

Antibiotiques et fonction rénale... j'ajuste, je n'ajuste pas, j'ajuste!

Michel LeBlanc



Vous voulez adapter la posologie des antibiotiques selon la fonction rénale? Lisez ce qui suit!

Vous avez terminé l'examen, obtenu le résultat de la radiographie, trouvé le germe en cause et posé le diagnostic d'infection bactérienne. Voilà maintenant le temps de prescrire un antibiotique, mais... à quelle posologie?

De nombreux cliniciens croient qu'une prescription peut s'avérer toxique ou inefficace chez les patients ayant une altération de la fonction rénale. Établir la posologie des antibiotiques chez ces patients est souvent, en effet, une tâche difficile.

L'insuffisance rénale entraîne des changements physiopathologiques qui modifient la pharmacocinétique en agissant sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination des antibiotiques. Généralement, l'adaptation de la posologie des antibiotiques est réalisée en réduisant les doses ou en augmentant l'intervalle des prises. Ces deux méthodes peuvent aussi être combinées.



Quelques outils pour vous aider à prescrire...

En pratique, l'application de quelques notions de base permet de vous aider à déterminer si un ajustement de la posologie est nécessaire. L'arbre décisionnel (*figure*) résume les questions à se poser et les réponses appropriées au moment d'établir la posologie d'un antibiotique chez un patient donné. Ce schéma illustre les deux principes nécessaires d'une antibiothérapie efficace : évaluer la fonction rénale du patient et connaître la cinétique du médicament prescrit.

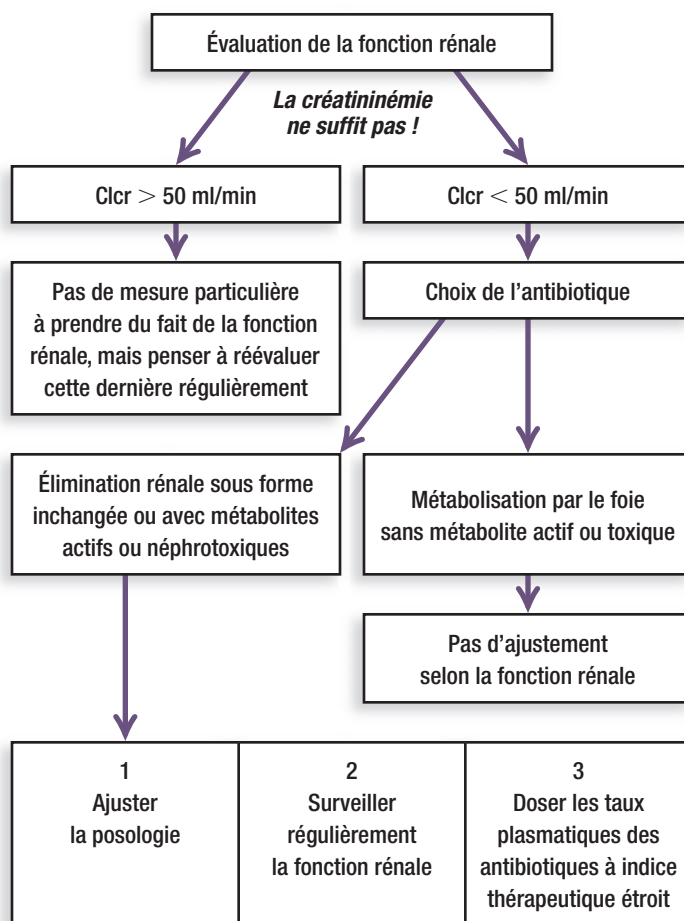
Évaluer la fonction rénale

De façon générale, on prévoit un ajustement de la

M. Michel LeBlanc, pharmacien, exerce au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke.

Figure

Ajustement des antibiotiques selon la fonction rénale



Clcr : clairance de la créatinine

posologie d'un antibiotique lorsque le taux de filtration glomérulaire est inférieur à 50 ml/min¹. En deçà de cette valeur, la demi-vie d'un antibiotique dont l'élimination se fait principalement par les reins est allongée. Par conséquent, les personnes atteintes d'insuffisance rénale sont plus sensibles aux effets indésirables dus à une accumulation de l'antibiotique après des doses répétées. Pour estimer le taux de filtration glomérulaire,

Tableau I

Estimation du taux de filtration glomérulaire

Équation de Cockcroft et Gault

$$Cl_{cr} = K \times [(140 - \text{âge}) \times \text{Poids idéal}^*] / Cr_s$$

Cl_{cr} : clairance de la créatinine (ml/min) ; K : 1,2 pour l'homme et 1,0 pour la femme ; Poids : kg ; Cr_s : créatinine sérique ($\mu\text{mol/l}$).

Poids idéal

Homme : $50 \text{ kg} + [0,9 \times (\text{taille en cm} - 152,4)]$

Femme : $45,5 \text{ kg} + (0,9 \times (\text{taille en cm} - 152,4))$

Équation simplifiée MDRD[†]

$$Cl_{cr} = K \times 186 \times Cr_s^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203}$$

Cl_{cr} : clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m²) ; Cr_s : créatinine sérique ($\mu\text{mol/l}$) ; K : 1,0 pour l'homme et 0,742 pour la femme. Multiplier par 1,21 si de race noire.

Calculatrice pour les équations disponibles ici : www.mdrd.com

* Il est important de souligner que le meilleur poids à utiliser (idéal ou réel) est, à ce jour, encore controversé.

† Notons qu'un avantage de la formule MDRD est qu'elle ne tient pas compte du poids.

la Kidney Disease Outcomes Quality Initiative propose d'utiliser soit la formule traditionnelle de Cockcroft et Gault, soit l'équation simplifiée tirée de l'étude MDRD (tableau I). Une calculatrice spéciale (*GFR calculator*) est accessible dans Internet (www.mdrd.com) pour effectuer ces équations.

Pour que l'estimation du taux de filtration glomérulaire soit valide, la fonction rénale doit être stable et la valeur de la créatinine sérique constante. Ainsi, il est impossible de se fier à ces équations dans les cas d'insuffisance rénale aiguë (augmentation de la créatinine sérique d'au moins 45 $\mu\text{mol/l}$ en 24 heures) puisque de deux à quatre jours sont nécessaires, en moyenne, pour que la créatinine atteigne une concentration à l'équilibre. Plusieurs auteurs recommandent donc de considérer un taux de filtration glomérulaire variant de 10 ml/min à 15 ml/min lorsque vient le temps d'ajuster un médicament¹. De plus, ces équations n'ont pas été validées pour les âges ou les poids extrêmes ni pour les enfants.

La formule de Cockcroft et Gault demeure la plus employée pour conditionner l'ajustement posologique. À ce jour, il n'existe aucune recommandation précise pour l'utilisation de la formule MDRD dans l'ajustement de la posologie des antibiotiques.

Connaître l'antibiotique prescrit

Au moment de choisir l'antibiotique à prescrire, on doit prêter une attention particulière à la principale voie d'élimination du médicament. Généralement, selon la fonc-

tion rénale, un ajustement est requis lorsque plus de 40 % à 50 % de la dose de l'agent ou de ses métabolites actifs sont excrétées par les reins. Les céphalosporines, la clarithromycine et la nitrofurantoïne, par exemple, ont des métabolites actifs². Au moment de l'ajustement, on doit aussi prendre en considération l'atteinte d'un autre organe en cause dans l'élimination d'un antibiotique, comme le foie, en raison de l'absence d'autres voies permettant le métabolisme et l'élimination du médicament.

Deux méthodes permettent d'effectuer l'ajustement posologique : l'augmentation de l'intervalle entre les prises ou la diminution de la dose. Elles peuvent être utilisées seules ou en association^{1,2}. Le tableau II illustre l'ajustement posologique des antibiotiques les plus prescrits aux patients atteints d'insuffisance rénale.

Par ailleurs, plusieurs ouvrages de référence peuvent aider les médecins à déterminer si on doit procéder à un ajustement de la posologie en cas d'insuffisance rénale. Parmi ces derniers, les monographies du *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*, le *Sanford guide to antimicrobial therapy* et certains guides thérapeutiques spécialisés dont les tables de Bennett sont les plus employés. Le symbole de mesure dans ces tables est le ml/min. Par conséquent, si on utilise la formule MDRD, où l'estimation du taux de filtration glomérulaire est exprimée en ml/min/1,73 m², il faut convertir le résultat en fonction de la surface corporelle du patient avant de procéder à l'ajustement.



Les pièges à éviter...

- Éviter d'évaluer la fonction rénale seulement à l'aide de la valeur de la créatinine sérique. Utiliser plutôt une des équations proposées ci-dessus.
- Au moment de la prescription, ne pas oublier de respecter la cinétique des antibiotiques et de connaître la principale voie d'élimination des médicaments envisagés.
- Tenir compte des interactions médicamenteuses potentielles, car les personnes atteintes d'insuffisance rénale sont souvent polymédicamentées. Il faut aussi penser à l'association avec d'autres agents potentiellement néphrotoxiques.

Avant d'ajuster la posologie, avoir en tête le degré de gravité de l'infection ainsi que l'état volémique du patient. Les personnes souffrant d'insuffisance rénale chronique en hypervolémie (œdème, ascite) peuvent même avoir besoin d'une dose de charge initiale (en raison d'une augmentation du volume de distribution) afin d'obtenir rapidement un effet thérapeutique. Cette situation est particulièrement vraie chez les patients aux soins intensifs qui sont atteints d'insuffisance rénale aiguë. Au contraire, chez un patient déshydraté, on réduira la dose étant donné que le volume de distribution est diminué.

Tableau II

Ajustement posologique des antibiotiques en cas d'insuffisance rénale

Médicaments	J'ajuste ! Quand ? Comment ?	Conséquences possibles... si je n'ajuste pas
Céphalosporines		
⊕ Céfadroxil (Duricef), v.o.	↑ Intervalle	⊕ Neurotoxicité (désorientation, psychose, myoclonie, convulsions, encéphalopathie) ⊕ Insuffisance rénale aiguë (IRA) réversible non oligurique
⊕ Céphalexine (Keflex), v.o.	↑ Intervalle	
⊕ Cefprozil (Cefzil), v.o.	↓ Dose et ↑ intervalle	
⊕ Céfazoline (Ancef), i.v.	↑ Intervalle Ajuster si Clcr* < 50 ml/min	
⊕ Céfuroxime axétil (Ceftin), v.o., céfaclor (Céclor) v.o.	Ne nécessitent pas d'ajustement	
Pénicillines		
⊕ Amoxicilline (Amoxil), v.o.	↑ Intervalle	⊕ Clavulin, 875 mg, v.o. toutes les 12 h ; non recommandé si Clcr < 30 ml/min ⊕ Neurotoxicité ⊕ Insuffisance rénale aiguë (IRA) réversible non oligurique
⊕ Pénicilline G, i.v.	↓ Dose Ajuster si Clcr < 50 ml/min	
⊕ Pénicilline V, v.o., cloxacilline, v.o. et i.v.	Ne nécessitent pas d'ajustement	
Fluoroquinolones		
⊕ Ciprofloxacine (Cipro), v.o. et i.v.	↑ Intervalle Ajuster si Clcr < 30 ml/min	⊕ IRA ⊕ Neurotoxicité
⊕ Lévofloxacine (Levaquin) v.o. et i.v.	↓ Dose et ↑ intervalle Ajuster si Clcr < 50 ml/min	
⊕ Moxifloxacine (Avelox), v.o. et i.v.	Ne nécessite pas d'ajustement	
Macrolides		
⊕ Azithromycine (Zithromax), v.o. et i.v.	Ne nécessite pas d'ajustement	
Sulfamides		
⊕ Triméthoprime-sulfaméthoxazole (Septra), v.o. et i.v.	↓ Dose Ajuster si Clcr < 30 ml/min	⊕ Non recommandé si Clcr < 10 ml/min ⊕ IRA oligurique réversible (cristallurie, néphropathie obstructive) ⊕ Hypoglycémie
Autre		
⊕ Nitrofurantoïne (Macrochantin), v.o.	Contre-indiquée si Clcr < 50 ml/min	⊕ Neuropathie en insuffisance rénale ⊕ Éosinophilie

* Clcr : clairance de la créatinine



**Je fais une réaction :
est-ce que ce sont mes pilules ?**

Néphrotoxicité directe

Certains antibiotiques sont néphrotoxiques et peuvent entraîner une altération, réversible ou non, de la fonction rénale. On retrouve classiquement les antibiotiques excrétés dans l'urine par les cellules tubulaires, comme les aminoglycosides³. Ces derniers s'accumulent et provoquent

des dommages au niveau des cellules tubulaires proximales. En moyenne, cette toxicité survient de cinq à dix jours après le début du traitement et est habituellement réversible après l'arrêt du médicament. On peut réduire au minimum le risque de toxicité rénale de cette classe d'antibiotiques en augmentant la dose initiale et en prolongeant l'intervalle entre deux prises (usage unique quotidien). Toutefois, on recommande d'éviter les aminoglycosides chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Si on doit tout de même y avoir recours, on doit ajuster la dose

Tableau III

Antibiotiques et toxicité rénale²⁻⁵

Nécrose tubulaire aiguë

- ⊗ Aminoglycosides
- ⊗ Amphotéricine B

Néphropathie par dépôt de cristaux

- ⊗ Acyclovir
- ⊗ Amoxicilline
- ⊗ Nitrofurantoïne
- ⊗ Ciprofloxacine
- ⊗ Sulfamides

Néphrolithiase

- ⊗ Amoxicilline
- ⊗ Nitrofurantoïne
- ⊗ Ciprofloxacine
- ⊗ Norfloxacine
- ⊗ Sulfamides

Néphrite interstitielle aiguë immunoallergique

- ⊗ Acyclovir
- ⊗ Aminoglycosides
- ⊗ Amphotéricine B
- ⊗ Céphalosporines
- ⊗ Fluoroquinolones
- ⊗ Pénicillines
- ⊗ Sulfamides
- ⊗ Vancomycine

de maintien selon l'estimation de la clairance de la créatinine et des taux plasmatiques.

La néphrite interstitielle aiguë, une autre réaction de toxicité potentielle, constitue fréquemment une hypersensibilité aux médicaments. Les bêta-lactamines (pénicillines, céphalosporines) en particulier sont communément en cause dans les néphrites interstitielles aiguës⁴, qui commencent souvent comme une insuffisance rénale aiguë oligurique apparaissant environ deux semaines après l'exposition à l'antibiotique. La récupération de la fonction rénale peut prendre des semaines, voire des mois.

Le *tableau III* présente la nature de la toxicité rénale de certains antibiotiques.

Toxicité générale

Certains antibiotiques ne sont pas directement néphrotoxiques, mais une insuffisance rénale peut entraîner leur accumulation et une toxicité potentielle pour d'autres organes. L'accumulation des bêta-lactamines, par exemple, peut provoquer des crises convulsives et des déficits neurologiques¹. Par ailleurs, des cas d'encéphalopathies ont été signalés pour la lévofloxacine, une fluoroquinolone très peu métabolisée et éliminée principalement par voie



Ce que vous devez retenir...

- ⊗ Il faut utiliser une équation pour évaluer la fonction rénale.
- ⊗ Il faut connaître la principale voie d'élimination de l'antibiotique prescrit.
- ⊗ L'ajustement posologique est également une question de jugement clinique (Ex. : diffère chez les patients aux soins intensifs ou aux soins ambulatoires).

rénale sous forme inchangée (87 %). Pour une clairance de la créatinine de 20 ml/min à 49 ml/min, la demi-vie de la lévofloxacine est de 27 heures au lieu de 6 à 8 heures en cas de fonction rénale normale⁵.



Y a-t-il une interaction avec mes autres médicaments ?

Cette question, à elle seule, pourrait faire l'objet d'un article. Les patients atteints d'insuffisance rénale chronique prennent souvent une importante quantité de chélateurs qui peut entraîner la formation d'un complexe avec l'antibiotique, diminuant ainsi l'efficacité de ce dernier. Un intervalle d'au moins deux heures doit être respecté entre la prise d'une fluoroquinolone et d'un chélateur du phosphate, tel que le calcium, d'un supplément de fer ou encore d'un antiacide contenant de l'aluminium ou du magnésium⁵.

Il faut être à l'affût des interactions mettant en cause le cytochrome P450. Par exemple, les macrolides causeront une inhibition enzymatique et donc une accumulation de certaines molécules, dont la warfarine, la carbamazépine et l'atorvastatine⁵.

Bibliographie

1. Aronoff GR, Bennett WM, Berns JS et coll. *Drug Prescribing in Renal Failure, Dosing Guidelines for Adults and Children*. 5^e éd. Philadelphie : American College of Physicians ; 2007.
2. Aronoff GR, Brier ME. Prescribing drugs in renal disease. Dans : Barry M, rédacteur. *Brenner & Rector's The Kidney*. 7^e éd. Philadelphie : WB Saunders Company ; 2004. pp. 2849-70.
3. Rougier F, Claude D, Maurin M et coll. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Curr Drug Targets Infect Disord* 2004 ; 4 : 153-62.
4. Michel DM, Kelly CJ. Acute interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1998 ; 9 : 506-15.
5. Association des pharmaciens du Canada. *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques 2008*. 9^e éd. Ottawa : L'Association ; 2008.

Avant de prescrire un médicament, consultez les renseignements thérapeutiques publiés par les fabricants pour connaître la posologie, les mises en garde, les contre-indications et les critères de sélection des patients.