

# Dosage des antibiotiques en cas d'insuffisance rénale chronique

Auteur : V. Bourquin

Numéro : 3128  
Sujet: Maladies infectieuses

**Les patients avec une insuffisance rénale chronique (IRC) sont à haut risque de développer des effets indésirables et des interactions médicamenteuses. Le dosage des antibiotiques chez ces patients est une tâche souvent difficile. L'insuffisance rénale induit des changements physiopathologiques qui modifient la pharmacocinétique en agissant sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination des antibiotiques. En général, l'adaptation de la posologie des antibiotiques est réalisée en réduisant les doses ou en augmentant l'intervalle des prises. Ces deux méthodes peuvent être combinées. Certains antibiotiques doivent être évités en cas d'IRC en raison d'un manque d'efficacité ou d'une augmentation de leur toxicité. Des recommandations sont à disposition des praticiens pour les aider à adapter la posologie des antibiotiques.**

## introduction

Les K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) définissent l'insuffisance rénale chronique (IRC) comme une atteinte rénale ou une baisse du taux de filtration glomérulaire (GFR) d'une durée d'au moins trois mois. Les stades d'IRC des K/DOQI sont basés sur le GFR (tableau 1).<sup>1</sup>

**Tableau 1.** Classification K/DOQI selon le GFR de l'insuffisance rénale chronique

K/DOKI = Kidney Disease Outcome Quality Initiative; GFR = glomerular filtration rate, taux de filtration glomérulaire.

Stade	Description	GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
1	Maladie rénale avec GFR normal	≥ 90
2	Maladie rénale avec faible baisse GFR	60-89
3	Baisse modérée GFR	30-59
4	Baisse sévère GFR	15-29
5	Insuffisance rénale terminale	< 15 ou dialyse

Une prescription médicamenteuse inadéquate chez un patient avec une IRC peut s'avérer toxique ou inefficace. Les personnes âgées sont particulièrement à risque. En effet, elles présentent une diminution de la fonction rénale et nécessitent de multiples traitements. Aux Etats-Unis par exemple, les patients de plus de 65 ans représentent environ un sixième de la population, mais bénéficient de plus d'un tiers des prescriptions médicamenteuses.<sup>2</sup>

L'IRC va modifier le flux sanguin glomérulaire, le taux de filtration glomérulaire, la sécrétion et la réabsorption tubulaire, ainsi que le métabolisme rénal. Ceci va entraîner des modifications de l'absorption, de la biodisponibilité, de la liaison aux protéines, du volume de distribution et du métabolisme des médicaments.

Le praticien doit être attentif aux métabolites actifs ou toxiques qui peuvent s'accumuler en cas d'IRC et ainsi avoir des effets exagérés ou indésirables. Il doit connaître les différents moyens d'adapter la posologie médicamenteuse en fonction de l'atteinte rénale.

## estimation du taux de filtration glomérulaire

L'adaptation posologique des médicaments est basée sur la fonction rénale estimée par le taux de filtration glomérulaire (GFR). Celui-ci peut être calculé à partir de la valeur de la créatinine sérique en utilisant des équations qui tiennent compte de l'âge, du sexe, de la race et du poids du patient. Pour que cette estimation soit valide, la fonction rénale doit être stable et la créatinine sérique constante.

Les K/DOQI proposent d'utiliser soit la formule traditionnelle de Cockcroft-Gault, soit l'équation simplifiée tirée de l'étude MDRD pour estimer le GFR. Ces équations sont accessibles via internet sous [www.kdoqi.org](http://www.kdoqi.org) (GFR calculator).

L'équation de Cockcroft et Gault est adéquate chez les patients sans maladie rénale ou avec une atteinte modérée de la fonction rénale (GFR  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Elle ne doit pas être utilisée pour des GFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### quelques principes de pharmacocinétique générale <sup>3</sup>

Le but de la pharmacocinétique est de fournir les connaissances nécessaires à l'adaptation de la posologie pour obtenir les concentrations plasmatiques d'un médicament permettant la meilleure efficacité avec le minimum d'effets indésirables. On admet en effet qu'à concentration trop faible, le médicament est inefficace et à concentration trop élevée, les effets indésirables deviennent trop importants par rapport à l'efficacité.

Nous revenons tout d'abord sur quelques définitions pour mieux comprendre ensuite la logique de la prescription médicamenteuse en cas d'IRC.

#### Volume de distribution

Le volume apparent de distribution ( $V_d$ ) est le volume fictif, exprimé en litres ou en litres par kilogramme, dans lequel se distribue le médicament en supposant que sa concentration soit homogène, c'est-à-dire que la concentration tissulaire moyenne soit identique à celle du plasma. Le pic de concentration d'un médicament après une dose initiale est déterminé par le  $V_d$ . C'est un concept important, car une dose initiale correcte pourra être déterminée en connaissant la concentration plasmatique désirée et le  $V_d$ , qui peut être calculé ou retrouvé dans la littérature.

#### Clairance

La clairance est la fraction d'un volume théorique totalement épuré (c'est-à-dire ne contenant plus le médicament concerné) par unité de temps. La clairance plasmatique est le volume apparent de plasma épuré par unité de temps. La clairance globale ou totale est la fraction du  $V_d$  qui est totalement épuré par unité de temps. On conçoit que la clairance totale dépend de la constante d'élimination et donc de la demi-vie plasmatique et du  $V_d$ . La clairance est une constante en cinétique linéaire.

#### Demi-vie plasmatique

La demi-vie plasmatique d'un médicament ( $T_{1/2}$ ) est le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique diminue de moitié. La connaissance de la  $T_{1/2}$  permet de prévoir la fréquence d'administration du médicament (nombre de prises journalières) pour obtenir la concentration plasmatique souhaitée. Typiquement, un plateau de concentration steady state est obtenu après environ trois à quatre  $T_{1/2}$ . Après l'arrêt de l'administration d'un médicament, son élimination est de 97% après cinq  $T_{1/2}$ .

### altérations pharmacocinétiques en cas d'insuffisance rénale

Nous allons décrire maintenant les altérations pharmacocinétiques provoquées par l'IRC sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination des médicaments.<sup>3</sup>

#### Absorption

La biodisponibilité désigne la fraction de la dose administrée qui atteint sous forme inchangée la circulation systémique. Elle peut être influencée par de nombreux changements physiologiques au niveau du tractus

gastro-intestinal, dont la plupart sont retrouvés lors de pathologies rénales.

Une gastroparésie est communément mise en évidence chez les patients avec IRC, encore plus fréquemment s'ils souffrent d'un diabète sucré, ce qui va prolonger la vidange gastrique et provoquer un délai dans l'absorption des médicaments. La biodisponibilité de beaucoup de médicaments est influencée par le pH gastrique. En cas d'IRC, celui-ci est augmenté et l'absorption des médicaments favorisée en milieu acide est diminuée. De même, la galénique de nombreux comprimés nécessite souvent un milieu acide pour se dissoudre. La prise de chélateurs du phosphate, d'anti-acides, d'antihistaminiques H<sub>2</sub>, d'inhibiteurs de la pompe à protons, fréquente dans cette population de patients, altère également le pH gastrique et dans une moindre mesure la motilité gastro-intestinale. Les patients avec une IRC prennent souvent une importante quantité de chélateurs et la formation de complexes non absorbables diminue la biodisponibilité de certains antibiotiques, particulièrement les fluoroquinolones et les tétracyclines. Enfin, en cas de surcharge hydrosodée, il apparaît un œdème de la muqueuse gastrique qui va également diminuer l'absorption des médicaments.

La biodisponibilité de certains médicaments est augmentée dans l'IRC par diminution de l'activité du cytochrome P450,<sup>4</sup> de la P-glycoprotéine et de l'altération du premier passage hépatique. Par contre, dans le même temps, la liaison aux protéines des médicaments est diminuée avec plus de médicaments non liés métabolisés.

Pour toutes ces raisons, il est difficile d'estimer et d'évaluer l'absorption orale d'un médicament chez un patient avec une IRC.

### Distribution

Une altération de la liaison des médicaments aux protéines et aux tissus, ainsi que de la composition corporelle va avoir un effet sur le  $V_d$ . Tous ces facteurs sont influencés par la fonction rénale. La concentration plasmatique d'un médicament représente la partie liée aux protéines, ainsi que la partie non liée. C'est seulement la partie libre (non liée) qui exerce son effet pharmacologique. En cas d'IRC, il y a une altération de la liaison aux protéines, en particulier pour les céphalosporines, les pénicillines et les sulfamidés. De même, le  $V_d$  peut augmenter en présence d'œdème et être diminué chez un patient déshydraté ou sarcopénique. Il est difficile de prédire les conséquences cliniques de ces altérations.

### Métabolisme

Le métabolisme rénal joue un rôle dans l'élimination des médicaments. L'urémie peut l'influencer en diminuant la biotransformation et l'élimination de métabolites actifs ou toxiques. Les céphalosporines, le métronidazole et la nitrofurantoïne, par exemple, ont des métabolites actifs ou toxiques.<sup>6</sup>

Les tables d'adaptations posologiques des médicaments sont souvent dérivées d'études chez des patients avec une IRC stable. Ces recommandations sont souvent extrapolées aux patients sévèrement malades avec une insuffisance rénale aiguë (IRA). Il faut savoir que la biotransformation est conservée au début de l'atteinte rénale aiguë et que cette extrapolation peut amener à sous-doser les médicaments chez les patients avec IRA.<sup>5</sup>

### Élimination

L'élimination des médicaments dépend du taux de filtration glomérulaire (GFR), de la taille des molécules et de leur liaison aux protéines. En cas d'IRC, elle est prolongée si elle est dépendante d'un transport actif au niveau du tubule rénal. C'est le cas de la pénicilline G et du triméthoprime.

### dosage théorique en cas d'insuffisance rénale <sup>6</sup>

L'évaluation clinique commence toujours par une prise d'anamnèse détaillée et un examen physique. Il faut connaître l'histoire médicamenteuse avec la possibilité d'allergie ou de toxicité, ainsi que la prescription actuelle. On recherche alors les possibles interactions médicamenteuses et les effets indésirables. Il ne faut pas oublier que les patients avec une IRC sont souvent polymorbides et prennent de nombreux médicaments. En moyenne, les patients en dialyse reçoivent onze médicaments différents et ont une incidence trois fois plus élevée d'effets secondaires que les patients avec une fonction rénale normale.<sup>7</sup>

Il faut ensuite estimer si le patient est hypovolémique, euvolémique ou hypovolémique ce qui nous renseignera sur le  $V_d$  et la biodisponibilité médicamenteuse comme nous l'avons vu.

L'atteinte d'autres organes excréteurs, comme le foie par exemple, doit nous dicter la prudence dans la prescription médicamenteuse en raison de l'absence de voie alternative pour le métabolisme et l'élimination des médicaments.

### Dose de charge (initiale) <sup>3</sup>

Le but d'une dose de charge est d'obtenir rapidement une concentration plasmatique thérapeutique. Une erreur fréquente dans l'administration de médicaments à des patients avec une IRC est de réduire cette dose initiale. Dans la plupart des cas, une dose de charge normale doit être administrée même en cas d'IRC sévère afin d'obtenir rapidement un effet thérapeutique. Les patients avec une hypervolémie (par exemple des œdèmes ou de l'ascite) peuvent même avoir besoin d'une dose de charge plus importante en raison d'une augmentation du  $V_d$ . C'est particulièrement le cas chez les patients de soins intensifs avec une IRA. Au contraire, chez un patient déshydraté ( $V_d$  diminué), on réduira la dose initiale.

### Dose de maintien et ajustement en fonction du GFR

Après la dose initiale, il faut continuer avec une dose de maintien pour garder une concentration plasmatique stable, un steady state. Si une activité pharmacologique immédiate n'est pas urgente, la dose de charge peut être omise et le steady state est graduellement obtenu par l'administration de la dose de maintien.

En général, deux méthodes sont utilisées pour adapter la dose de maintien chez les patients avec IRC ; soit en augmentant l'intervalle des prises, soit en diminuant la dose. Ces méthodes peuvent être utilisées seules ou en combinaison. En diminuant la dose et en gardant le même intervalle de prises, on garde une concentration plasmatique plus constante avec le risque toutefois d'une toxicité si l'intervalle est inadéquat pour permettre l'élimination du médicament. En gardant la même dose et en augmentant l'intervalle de prises, on laisse plus de temps pour l'élimination du médicament avant la prochaine dose avec un plus grand risque de concentration infrathérapeutique, surtout à la fin de l'intervalle.

La mesure de la concentration plasmatique d'un médicament lorsqu'elle est possible permet d'établir une relation entre concentration et effets et facilite ainsi l'adaptation de la posologie.

Les recommandations pour l'adaptation posologique des médicaments se retrouvent dans plusieurs sources.<sup>6,8-11</sup> Une étude a comparé quatre sources différentes et a pu mettre en évidence des recommandations différentes et parfois contradictoires.<sup>12</sup> Ces guides divisent souvent l'IRC en trois catégories en fonction du GFR ; moins de 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, entre 10 et 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et plus de 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Cette classification ne correspond malheureusement pas au stade de l'IRC des K/DOQI.

Après toutes ces constatations et réserves, nous avons dressé un tableau pratique pour l'adaptation des antibiotiques chez les patients avec IRC ([tableau 2](#)). Ces recommandations peuvent être utilisées pour débiter un traitement et devront être individualisées en fonction de la réponse clinique et des concentrations plasmatiques.

**Tableau 2. Adaptation des antibiotiques en fonction du taux de filtration glomérulaire (GFR)<sup>6,8-11</sup>**

Médicament	Dosage usuel fréquence administration	Méthode	Ajustement dosage (pourcentage du dosage usuel) Ajustement fréquence administration en fonction GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )		
			>50	10 à 50	< 10
<b>Aminoglycosides*</b>					
Amikacine** (Amikin)	15 mg/kg 1 x par jour	D&I	100% 1 x par jour	** 1 x par jour à 1 x par 3 jours	** 1 x par 2 à 3 jours
Gentamicine** (Garamycine)	5-7 mg/kg 1 x par jour	D&I	100% 1 x par jour	** 1 x par jour à 1 x par 3 jours	** 1 x par 2 à 3 jours
Netilmicine** (Netromycine)	6 mg/kg 1 x par jour	D&I	100% 1 x par jour	** 1 x par jour à 1 x par 3 jours	** 1 x par 2 à 3 jours
Tobramycine** (Obracine)	5-7 mg/kg 1 x par jour	D&I	100% 1 x par jour	** 1 x par jour à 1 x par 3 jours	** 1 x par 2 à 3 jours
<b>Antifongiques</b>					
Amphotéricine B (Fungizone)	0,4 à 1 mg/kg 1 x par jour	I	1 x par jour	1 x par jour	1 x par jour à 1 x par 2 jours
Capsosfungine (Cancidas)	Pas d'ajustement				
Fluconazole (Diflucan)	200 à 400 mg 1 x par jour	D	100%	50%	50%
Itraconazole (Sporanox) i.v.	200 mg 2 x par jour		100% 2 x par jour	Pas recommandé si GFR < 30	Pas recommandé
Itraconazole (Sporanox) p.o.	100 à 200 mg 2 x par jour	D	100%	100%	50%
Voriconazole (Vfend) i.v.	6 mg/kg pour 2 premières doses, puis 4 mg/kg 2 x par jour		100% 2 x par jour	Pas recommandé	Pas recommandé
Voriconazole (Vfend) p.o.	Pas d'ajustement				
<b>Antiviraux</b>					
Aciclovir*** (Zovirax) i.v.	5 à 10 mg/kg 3 x par jour	D&I	100%	100% 1 à 2 x par jour	50% 1 à 2 x par jour
Aciclovir p.o. (Zovirax)	200 à 800 mg 2 à 6 x par jour	D&I	100%	100%	200 mg 2 x par jour
Valaciclovir (Valtrex)	500 à 1000 mg 2 à 3 x par jour		100%	100% 1 à 2 x par jour	500 mg par jour
<b>Carbapénèmes</b>					
Ertapénem (Invanz)	1 g 1 x par jour	D	100%	100%	50%
Imipénem (Tienam)	0,25 à 1 g 4 x par jour	D	100%	50%	25%
Méropénem (Meronem)	1 g 3 x par jour	D&I	100% 3 x par jour	100% 2 x par jour	50% 1 x par jour
<b>Céphalosporines</b>					
Céfaclor (Ceclor)	250 à 500 mg 3 x par jour	D	100%	50 à 100%	50%
Céfazoline (Kefzol)	1 à 2 g 3 x par jour	I	3 x par jour	2 x par jour	1 x par jour à 1 x par 2 jours
Céfépime (Maxipime)	2 g 2 à 3 x par jour	D&I	100% 2 à 3 x par jour	50 à 100% 1 x par jour	25 à 50% 1 x par jour
Céfixime (Céphoral)	200 mg 2 x par jour	D	100%	75%	50%
Céfotaxime (Claforan)	1 à 2 g 3 x par jour	I	2 à 3 x par jour	1 à 2 x par jour	1 x par jour
Cefpodoxime (Podomexef)	200 mg 2 x par jour	I	2 x par jour	1 x par jour	1 x par jour

**Tableau 2. Suite**

Médicament	Dosage usuel fréquence administration	Méthode	Ajustement dosage (pourcentage du dosage usuel) Ajustement fréquence administration en fonction GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )		
			> 50	10 à 50	< 10
Ceftazidime (Fortam)	1 à 2 g 3 x par jour	I	2 à 3 x par jour	1 à 2 x par jour	1 x par jour à 1 x par 2 jours
Ceftriaxone (Rocéphine)	Pas d'ajustement				
Céfuroxime (Zinacef) i.v.	0,75 à 1,5 g 3 x par jour	I	3 x par jour	2 à 3 x par jour	1 x par jour
Céfuroxime (Zinat) p.o.	Pas d'ajustement				
<b>Macrolides</b>					
Azithromycine (Zithromax)	Pas d'ajustement				
Clarithromycine (Klacid)	500 mg 2 x par jour	D	100%	75%	50%
Erythromycine (Erythrocin)	250 à 500 mg 2 à 4 x par jour	D	100%	100%	50-75%
<b>Pénicillines</b>					
Amoxicilline (Clamoxyl)	250 à 750 mg 3 x par jour	I	3 x par jour	2 à 3 x par jour	1 x par jour
Amoxicilline/clavulanate (Augmentin)	500/125 mg 3 x par jour	D&I	100% 3 x par jour	50 à 100% 2 x par jour	50 à 100% 1 x par jour
Flucloxacilline (Floxapen)	Pas d'ajustement				
Benzylpénicilline (Pénicilline G)	0,5 à 4 millions d'UI 4 à 6 x par jour	D	100%	75%	20 à 50%
Phénoxyéthylpénicilline (Ospen)	Pas d'ajustement				
Pipéracilline/tazobactam (Tazobac)	4,5 g 3 x par jour	D	100%	50%	50%
<b>Quinolones</b>					
Ciprofloxacine (Ciproxine)	400 mg i.v. ou 500 à 750 mg p.o. 2 x par jour	D	100%	50 à 75%	50%
Lévofloxacine (Tavanic)	250 à 750 mg 1 x par jour	D&I	100% 1 x par jour	500 à 750 mg initialement, puis 250 à 750 mg 1 x par jour à 1 x par 2 jours	500 mg initialement, puis 250 à 500 mg 1 x par 2 jours
Moxifloxacine (Avalox)	Pas d'ajustement				
Norfloxacine (Noroxin)	400 mg 2 x par jour	I	2 x par jour	1 à 2 x par jour	Pas recommandé
Ofloxacine (Tarivid)	200 à 400 mg 2 x par jour	D&I	100% 2 x par jour	100% 1 x par jour	50% 1 x par jour
<b>Sulfamidés</b>					
Sulfaméthoxazole/ Triméthoprime (Bactrim) i.v.	5 mg/kg 3 x par jour	D	100%	50%	Pas recommandé
Sulfaméthoxazole/ Triméthoprime (Bactrim) p.o.	800/160 mg 2 x par jour	D	100%	50%	Pas recommandé
<b>Tétracyclines</b>					
Doxycycline (Vibramycine)	Pas d'ajustement				
<b>Autres</b>					
Aztréonam (Azactam)	1 à 2 g 2 à 3 x par jour	D	100%	50%	25%
Chloramphénicol	Pas d'ajustement				
Clindamycine (Dalacin)	Pas d'ajustement				
Linézolide (Zyvoxid) p.o.	Pas d'ajustement				

**Tableau 2. Suite**

Médicament	Dosage usuel fréquence administration	Méthode	Ajustement dosage (pourcentage du dosage usuel) Ajustement fréquence administration en fonction GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )		
			> 50	10 à 50	< 10
Métronidazole (Flagyl)	500 mg 2 à 4 x par jour	D	100%	100%	75%
Nitrofurantoïne (Furadantine)	50 à 100 mg 4 x par jour	D	100%	Pas recommandé	Pas recommandé
Teicoplanine (Targocid)	6 mg/kg 1 x par jour	I	1 x par jour	1 x par 2 jours	1 x par 3 jours
Vancomycine* (Vancocine)	1 g 2 x par jour	I	1 à 2 x par jour	1 x par jour à 1 x par 4 jours	1 x par 4 à 7 jours

\* Administration une fois par jour sauf en cas d'endocardite (3 x par jour).

\*\* Adaptation en fonction de la concentration sérique.

\*\*\* Pour éviter la néphrotoxicité, il est recommandé de maintenir une diurèse journalière de 1 ml par 1,3 mg d'aciclovir administré.

GFR = taux de filtration glomérulaire ; D = ajustement dosage ; I = ajustement intervalle ; D&I = ajustement dosage et intervalle

### antibiotiques et toxicité rénale <sup>3,13,14</sup> (tableau 3)

#### Nécrose tubulaire aiguë

Quand un antibiotique ou son métabolite a une action toxique directement sur le tubule rénal, une nécrose tubulaire aiguë peut se développer. L'atteinte est généralement dose-dépendante et touche préférentiellement le tubule proximal.

**Tableau 3. Antibiotiques et toxicité rénale <sup>3,13,14</sup>**

Nécrose tubulaire aiguë	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amphotéricine B</li> <li>• Céphalosporines</li> <li>• Fluoroquinolones               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ciprofloxacine</li> <li>– Lévofloxacine</li> </ul> </li> <li>• Pénicillines               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Amoxicilline</li> <li>– Amoxicilline/clavulanate</li> <li>– Flucloxacilline</li> <li>– Pénicilline G</li> <li>– Pipéracilline/tazobactam</li> </ul> </li> <li>• Sulfamidés</li> <li>• Vancomycine</li> </ul>
Néphropathie par dépôt de cristaux	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aciclovir</li> <li>• Aminopénicilline               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Amoxicilline</li> </ul> </li> <li>• Nitrofurantoïne</li> <li>• Quinolones               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ciprofloxacine</li> <li>– Norfloxacine</li> </ul> </li> <li>• Sulfamidés</li> </ul>
Néphrite interstitielle aiguë immuno-allergique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aminopénicilline               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Amoxicilline</li> </ul> </li> <li>• Nitrofurantoïne</li> <li>• Quinolones               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ciprofloxacine</li> <li>– Norfloxacine</li> </ul> </li> <li>• Sulfamidés</li> </ul>

#### Aminoglycosides

Les aminoglycosides ont une excellente activité bactéricide sur les bactéries Gram négatif et sont largement utilisés lors d'infections graves. La néphrotoxicité des aminoglycosides est bien connue et documentée.<sup>14,15</sup> Ils sont peu liés aux protéines et éliminés par le rein. Ils s'accumulent et provoquent des dommages au niveau des cellules tubulaires proximales. La néphrotoxicité apparaît classiquement après 5 à 10 jours de traitement. Généralement, l'atteinte est réversible après l'arrêt du traitement, mais peut prendre plusieurs jours.

En augmentant la dose initiale et en prolongeant le temps entre deux prises (une fois par jour), on peut diminuer la néphrotoxicité des aminoglycosides.<sup>16</sup> Cette stratégie permet un effet post-antibiotique prolongé et laisse la possibilité d'augmenter l'intervalle de prises en conservant un effet bactéricide identique.

Les recommandations actuelles sont d'éviter les aminoglycosides autant que possible chez les patients avec IRC. Si l'on doit toutefois les utiliser, il faut commencer avec une dose de charge et adapter la dose de maintien en fonction du GFR. Le suivi des taux plasmatiques est essentiel.

## Amphotéricine

L'amphotéricine B (Fungizone) a un large spectre d'activité, ce qui en fait un antibiotique attrayant pour les différentes infections fongiques. Son potentiel néphrotoxique est grand. Il provoque une vasoconstriction artérielle systémique et rénale, induit des lésions ischémiques et augmente la perméabilité des membranes au sodium et au potassium.

Afin de prévenir cette atteinte, il faut maintenir une bonne volémie chez les patients recevant cet antibiotique. Des préparations liposomales (AmBisome, Abelcet) sont moins néphrotoxiques, mais plus onéreuses. En cas d'IRC, on essaiera de choisir un autre antifongique.

## Néphropathie sur dépôt de cristaux

Les cristaux de différents antibiotiques peuvent précipiter dans le rein et produire une atteinte rénale. L'IRA se développe le plus souvent par précipitation des cristaux au niveau du tubule distal, en raison de leur relative insolubilité dans l'urine. Une réaction cellulaire au niveau de l'interstice peut accompagner la déposition intraluminaire des cristaux.

Le principal facteur de risque favorisant le dépôt de cristaux au niveau rénal est l'hypovolémie. Chez les patients avec une IRC, un dosage trop important est également contributif, ainsi que le pH urinaire.

## Aciclovir<sup>17</sup>

L'aciclovir (Zovirax) est un bon exemple car il est quasiment insoluble dans l'urine et peut donc précipiter, particulièrement dans la lumière du tube distal. L'IRA est généralement asymptomatique et se développe en 24 à 48 heures après l'administration d'aciclovir. L'examen des urines met en évidence des cristaux, une hématurie et une pyurie. L'atteinte est réversible à l'arrêt du traitement.

Pour prévenir cette néphrotoxicité, l'administration de cet antibiotique doit se faire lentement sur une à deux heures. Le patient doit être correctement hydraté afin de maintenir une bonne diurèse, prévenant ainsi la déposition de cristaux dans les tubules.

## Néphrite interstitielle aiguë immuno-allergique<sup>18</sup>

La néphrite interstitielle aiguë (NIA) est une atteinte inflammatoire des tubules rénaux, ainsi que de l'interstice. La plupart des cas de NIA sont des réactions d'hypersensibilité aux médicaments. Les antibiotiques, les bêta-lactamines (pénicilline, céphalosporine) en particulier, sont communément impliqués dans les NIA.

La NIA se présente comme une IRA oligurique apparaissant environ deux semaines après l'exposition à l'antibiotique, mais pouvant survenir plus précocement si le patient a déjà été sensibilisé auparavant. Les manifestations systémiques d'une NIA sur bêta-lactame ou sulfamidés sont de la fièvre, une éosinophilie et un rash cutané. Sur le plan rénal, on constate une IRA, une pyurie stérile, une éosinophilurie et une légère protéinurie (l 1 g par jour). La récupération de la fonction rénale peut prendre des semaines, voire des mois. L'administration de stéroïdes à un dosage de 0,5 à 1 mg/kg/j pourrait être bénéfique dans certaines situations.

## antibiotiques et insuffisance rénale chronique

### Antifongiques

Le voriconazole (Vfend) ne doit pas être donné par voie intraveineuse chez les patients avec une IRC de stade 3 ou plus car son transporteur, le sel de sodium de l'éther butylsulfonique de la bêta-cyclodextrine (SBECD), peut s'accumuler et provoquer une toxicité tubulaire. La forme orale du voriconazole a une excellente biodisponibilité et ne requiert pas d'adaptation posologique en cas d'IRC.

### Antibactériens

#### Céphalosporines

La plupart des céphalosporines ont une demi-vie prolongée en cas d'IRC et nécessitent une réduction de la dose de maintien. Elles ont un effet bactéricide continu, qui est dépendant du temps durant lequel le taux tissulaire est au-dessus de la concentration minimale inhibitrice. Contrairement aux aminoglycosides, elles ont peu d'effet post-antibiotique. On adaptera la dose de maintien en gardant le même intervalle de prises. La dose de charge reste la même, afin d'obtenir rapidement un effet thérapeutique. Enfin, les céphalosporines étant éliminées par le rein, leur effet sera diminué pour traiter une infection urinaire ou un kyste rénal infecté, en cas d'IRC. Pour cette raison, des doses plus importantes seront nécessaires dans ces indications.

## Pénicillines

Les remarques faites pour les céphalosporines sont également valables pour les pénicillines.

Une concentration sérique excessive de pénicilline G injectable peut être associée à une toxicité neuromusculaire, des myoclonies, des convulsions et un coma.

## Quinolones

Les fluoroquinolones ont un large spectre d'activité avec une couverture aussi bien des bactéries Gram positif que négatif, une bonne pénétration tissulaire, ainsi qu'une excellente biodisponibilité. La plupart des fluoroquinolones, à l'exception de la moxifloxacine (Avalox), ont une excrétion urinaire et nécessitent une réduction de la dose en cas d'IRC. Pour assurer une concentration tissulaire adéquate, une dose de charge doit être donnée si la dose de maintien est adaptée. Le  $V_d$  ne semble pas se modifier, même chez les patients avec une IRC sévère. Les fluoroquinolones et particulièrement la ciprofloxacine (Ciproxine) sont chélatées par les anti-acides contenant de l'aluminium ou du magnésium (par exemple Alucol) et les chélateurs du phosphate (carbonate ou acétate de calcium), avec le risque de taux infrathérapeutique en cas de prise conjointe. Les patients prenant un chélateur du phosphate doivent respecter un intervalle d'au moins deux heures entre la prise de la fluoroquinolone et du chélateur.

## Sulfamidés

Les sulfamidés peuvent induire des hypoglycémies en raison de similarités structurelles avec les sulfonylurés. Le sulfaméthoxazole (Bactrim) peut stimuler la sécrétion d'insuline et modifier la liaison aux protéines des sulfonylurés.

## Vancomycine

La vancomycine est un glycopeptide avec une activité sur les bactéries Gram positif. Sa pharmacocinétique est complexe chez les patients avec IRC. Elle est éliminée par le rein et sa demi-vie est augmentée en cas d'IRC, de même que son  $V_d$ . Elle nécessite une dose de charge chez les patients en surcharge volémique, avec ensuite une augmentation de l'intervalle de prise et le suivi du taux plasmatique.

## Autres

La nitrofurantoïne (Furadantine) a un métabolite toxique qui peut s'accumuler en cas d'IRC et provoquer une neurite périphérique.

**Bibliographie** : 1 National, Kidney, Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease : Evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39:S1-S266. 2 Capt CMW. Using medications appropriately in older adults. Am Fam Physician 2002;66:1917-24. 3 Gabardi S, Abramson S. Drug dosing in chronic kidney disease. Med Clin North Am 2005;89:649-87. 4 Leblond F, Guevin C, Demers C, et al. Downregulation of hepatic cytochrome P450 in chronic renal failure. J Am Soc Nephrol 2001;12:326-32. 5 Macias WL, Mueller BA, Scarim SK. Vancomycin pharmacokinetics in acute renal failure : Preservation of nonrenal clearance. Clin Pharmacol Ther 1991;50:688-94. 6 Aronoff GR, Brier ME. Prescribing drugs in renal disease. In : Brenner & Rector's The Kidney 7th ed, Chap. 66. Philadelphia : Elsevier, 2004. 7 Manley HJ, Bailie GR, Grabe DW. Comparing medication use in two hemodialysis units against national dialysis databases. Am J Health Syst Pharm 2000;57: 902-6. 8 \* Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Sande MA. The Sanford guide to antimicrobial therapy. Corvallis : Tapestry press, 2007;169-76. 9 \*\* Livornese LL, Jr., Slavin D, Gilbert B, Robbins P, Santoro J. Use of antibacterial agents in renal failure. Infect Dis Clin North Am 2004;18:551-79. 10 \* Munar MY, Singh H. Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease. Am Fam Physician 2007;75:1487-96. 11 \* Aronoff GR, Bennett WM, Berns JS, et al. Drug prescribing in renal failure. Dosing guidelines for adults and children. Fifth Edition. Philadelphia : American college of physicians, 2007. 12 Vidal L, Shavit M, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Systematic comparison of four sources of drug information regarding adjustment of dose for renal function. BMJ 2005;331:263. 13 Perazella MA. Drug-induced nephropathy : An update. Expert Opin Drug Saf 2005;4:689-706. 14 Hock R, Anderson RJ. Prevention of drug-induced nephrotoxicity in the intensive care unit. J Crit Care 1995;10:33-43. 15 Rougier F, Claude D, Maurin M, Maire P. Aminoglycoside nephrotoxicity. Curr Drug Targets Infect Disord 2004;4:153-62. 16 Olsen KM, Rudis MI, Rebeck JA, et al. Effect of once-daily dosing vs. multiple daily dosing of tobramycin on enzyme markers of nephrotoxicity. Crit Care Med 2004;32:1678-82. 17 Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Antiviral drug-induced nephrotoxicity. Am J Kidney Dis 2005;45: 804-17. 18 Michel DM, Kelly CJ. Acute interstitial nephritis. J Am Soc Nephrol 1998;9:506-15. \* à lire \*\* à lire absolument

Cet article vient de la Revue Médicale Suisse  
[www.medhyg.ch](http://www.medhyg.ch)

L'adresse de cet article est :  
[www.medhyg.ch/formation/article.php3?sid=32586](http://www.medhyg.ch/formation/article.php3?sid=32586)