

# La Lettre d'ICAR

## Comité Scientifique

Yvon Berland, Marseille  
Gilbert Deray, Paris  
Maurice Laville, Lyon

## Coordinateur National

Vincent Launay-Vacher, Paris

## Coordinateurs Régionaux

Philippe Brunet, Marseille  
Jean-Pierre Fauvel, Lyon  
Svetlana Karie, Paris

## Adaptation de la posologie des médicaments chez le patient insuffisant rénal.

Il est en règle considéré qu'environ 75% des médicaments commercialisés en France, présentent une excrétion urinaire terminale complète ou partielle. Leur pharmacocinétique (PK) sera profondément modifiée chez le patient insuffisant rénal (IR). Les 25% restant présentent quant à eux une élimination métabolique, hépatique pour la plupart, prédominante. Cependant, des modifications de la PK de certains de ces médicaments ont également été rapportées chez les patients présentant une IR [1]. Ainsi, tous les médicaments présentent potentiellement des altérations de leur PK chez le patient IR [2]. La PK, définie comme l'étude du devenir des médicaments après administration dans un organisme, comporte 4 phases : l'Absorption lorsque l'administration est réalisée par une voie autre que l'IV bolus, la Distribution, le Métabolisme et l'Élimination. Dans cette lettre sont présentées les différentes modifications PK attendues chez le patient IR, sur chacune des phases de la PK des médicaments [2-4].

### L'Absorption

Dans l'exemple d'un médicament administré par os, la phase d'absorption ne consiste pas uniquement en un passage du médicament au travers de la paroi intestinale. Le médicament traverse successivement l'estomac, l'intestin puis le foie avant d'atteindre la circulation systémique. Les modifications PK de l'absorption chez le patient IR peuvent donc résulter de modifications gastriques, intestinales ou hépatiques. Sur le plan intestinal et hépatique, notamment, le métabolisme est diminué et donc l'effet de premier passage du fait d'une réduction de l'activité des enzymes du cytochrome P450 (CYP).

### La Distribution

La distribution d'un médicament consiste en sa fixation aux protéines plasmatiques et en sa diffusion dans les compartiments périphériques. Deux paramètres PK la caractérisent : la fraction libre de médicament ( $f_u$ ) qui augmente

du fait de l'hypoalbuminémie, fréquente chez le patient IR, mais aussi du fait d'interactions entre les toxines urémiques (produits du catabolisme s'accumulant au cours de l'insuffisance rénale) et les médicaments au niveau des sites de liaison sur les protéines plasmatiques, et le volume de distribution ( $V_d$ ) qui augmente en conséquence de l'augmentation de  $f_u$ .

### Le Métabolisme

L'activité des enzymes hépatiques est réduite chez le patient IR. De plus, chez ces patients, les toxines urémiques vont interagir au niveau du captage hépatique des médicaments. En effet dans certains cas, celui-ci s'effectue par l'intermédiaire d'un transporteur actif. Certaines toxines urémiques sont également substrats de ce transporteur et vont interagir avec les médicaments, entraînant une diminution de leur captage, et donc de leur métabolisme, hépatique.

### L'Élimination

L'élimination rénale des médicaments est profondément altérée chez le patient IR. Tous les mécanismes rénaux sont altérés, la filtration glomérulaire mais aussi la sécrétion tubulaire du fait d'interactions entre les toxines urémiques et certains transporteurs tubulaires des médicaments.

Toutes ces modifications tendent globalement à augmenter les concentrations plasmatiques de médicament. En l'absence de réduction de la posologie, les concentrations atteignent la zone de toxicité. C'est la raison pour laquelle il est indispensable d'adapter la posologie des médicaments chez le patient IR, lorsque cela est nécessaire, pour éviter un surdosage médicamenteux, qui peut être sévère.

Le 13 Octobre 2004

**Références :** [1] Launay-Vacher V, Izzedine H, Deray G. Statins' dosage in patients with renal failure and cyclosporine drug-drug interaction in transplant-recipient patients. *Int J Cardiol* 2004, in press; [2] Nolin TD., Frye RF., Matzke GR. Hepatic drug metabolism and transport in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 906-925; [3] Turnheim K. When drug therapy gets old: Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol* 2003; 38: 843-853; [4] Launay-Vacher V., Storme T., Izzedine H., Deray G. Modifications pharmacocinétiques chez le patient insuffisant rénal. *Presse Med* 2001; 30: 597-604.

## Exemples d'inhibiteurs de la transcriptase inverse

Cl <sub>Cr</sub> (ml/min)	Combivir®		Ziagen®	Sustiva®	Viread®	Emtriva®
	Zidovudine <sup>(1)</sup>	Lamivudine <sup>(1)</sup>	Abacavir <sup>(1)</sup>	Efavirenz <sup>(1)</sup>	Ténofovir <sup>(1)</sup>	Emtricitabine <sup>(2)</sup>
> 80	300 mg toutes les 12 heures	150 mg toutes les 12 heures	300 mg toutes les 12 heures	600 mg toutes les 24 heures	300 mg toutes les 24 heures	200 mg toutes les 24 heures
80-50	300 mg toutes les 12 heures	150 mg toutes les 12 heures	300 mg toutes les 12 heures	600 mg toutes les 24 heures	300 mg toutes les 24 heures	200 mg toutes les 24 heures
50-30	300 mg toutes les 12 heures	150 mg toutes les 24 heures	300 mg toutes les 12 heures	600 mg toutes les 24 heures	300 mg toutes les 48 heures	200 mg toutes les 48 heures
30-15	100 mg toutes les 8 heures	150 mg puis 100 mg toutes les 24 heures	300 mg toutes les 12 heures	600 mg toutes les 24 heures	300 mg toutes les 72 à 96 heures	200 mg toutes les 72 heures
< 15 et HD	100 mg toutes les 8 heures	150 mg puis 25 à 50 mg toutes les 24 heures	300 mg toutes les 12 heures	600 mg toutes les 24 heures	300 mg 1 fois par semaine	200 mg toutes les 96 heures

*Nécessite une adaptation de la posologie.*

Sources : <sup>(1)</sup>Izzedine H., Launay-Vacher V., Deray G. GPR antiviraux. 2<sup>ème</sup> édition. Guide de prescription des médicaments chez le patient insuffisant rénal. Méditations International, Paris, 2003 ; <sup>(2)</sup>Données Laboratoire.

Note : Combivir® ne permet pas une adaptation adéquate de la posologie de chacun des 2 principes actifs chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min. Par conséquent chez ces patients, l'administration des 2 médicaments devra être réalisée séparément, aux posologies adaptées au niveau de fonction rénale.

**ICAR** - Tél. 01 42 17 72 30 - Fax 01 42 17 72 12 - E-mail icar.nephro@psl.ap-hop-paris.fr  
La diffusion de ce service est assurée avec le soutien du Laboratoire Gilead Sciences. La rédaction de la Lettre d'ICAR et les recherches bibliographiques sont effectuées sous la seule responsabilité du Conseil Scientifique et des Coordinateurs d'ICAR. Le Laboratoire Gilead Sciences n'est intervenu en aucune façon sur le contenu de la Lettre d'ICAR.