vie d'élimination terminale ($T^{1/2}$), volume de distribution (Vd) et clai-

rance (CL). Ainsi, un médicament, une fois administré dans un organisme humain ou animal, va subir 4 phases : l'absorption du médicament (aussi appelée résorption pour les autres voies d'administration que les voies orale et intraveineuse), ou phase d'entrée, dans le compartiment central (le sang), la distribution vers les compartiments périphériques (tissus), le métabolisme (spontané, cellulaire, hépatique, enzymatique ou non) et l'élimination du médicament sous forme inchangée ou de métabolites vers l'extérieur de l'organisme (urines, bile, fèces) (fig. 1). Ces 4 phases sont appelées phases ADME de la pharmacocinétique. Dans le cas d'une administration intraveineuse, on n'observe 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, on observe 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. L'insuffisance rénale, aiguë ou chronique, peut avoir des répercussions sur l'une ou plusieurs de ces phases [2].

ÉVALUATION DE LA FONCTION RÉNALE : LA CLAIRANCE DE LA CRÉATININE

La mesure du débit de filtration glomérulaire (DFG) repose sur le concept de clairance d'une substance (polysaccharide inuline ou iodothalamate marqué). ●●●

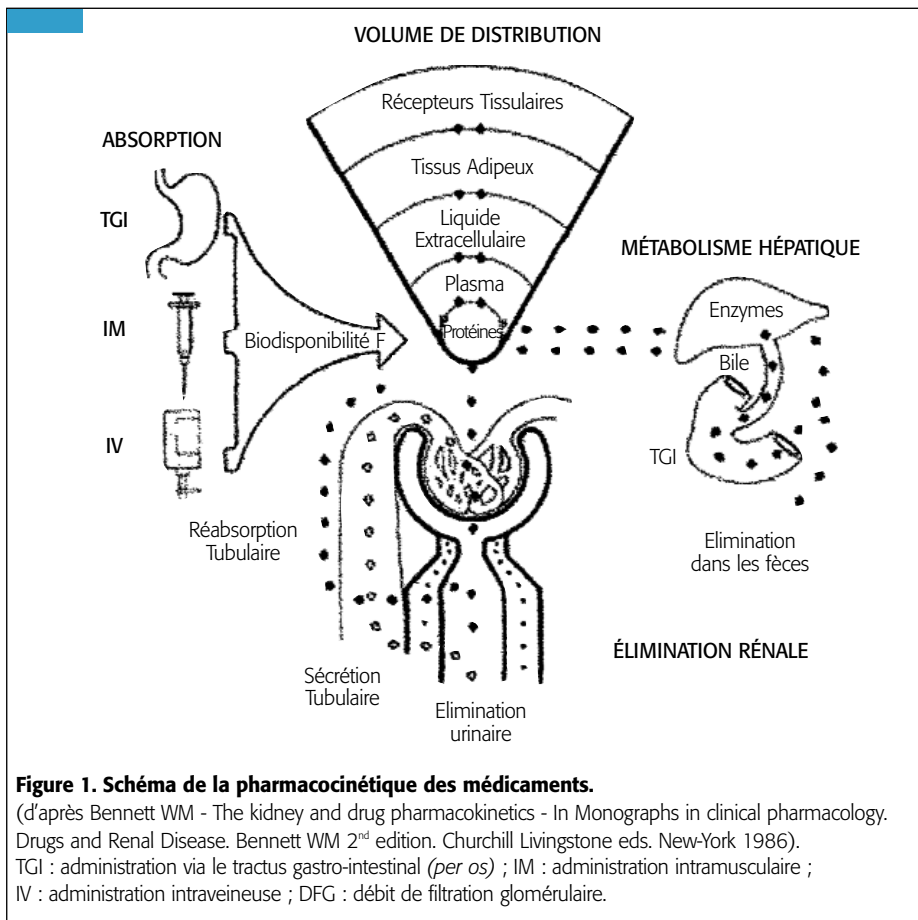
Service de Néphrologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris.

Correspondance : V. Launay-Vacher, Service de Néphrologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, F75651 Paris Cedex 13.

Tél : 01 42 17 72 30. Fax : 01 42 17 72 12.

Email: vincent.launay-vacher@psl.ap-hop-paris.fr

Reçu le 27 octobre 2000 ; accepté le 5 mars 2001.



Cette substance doit posséder certaines propriétés pour être un indice satisfaisant du DFG. Elle doit être capable d'atteindre une concentration stable dans le plasma, être librement filtrée dans le glomérule et n'être ni réabsorbée, ni sécrétée, ni synthétisée ou métabolisée dans le rein. La clairance rénale d'une telle substance, en général exprimée en millilitres par minute (ml/mn), représente le volume de plasma totalement épuré de la substance par les reins en une minute.

La réalisation d'une clairance de l'inuline ou d'un isotope radioactif est compliquée et donc réservée à des centres spécialisés. La méthode la plus couramment utilisée pour estimer le DFG est donc la clairance de la créatinine endogène. L'excrétion de créatinine est approximativement égale à la quantité de créatinine filtrée et le débit de production de la créatinine est relativement constant. Les valeurs normales de la clairance de la créatinine chez l'adulte sont de 120 ± 20 ml/mn chez l'homme et de 95 ± 20 ml/mn

chez la femme. Cependant, la clairance de la créatinine endogène présente 2 limites majeures. D'une part, elle est souvent sous-estimée du fait de recueil d'urine très souvent incomplet et, d'autre part, elle surestime le débit de filtration glomérulaire chez le patient insuffisant rénal du fait d'une sécrétion tubulaire de créatinine. C'est pourquoi, en pratique courante, la clairance de la créatinine (Cl_{CR}) peut être estimée à l'aide de la formule de Cockcroft et Gault [3] :

– Chez l'homme : Cl_{CR} (ml/mn) : $[(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}] / [0,814 \times \text{créatininémie } (\mu\text{mol/l})]$ ou $[72 \times \text{créatininémie (mg/l)}]$.

– Chez la femme, le résultat obtenu à l'aide de la formule précédente doit être corrigé d'un facteur 0,85.

Néanmoins, cette méthode sous estime le DFG en cas d'insuffisance rénale. Par ailleurs, à paramètres égaux (âge, sexe, poids) le DFG du sujet de race noire est légèrement supérieur d'un facteur 1,18 [4] au DFG du sujet de race blanche estimé par cette formule.

En pratique clinique quotidienne, nous conseillons d'utiliser la créatininémie et la formule de Cockcroft et Gault pour apprécier la fonction rénale. Il est essentiel de réaliser qu'une élévation modérée de la fonction rénale correspond en règle à une altération importante de la fonction rénale et une élévation importante de la morbi-mortalité.

L' ABSORPTION

L'absorption d'un médicament dépend de plusieurs facteurs : le type de membrane à traverser pour atteindre la circulation sanguine, le débit sanguin au site d'absorption, la surface et le temps de contact entre le médicament et la zone ou fenêtre d'absorption [5]. Il existe, chez le patient insuffisant rénal, de nombreuses variations physiopathologiques qui peuvent avoir des répercussions sur l'absorption des médicaments [6]. Ainsi, les œdèmes périphériques vont ralentir l'absorption des médicaments administrés par voie intramusculaire en constituant une barrière supplémentaire entre la circulation sanguine et le site d'administration. De même, les manifestations digestives (nausées, vomissements et diarrhées), ainsi que l'élévation du pH gastrique due à l'hypersécrétion d'urée dans la salive ensuite déglutition, peuvent modifier l'absorption des médicaments administrés par voie orale. Les vomissements et les diarrhées vont provoquer une élimination précoce du médicament, diminuant ainsi la quantité disponible au site d'absorption. L'élévation du pH gastrique est susceptible de modifier l'ionisation des médicaments et de provoquer ainsi une altération de leurs caractéristiques physico-chimiques qui peut entraîner une modification de leur absorption. Le ralentissement de l'élimination par voie urinaire peut aussi provoquer une modification de la biodisponibilité du fait de l'accumulation du médicament dans le compartiment central. Il a aussi été observé une diminution du premier passage hépatique chez certains patients insuffisants rénaux pour des médicaments comme le propranolol, le bufuralol ou l'oxprénolol pouvant conduire à une augmentation importante des concentrations sériques par rapport à un sujet ayant une

fonction rénale et un captage hépatique normaux [7]. Ainsi, la quantité de médicaments qui atteint le compartiment central peut être altérée chez le patient insuffisant rénal. L'insuffisance rénale peut provoquer une modification de la pharmacocinétique des médicaments par une action directe sur la phase d'absorption, indépendamment de son action sur l'élimination.

LA DISTRIBUTION

La distribution d'un médicament dans l'organisme est estimée par son volume de distribution ou V_D . Cet indicateur est en fait une image mathématique ; on le définit comme un volume virtuel (et c'est la raison pour laquelle il peut être très important) qui reflète la pénétration du produit dans des compartiments plus ou moins profonds. Ce volume de distribution est très variable selon les médicaments. Ainsi, certaines molécules peuvent présenter des volumes de distribution supérieurs à 50 l/kg comme la chloroquine, l'amiodarone ou la doxorubicine et d'autres de faibles volumes de distribution, inférieurs à 0,2 l/kg comme c'est le cas pour certaines céphalosporines (céfotaxime, céfotétan, ceftriaxone, céfuroxime), certains anti-inflammatoires non-stéroïdiens (aspirine, ibuprofène, flurbiprofène, kétoprofène), ou l'acide valproïque [8]. Œdèmes et ascites peuvent provoquer une augmentation du V_D par diffusion des médicaments hydrophiles dans ces liquides, les rendant ainsi moins disponibles au site d'action. À l'inverse, la déshydratation peut engendrer une diminution de ce paramètre. Ainsi et même en l'absence des signes cliniques évoqués précédemment, le volume de distribution de certains médicaments peut varier chez le patient insuffisant rénal [9].

De plus, la fixation des médicaments aux protéines plasmatiques peut aussi être modifiée chez le patient insuffisant rénal [10-12]. En effet, l'albuminémie de ces patients est souvent inférieure à celle de sujets sains. Ainsi, les médicaments acides-faibles seront moins fixés. À l'inverse, l'augmentation des taux circulants d'alpha1-glycoprotéine acide chez le patient insuffisant rénal va favoriser la fixation des médicaments basiques-

faibles. 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. Ces variations du taux de liaison aux protéines plasmatiques vont avoir les répercussions les plus importantes sur la pharmacodynamie des médicaments dont la fraction liée est d'ordinaire importante (lithium, gentamicine, digoxine, phénytoïne). En effet, l'activité pharmacologique est étroitement liée à la concentration et donc à la quantité de médicament libre. Si cette quantité est habituellement faible chez le patient à fonction rénale normale (médicament fortement lié), cela signifie que le médicament est très actif et que la moindre diminution du taux de liaison est susceptible de se traduire par une augmentation de l'activité pharmacologique. À l'inverse, pour un médicament dont la fraction libre est importante, une légère variation du taux de liaison n'aura que de faibles répercussions sur la quantité totale libre et donc sur l'activité pharmacologique. De plus, certaines substances qui s'accumulent chez les patients urémiques vont entrer en compétition avec le médicament au niveau des sites de fixation aux protéines [13]. Lindup *et al.* ont étudié cette diminution de la capacité de fixation du plasma des patients urémiques. Plusieurs de ces composés ont été identifiés et ont montré, *in vitro*, leur pouvoir inhibiteur de la fixation protéique. Parmi ceux-ci, les auteurs ont notamment identifié l'indoxyl sulfate [14] et l'acide 3-carboxy-4-méthyl-5-propyl-2-furanylpropanoïque [15].

LE MÉTABOLISME

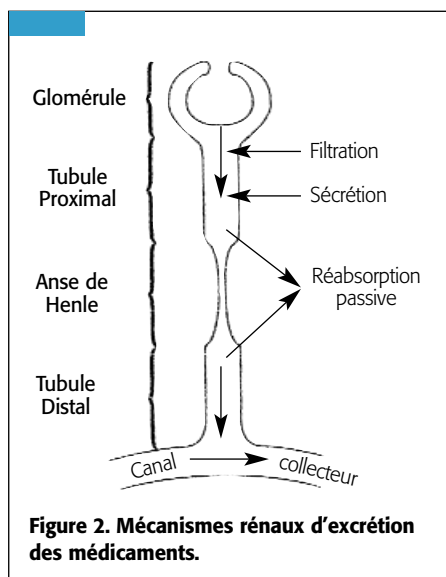
De rares médicaments subissent une dégradation spontanée dans le compartiment sanguin. Leur pharmacocinétique propre ne sera donc pas modifiée par l'insuffisance rénale. Par ailleurs, les réactions enzymatiques impliquées dans le métabolisme des médicaments sont habituellement considérées comme étant peu ou pas altérées par l'insuffisance rénale. Il a donc été longtemps

considéré que la pharmacocinétique des médicaments dont la clairance métabolique était très supérieure à la clairance rénale n'était pas modifiée chez le patient insuffisant rénal. Toutefois, il a été montré, chez certains patients, des modifications majeures du métabolisme du fait du ralentissement de certaines réactions enzymatiques hépatiques comme les réductions (cortisol), les acétylations (isoniazide, acides aminosalicyliques) et les oxydations (vitamine D) [16]. De plus, il a été démontré que le métabolisme rénal local (cytochrome P450) était fortement perturbé chez le patient insuffisant rénal [17-19]. Les médicaments à métabolisme strictement hépatique peuvent donc avoir une pharmacocinétique modifiée chez le patient insuffisant rénal.

L'ÉLIMINATION

Il est important de définir 2 termes de base de la pharmacocinétique : l'élimination et l'excrétion. L'élimination consiste en la disparition d'une substance du compartiment central. L'excrétion désigne, quant à elle, la « sortie » de la substance à l'extérieur de l'organisme. Ainsi, un médicament peut être éliminé par un métabolisme hépatique et ses métabolites excrétés par le rein. De ce fait, le rein joue un rôle, essentiel dans la plupart des cas, dans l'élimination des médicaments.

L'excrétion rénale est soumise à 3 mécanismes principaux distincts : la filtration glomérulaire, la sécrétion tubulaire et la réabsorption tubulaire passive (fig. 2). Sont éliminés par filtration glomérulaire les médicaments non-liés aux protéines et dont la taille est suffisamment réduite pour traverser la membrane glomérulaire par diffusion passive. La sécrétion tubulaire est un mécanisme de transport actif impliquant des transporteurs différents selon la nature des médicaments. On distingue les transporteurs des anions organiques (OATs « Organic Anion Transporters »), les transporteurs des cations organiques (OCTs « Organic Cation Transporters ») et les transporteurs des composés non chargés, non encore clairement identifiés, qui s'apparentent aux glycoprotéines P [20]. La réabsorption ●●●



vent, à une adaptation de la posologie chez le patient insuffisant rénal.

L'ADAPTATION DE LA POSOLOGIE

Chez le patient insuffisant rénal, l'adaptation de la posologie est nécessaire quand l'administration d'une dose normale de médicament génère des concentrations plasmatiques supérieures à celles observées habituellement chez un patient à fonction rénale normale. Il apparaît maintenant clairement après l'exposé des multiples modifications pharmacocinétiques qui peuvent se produire chez ces patients et du fait de la difficulté voire de l'incapacité à les quantifier a priori qu'aucune relation mathématique ne peut être établie entre l'adaptation de la posologie et le degré de l'insuffisance rénale. Certains auteurs ont par le passé tenté d'établir des relations ou nomogrammes qui n'étaient en général applicables qu'au sein d'une classe thérapeutique bien précise, ce qui confirme implicitement l'impossibilité de généraliser une technique d'adaptation. En outre, les modifications pharmacocinétiques prises en compte lors de l'établissement de ces techniques d'adaptation standardisées ne portaient dans la plupart des cas que sur l'élimination des médicaments et négligeait le devenir des métabolites. Ainsi, l'adaptation de la posologie des médicaments chez le patient insuffisant rénal peut être réalisée selon 3 méthodes :

- diminuer la dose unitaire et conserver l'intervalle d'administration : méthode de la dose ;
- augmenter l'intervalle d'administration en conservant la même dose unitaire : méthode de l'intervalle ;
- modifier à la fois l'intervalle d'administration et la dose unitaire : méthode mixte.

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. La méthode dite « de l'intervalle » doit être utilisée lorsque l'efficacité du traitement est directement liée au pic plasmatique (C_{max}) en médicament et que la diminution

de la dose unitaire ne permet pas d'atteindre un C_{max} suffisamment élevé (par exemple pour certains antibiotiques pour lesquels il est indispensable de conserver un C_{max} élevé afin d'atteindre des concentrations bactéricides). Le choix de la troisième méthode (intervalle + dose) s'impose lorsque la première méthode (dose) ne permet pas d'atteindre des concentrations efficaces ou lorsque la seconde (intervalle) ne permet pas une couverture thérapeutique suffisante entre 2 prises médicamenteuses. Elle est par ailleurs souvent utile pour des raisons de simplicité d'horaire de prescription.

Les 2 premières méthodes comportent toutefois des limites incontournables en pratique clinique. En effet, le clinicien 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. Par exemple, lorsque les conclusions pharmacocinétiques recommandent une administration toutes les 17 heures pour un médicament dont la première prise est réalisée à 8 h le premier jour, la seconde administration doit théoriquement être effectuée à 1 h du matin le jour suivant, puis à 18 h le même jour et ensuite à 11 h le troisième jour. Il n'est pas toujours possible, en pratique, d'assurer une bonne observance lorsque l'horaire de la prise varie d'un jour à l'autre, même lorsque le patient est hospitalisé. Dans ce cas, il est nécessaire d'utiliser la méthode mixte et de diminuer légèrement la dose unitaire afin d'obtenir un intervalle d'administration applicable. L'adaptation de la posologie 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.

Ces méthodes d'adaptation de la posologie portent sur les doses d'entretien d'un traitement médicamenteux. Pour certains médicaments nécessitant, chez le sujet ayant une fonction rénale normale, une dose de charge initiale, celle-ci sera ou non modifiée, en fonction de la pharmacocinétique et de la marge thérapeutique du médicament

tubulaire est un phénomène de diffusion passive qui concerne essentiellement les molécules non-chargées. En cas d'insuffisance rénale, ces 3 mécanismes d'excrétion peuvent être plus ou moins altérés, en fonction de la nature de l'atteinte rénale [21-23].

Les médicaments dont la voie d'élimination principale est rénale auront, bien entendu, les pharmacocinétiques les plus modifiées. La demi-vie d'élimination sera augmentée, corrélativement ou non avec le degré de l'insuffisance rénale. À l'inverse, les médicaments excrétés par voie biliaire ne subiront que peu de modifications de leur pharmacocinétique. En ce qui concerne les médicaments métabolisés par le foie se posent les problèmes de l'élimination secondaire de leur(s) métabolite(s) et de l'activité pharmacologique et/ou de la toxicité éventuelle de ces derniers [24]. En effet, la pharmacocinétique de la molécule-mère ne sera, en général, que peu modifiée par l'insuffisance rénale. En revanche, l'élimination des métabolites peut être ralentie et, de ce fait, conduire à une accumulation de ces produits de dégradation induisant un prolongement de l'activité pharmacologique et/ou l'apparition de phénomènes toxiques. Pour certains médicaments ayant un mode d'élimination mixte, l'une des voies compense l'autre pour retrouver une vitesse d'élimination proche de la normale.

L'accumulation du médicament et/ou de ses métabolites doit conduire, le plus sou-

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 sera malgré tout nécessaire de diminuer aussi la dose de charge. Par ailleurs, il est possible pour certains médicaments que la mise en place d'une dose de charge permette une adaptation de la posologie efficace chez le patient insuffisant rénal. C'est le cas pour la gabapentine pour laquelle il a été montré chez le patient insuffisant rénal terminal hémodialysé que la mise en place d'un tel schéma thérapeutique permettait d'obtenir une couverture satisfaisante des patients [25]. Alors que, chez le sujet ayant une fonction rénale normale, il n'est pas nécessaire de procéder de la sorte. En fait, de même que la posologie d'un médicament en développement est établie en fonction du profil pharmacocinétique chez le volontaire sain, la même démarche doit être établie chez le patient insuffisant rénal, volontaire ou malade.

DIALYSE

Les patients en insuffisance rénale terminale et traités par hémodialyse (continue ou intermittente) ou dialyse péritonéale (continue ambulatoire ou intermittente) constituent un groupe particulier. En effet, il est nécessaire d'évaluer dans quelles proportions le médicament à administrer sera éliminé par l'épuration extra rénale. Un médicament non filtré s'accumulera rapidement alors qu'un autre qui est dialysable sera éliminé de l'organisme dans des proportions qu'il faut quantifier.

L'épuration des médicaments par la dialyse dépend du type de dialyse, de sa durée, de sa fréquence, du type d'appareillage et des caractéristiques physico-chimiques et pharmacocinétiques du médicament. Les molécules de haut poids moléculaire ne sont pas dialysables ; leur taille empêchant tout passage au travers des pores de la membrane. Longtemps, le pourcentage de liaison

du médicament aux protéines plasmatiques a été considéré comme un indice de la dialysabilité [26]. En effet, la fraction liée du médicament n'étant pas dialysable car d'une taille trop importante, plus celle-ci est quantitativement importante et moins le médicament sera dialysable car peu de forme libre sera disponible pour diffuser aux travers de la membrane de dialyse. Cependant, dans le cas d'un médicament fortement lié aux protéines plasmatiques mais avec une faible affinité et donc une vitesse de dissociation importante, le rapport fraction libre sur quantité totale plasmatique pourra être maintenu constant par la dissociation du complexe protéine-médicament. Ce mécanisme est difficilement appréciable. En effet, il serait nécessaire de prendre en compte le pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques du médicament, la vitesse de dissociation du complexe protéine-médicament, la vitesse de diffusion du médicament dans le dialysat et la durée de la séance de dialyse.

De plus, Peter Gwilt et Donald Perrier ont démontré, en 1978, qu'il est nécessaire de prendre en compte le volume de distribution du médicament [27]. En effet, 2 médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques n'auront pas la même dialysabilité selon qu'ils diffusent plus ou moins largement dans l'organisme. Les médicaments dont le volume de distribution est faible seront plus disponibles pour diffuser aux travers des membranes de dialyse alors qu'à l'inverse ceux ayant un volume de distribution important quitteront le compartiment sanguin, seule une faible proportion étant disponible pour diffuser dans le dialysat. Les auteurs ont ainsi défini un indice de dialysabilité à partir de ces 2 caractéristiques (Tableau 1).

Cet indice de dialysabilité renseigne le clinicien sur la pertinence de la mise en place d'une méthode d'épuration extra rénale lors du traitement d'un surdosage mais ne constitue pas un critère de décision quant à l'horaire d'administration et/ou la nécessité d'administrer une dose supplémentaire après la séance de dialyse chez un patient dialysé de façon chronique. En ce qui concerne l'hémodialyse, il est nécessaire de rapporter la clairance d'hémodialyse (CL_{HD}) du médicament à sa clairance totale « extra rénale » (CL_{ER}) pour pouvoir estimer si la perte de médicament est susceptible d'avoir des répercussions cliniquement significatives. Ainsi, l'élimination de médicament durant la dialyse doit être considérée comme significative si la clairance d'hémodialyse participe pour plus de 25 % à la clairance totale mesurée pendant la séance ; autrement dit si $CL_{HD}/(CL_{ER} + CL_{HD}) > 25\%$ [28]. La clairance extra rénale correspondant à la clairance totale du médicament, chez le même patient, en dehors d'une séance de dialyse. Pour ces médicaments, il est recommandé d'administrer le produit après la séance, les jours de dialyse afin de minimiser la diffusion de médicament dans le dialysat.

EXEMPLES THÉORIQUES

Pour les 2 exemples suivants, la pharmacocinétique normale du médicament hypothétique peut être décrite par l'équation $C_p = 210 * (e^{(-0,1733 * t)} - e^{(-0,693 * t)})$, équation d'un modèle monocompartimental avec une phase d'entrée d'ordre 1.

Le premier exemple représente le cas le plus simple et le plus évident d'un ●●●

Tableau 1 Indices de la dialysabilité des médicaments en fonction de leur fraction non-liée aux protéines plasmatiques (f_u) et de leur volume de distribution (V_d).	
Indice	Conclusion
$f_u / V_d < 20$	Le médicament ne sera pas dialysable (moins de 10 % du médicament est éliminé dans le dialysat)
$20 < f_u / V_d < 80$	Impossible de conclure
$f_u / V_d > 80$	Le médicament sera dialysable (de 20 à 50 % du médicament est éliminé dans le dialysat)

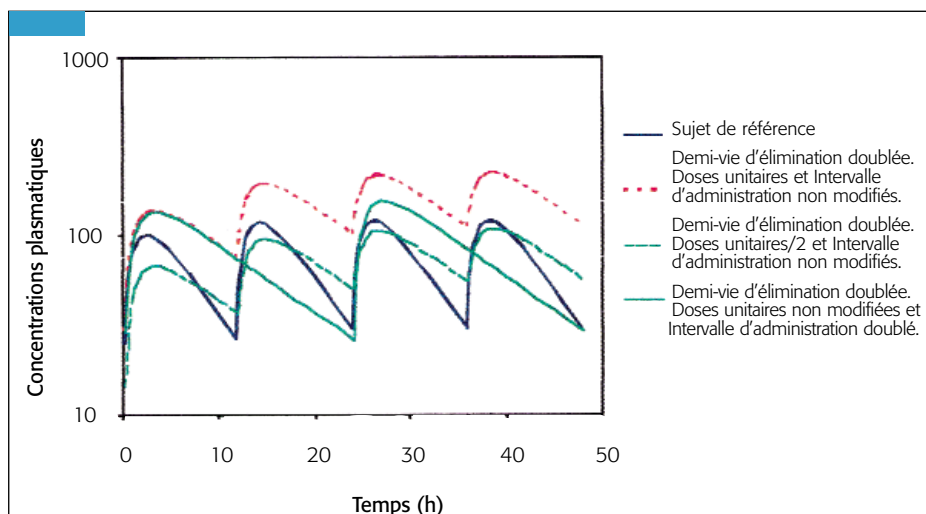


Figure 3. Variation du profil pharmacocinétique d'un médicament dont la demi-vie d'élimination est doublée chez un patient insuffisant rénal.

médicament dont l'absorption n'est pas modifiée et dont l'élimination est rénale. Si la demi-vie d'élimination de ce médicament est doublée chez un patient dont la fonction rénale est altérée et que ni les doses unitaires ni l'intervalle d'administration ne sont modifiés, l'accumulation plasmatique est inévitable (fig. 3). Les simulations pharmacocinétiques montrent l'influence de la modification de la dose unitaire ou de l'intervalle d'administration. Dans cet exemple, la méthode d'adaptation de la posologie qui permet d'obtenir un profil pharmacocinétique proche de celui du patient à fonction rénale normale est celle de la diminution de la dose unitaire et non celle de l'augmentation de l'intervalle d'administration.

Le deuxième exemple représente un cas plus rare qui est celui d'un médicament dont l'élimination est totalement extra rénale et dont la pharmacocinétique n'est donc théoriquement pas modifiée chez le patient insuffisant rénal. Toutefois, pour ce médicament, des modifications de l'absorption secondaires à l'insuffisance rénale vont avoir des répercussions sur sa pharmacocinétique (fig. 4). Ainsi, si la vitesse d'absorption du médicament est doublée, le Cmax (concentration plasmatique maximale) est augmenté et peut ainsi dépasser le seuil de toxicité pour certains produits à index thérapeutique étroit. A l'inverse, si la vitesse d'absorption

est divisée par 2, le Cmax est plus faible et il existe un risque de non-efficacité.

Ces 2 exemples montrent qu'il est nécessaire d'étudier la pharmacocinétique des médicaments à élimination rénale chez les patients insuffisants rénaux et d'étudier les différentes méthodes d'adaptation de la posologie.

De plus, il s'avère aussi indispensable d'approfondir les données pharmacocinétiques concernant les médicaments éliminés par le foie en s'attachant à l'identification des propriétés pharmacologiques et des

potentiels de toxicité de ces métabolites, ainsi qu'à leur mode d'élimination propre qui, s'il est majoritairement rénal, devra, si possible, conduire à une adaptation de la posologie de la molécule-mère chez les patients insuffisants rénaux.

Enfin, il apparaît aussi nécessaire de réaliser le même type d'étude pour les médicaments administrés par d'autres voies que la voie parentérale, afin d'identifier les éventuelles modifications de la phase d'entrée chez le patient insuffisant rénal et les conséquences pharmacocinétiques qui en découlent.

CONCLUSION

Les modifications du profil pharmacocinétique des médicaments chez le patient insuffisant rénal résultent de modifications multiples du 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 aussi affecter le métabolisme hépatique lui-même, 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 exis-

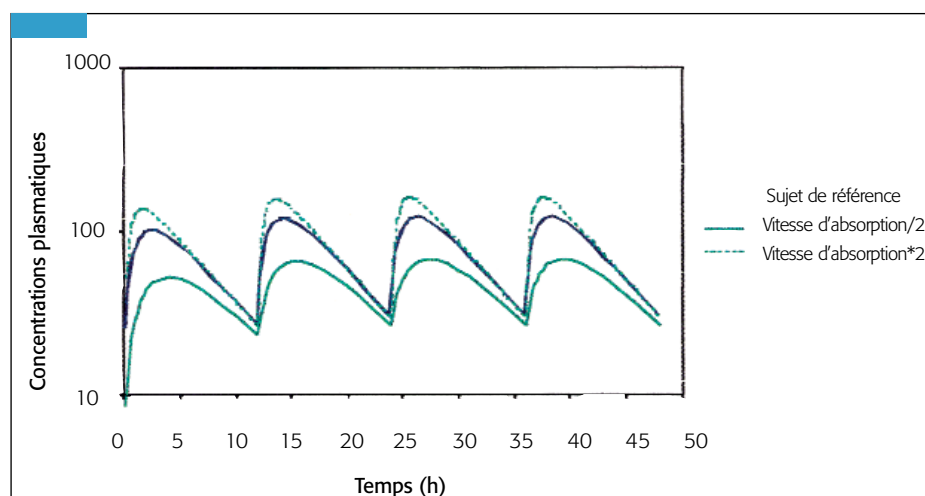


Figure 4. Variations du profil pharmacocinétique d'un médicament dont l'absorption mais pas l'élimination est modifiée chez un patient insuffisant rénal.

MAIN POINTS

Pharmacokinetic changes subsequent to renal failure

■ **Drug pharmacokinetics:** One of the first steps in the clinical development of drugs consists in studies of their pharmacokinetics. Dosage and administration interval necessary to ensure secure and efficient plasma levels are derived from the values of pharmacokinetic parameters. Renal disease usually implies multiple pathophysiological modifications that generate alteration in drugs pharmacokinetic profile. Those modifications mainly occur on elimination phase but also to a significant extent on absorption and distribution.

■ **Pathophysiological changes:** In this article we describe potential alteration in drugs absorption, distribution (volume of distribution, binding to plasma proteins), hepatic or renal metabolism, and parent compound and/or metabolites elimination in patients with renal insufficiency. Furthermore, in patients with end-stage renal disease treated

by dialysis, drugs are likely to be removed by extracorporeal epuration and dosage and/or interval modifications should thus be applied to treatments in those patients

■ **Clinical assessment:** Pharmacokinetics of drugs should be evaluated in patients with renal failure to determine whereas dosage and/or administration interval should thus be modified to enhance tolerance and pharmacological efficacy. Such studies are obviously necessary for drugs that are mainly excreted unchanged in urine. They should also be performed for drugs that are mainly degraded in the liver with emphasis on metabolites pharmacokinetics.

V. Launay-Vacher, T. Storme, H. Izzedine, G. Deray
Presse Med 2001 ; 30:597-604 © 2001, Masson, Paris

tant ou en cours de développement chez des volontaires ou des patients insuffisants rénaux [29]. En l'état actuel des connaissances, il n'existe pas de règle générale fiable d'adaptation de la posologie. Celle-ci devra être élaborée pour chaque médicament en fonction de son profil pharmacocinétique chez le patient insuffisant rénal.

Récemment sont apparues de nouvelles techniques d'estimation du profil pharmacocinétique d'un médicament à partir de dosages dans des fluides organiques plus faciles d'accès, comme la salive par exemple [30-36]. Ces techniques peuvent être d'un intérêt certain mais ne peuvent s'appliquer à toutes les molécules et néces-

sitent d'être comparées aux études classiques comportant des données plasmatiques et/ou sanguines. En revanche, elles devraient prochainement constituer un bon moyen de suivi thérapeutique pour les médicaments pour lesquels la variabilité pharmacocinétique inter- et/ou intra-individuelle est particulièrement importante. □

[Références]

1. Quevauvilliers J, Fingerhut A. Dictionnaire Médical - Masson 1999.
2. Maher JF - Pharmacokinetics in patients with renal failure. *Clin Nephrol* 1984 ; **21**:39-46
3. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976 ; **16**:31-41.
4. Levey AS, Bosch JP, Breyer L et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Int Med* 1999 ; **130**:461-70.
5. Dressman JB, Bass P, Ritschel WA et al. Gastrointestinal parameters that influence oral medications. *J Pharm Sci* 1993 ; **82**:857-72.
6. Craig RM, Murphy P, Gibson TP et al. Kinetic analysis of D-xylose absorption in normal subjects and in patients with chronic renal failure. *J Lab Clin Med* 1983 ; **101**:496-506.
7. Balant LP, Gex-Fabry M. Pharmacocinétique et insuffisance rénale. *La Lettre du Pharmacologue* 1989 ; **3**:193-7.
8. Rowland M, Tozer TN. Clinical pharmacokinetics, concepts and applications. Third edition. Media, PA, USA: Lippincott, Williams & Wilkins ; 1995.
9. St Peter WL, Redic-Kill KA, Halstenson CE. Clinical pharmacokinetics of antibiotics in patients with impaired renal function. *Clin Pharmacokinet* 1992 ; **22**:169-210.
10. Vanholder R, Van Landschoot N, De Smet R et al. Drug protein binding in chronic renal failure: evaluation of nine drugs. *Kidney Int* 1988 ; **33**: 996-1004.
11. Zini R, Riant P, Barre J, Tillement JP. Disease-induced variations in plasma protein levels. Implications for drug dosage regimens (Part I). *Clin Pharmacokinet* 1990 ; **19**:147-59.
12. Zini R, Riant P, Barre J, Tillement JP. Disease-induced variations in plasma protein levels. Implications for drug dosage regimens (Part II). *Clin Pharmacokinet* 1990 ; **19**:218-29.
13. Bowmer CJ, Lindup WE. Investigation of the drug-binding defect in plasma from rats with glycerol-induced acute renal failure. *J Pharmacol Exp Ther* 1979 ; **210**:440-5.
14. Bowmer CJ, Lindup WE. Decreased drug binding in uraemia: effect of indoxyl sulphate and other endogenous substances on the binding of drugs and dyes to human albumin. *Biochem Pharmacol* 1982 ; **31**:319-23.
15. Henderson SJ, Lindup WE. Interaction of 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropanoic acid, an inhibitor of plasma protein binding in uraemia, with human albumin. *Biochem Pharmacol* 1990 ; **40**: 2543-8.
16. Cutler RE, Krichman KH, Blair AD. Pharmacokinetics of drugs and the effects of renal failure. In « Textbook of Nephrology », Massry SG & Glasscock RJ eds ; 1983 Volume 2, Chapter 70, 8.42-8.52.
17. Elston AC, Bayliss MK, Park GR. Effect of renal failure on drug metabolism by the liver. *Br J Anaesth* 1993 ; **71**:282-90.
18. Gibson TP. Renal disease and drug metabolism: an overview. *Am J Kidney Dis* 1986 ; **8**:7-17.
19. Balant LP, Dayer P, Fabre J. Consequences of renal insufficiency on the hepatic clearance of some drugs. *Int J Clin Pharmacol Res* 1983 ; **3**:459-74.
20. Berkhin EB, Humphreys MH. Regulation of renal tubular secretion of organic compounds. *Kidney Int* 2001 ; **59**:17-30.
21. Schuck O, Grafnetterova J, Nadvornikova H, Prát V. Urinary excretion of drugs in chronic renal impairment with respect to changes their tubular handling by residual nephrons. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1976 ; **14**:149-54.
22. Kamiya A, Okumura K, Hori R. Quantitative investigation of renal handling of drugs in dogs with renal insufficiency. *J Pharm Sci* 1984 ; **73**:892-6.
23. Lin JH, Lin TH. Renal handling of drugs in renal failure. I: Differential effects of uranyl nitrate- and glycerol-induced acute renal failure on renal excretion of TEAB and PAH in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1988 ; **246**:896-901.
24. Verbeek RK, Branch RA, Wilkinson GR. Drug metabolites in renal failure. *Clin Pharmacokinet* 1981 ; **6**:329-45.
25. Wong MO, Eldon MA, Keane WF et al. Disposition of gabapentin in anuric subjects on hemodialysis. *J Clin Pharmacol* 1995 ; **35**:622-6.
26. Lau AH and Kronfol NO. Determinants of drug removal by continuous hemofiltration. *Int J Artif Organs* 1994 ; **17**:373-8.



27. Gwilt PR, Perrier D. Plasma protein binding and distribution characteristics of drugs as indices of their hemodialyzability. *Clin Pharmacol Ther* 1978 ; **24**:154-61.
28. Reetze-Bonorden P, Böhler J, Keller E. Drug dosage in patients during continuous renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet* 1993 ; **24**:362-79.
29. Keller F, Czock D. Pharmacokinetic studies in volunteers with renal impairment. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998 ; **36**:594-8.
30. Ilondu N, Orisakwe OE, Ofoefule S *et al*. Pharmacokinetics of diethylcarbamazine: prediction by concentration in saliva. *Biol Pharm Bull* 2000 ; **23**:443-5.
31. Koks CH, Meenhorst PL, Hillebrand MJ, Bult A, Beijnen JH. Pharmacokinetics of fluconazole in saliva and plasma after administration of an oral suspension and capsules. *Antimicrob Agents Chemother* 1996 ; **40**:1935-7.
32. Ette EI, Essien EE, Brown-Awala EE. Pharmacokinetics of chloroquine: saliva and plasma levels relationship. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1986 ; **11**:275-81.
33. Berkovitch M, Goldman M, Silverman R *et al*. Therapeutic drug monitoring of once daily gentamicin in serum and saliva of children. *Eur J Pediatr* 2000 ; **159**:697-8.
34. Wintergerst U, Kurowski M, Rolinski B *et al*. Use of saliva specimens for monitoring indinavir therapy in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2000 ; **44**:2572-4.
35. Liu H, Delgado MR. Therapeutic drug concentration monitoring using saliva samples. Focus on anticonvulsants. *Clin Pharmacokinet* 1999 ; **36**:453-70.
36. Zuidema J, Hold KM, de Boer D, Maes RA. Saliva as a specimen for therapeutic drug monitoring in pharmacies. *Pharm World Sci* 1996 ; **18**:193-4.

BRÈVE

Ne secouez pas les bébés

« Don't shake the baby » proclamait une campagne de sensibilisation lancée dans l'Ohio en 1989-1990 ; « Never shake your baby » reprenait une autre campagne en Grande-Bretagne en 1994. C'est que le syndrome du bébé secoué, maintenant bien connu des pédiatres, reste d'un diagnostic difficile. Les observations se multiplient d'où la nécessité de ces campagnes de prévention du secouement des bébés, forme particulièrement insidieuse de maltraitance, car la plupart du temps inconsciente. Dans le cadre du Médec le jeudi 15 mars 2001, une conférence du Comité National de l'Enfance a donc été donnée sur le thème du bébé secoué. Les conférenciers ont ainsi rappelé que le syndrome a été décrit pour la première fois en 1946 par John Caffey, à propos d'enfants maltraités ayant des fractures des os longs associées à des hémorragies intracrâniennes sans signes extérieurs de maltraitance. En 1972, le même John Caffey explique que ces lésions sont consécutives à des secousses violentes d'où le nom de « Shaken Baby Syndrome ». C'est bien ce que raconte le père de cette petite fille de 7 mois : « Oui, je l'ai secouée comme un prunier dans le couloir, puis dans la salle de bains, ce à partir de la porte de la cuisine en marchant lentement. Pour moi, ça a duré moins de 10 secondes... ».

Le syndrome du bébé secoué s'observe chez des enfants âgés de 1 à 15 mois, avec une plus grande fréquence aux alentours de 6 mois. Les lésions concernent le cerveau, les yeux et les os ; elles varient d'un enfant à l'autre.

Les atteintes cérébrales sont dues aux forces d'accélération générées dans la boîte crânienne, lesquelles exercent leur action délétère en raison de caractéristiques anatomiques particulières au nourrisson. En effet, durant la première année de vie, l'espace situé entre le cerveau et les méninges est élargi ; les veines qui le traversent sont exposées au risque de rupture par cisaillement lors de secousses brutales et ce d'autant plus que la tête du nourrisson, lourde par rapport au reste du corps, est mal maintenue par les muscles cervicaux. Il en résulte des hémorragies sous-durales ou sous-arachnoïdiennes. Des lésions parenchymateuses peuvent être provoquées par les chocs du cerveau sur le crâne ou par des cisaillements se produisant entre substance blanche et substance grise lors de mouvements cérébraux de va-et-vient.

Concernant les os, la torsion des membres lors des secousses peut entraîner de petites fractures des métaphyses des os longs ou encore des décollements du périoste diaphysaire responsable d'hémorragies sous-périostées, tandis que la pression des mains de l'adulte sur le thorax peut être à l'origine de plusieurs fractures des arcs costaux postérieurs. Une fracture du crâne peut exister s'il y a eu impact crânien en plus des secousses.

L'atteinte oculaire est un élément très important du syndrome de l'enfant secoué. Des hémorragies rétinienues sont présentes dans 80 à 90 % des cas ; elles sont en général massives et bilatérales. Il y a une corrélation entre l'importance du saignement intra-oculaire et la gravité de l'état neurologique initial ainsi que celle du pronostic vital. Il a été insisté sur le fait qu'un traumatisme crânien avec fracas osseux et lésions intracrâniennes ne s'accompagne pas de saignement intra-oculaire : l'association d'hémorragies intra-oculaires et intracrâniennes témoigne donc des secousses violentes infligées à l'enfant.

Pour ce qui concerne le pronostic, il est sévère. Une série réunie à Bruxelles fait état d'une mortalité de 8 à 10 % et de séquelles dans environ 50 % des cas : déficits moteurs type hémiplégie ou tétraplégie, troubles visuels graves (cécité, amblyopie), épilepsie, tandis que l'imagerie cérébrale révèle une atrophie focale ou généralisée. Dans le service de neurochirurgie de l'hôpital Necker-Enfants Malades à Paris, sur 230 nourrissons avec hématome sous-dural hospitalisés de 1996 à 2000, il y a eu 10 % de mortalité et 60 % de séquelles neuropsychologiques, gravissimes pour la moitié d'entre elles.

Ph. L.