

# Thèse d'exercice

## Faculté de Pharmacie

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 25 novembre 2022

Par

Marie-Joëlle DUCAU

**Adaptation posologique des antibiotiques chez l'insuffisant rénal  
chronique.**

Thèse dirigée par Karim Dardim et Sylvie Rogez

Examineurs :

M<sup>me</sup> Sylvie Rogez, Professeur des Universités

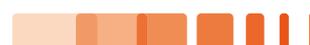
M. Karim Dardim, Docteur en pharmacie

M. François-Xavier Troublet, Maître de Conférences des Universités

Présidente

Directeur de thèse

Juge





# Thèse d'exercice

## Faculté de Pharmacie

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 25 novembre 2022

Par Marie-Joëlle DUCAU

**Adaptation posologique des antibiotiques chez l'insuffisant rénal chronique.**

Thèse dirigée par Karim Dardim et Sylvie Rogez

Examineurs :

M<sup>me</sup> Sylvie Rogez, Professeur des Universités

M. Karim Dardim, Docteur en pharmacie

M. François-Xavier Troublot, Maître de Conférences des Universités

Présidente

Directeur de thèse

Juge



# Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

---

Le 1<sup>er</sup> septembre 2022

## Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

## Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

## Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas

## Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie hématologie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

## Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. CARDOT Philippe	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand hématologie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIERE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine clinique	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie
M. TROUILLAS Patrick	Biophysique et mathématiques

**Mme VIANA Marylène** Pharmacie galénique

**Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires**

**M. BARRAUD Olivier (\*)** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**Mme. CHAUZEIX Jasmine** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**M. JOST Jérémy** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

**Maitres de Conférences des Universités – Universitaires**

**M. BASLY Jean-Philippe (\*)** Chimie analytique et bromatologie

**Mme BEAUBRUN-GIRY Karine** Pharmacie galénique

**Mme BÉGAUD Gaëlle** Chimie analytique et bromatologie

**M. BILLET Fabrice** Physiologie

**Mme BONAUD Amélie** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**M. CALLISTE Claude** Biophysique et mathématiques

**M. CHEMIN Guillaume** Biochimie et biologie moléculaire

**Mme CLÉDAT Dominique** Chimie analytique et bromatologie

**M. COMBY Francis** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

**Mme DELEBASSÉE Sylvie** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**Mme DEMIOT Claire-Elise (\*)** Pharmacologie

**M. FABRE Gabin** Biophysique et mathématiques

**M. LABROUSSE Pascal (\*)** Botanique et cryptogamie

**Mme LAVERDET Betty** Pharmacie galénique

**M. LAWSON Roland** Pharmacologie

**M. LÉGER David** Biochimie et biologie moléculaire

**Mme MARRE-FOURNIER Françoise** Biochimie et biologie moléculaire

Marie-Joëlle DUCAU | Thèse d'exercice | Université de Limoges | 2022

<b>M. MERCIER Aurélien</b>	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
<b>Mme MILLOT Marion (*)</b>	Pharmacognosie
<b>Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia</b>	Pharmacie galénique
<b>Mme POUGET Christelle (*)</b> clinique	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
<b>M. TOUBLET François-Xavier</b> clinique	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
<b>M. VIGNOLES Philippe (*)</b>	Biophysique et mathématiques

**(\*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)**

#### **Assistant Hospitalo-Universitaire**

<b>Mme MARCELLAUD Elodie</b> clinique	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
--	---

#### **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche**

<b>M. DELMON Cédric</b>	Pharmacognosie, botanique et mycologie
<b>Mme KENE MALAHA Angéladine</b>	Épidémiologie, statistique, santé publique

#### **Enseignants d'anglais**

<b>M. HEGARTY Andrew</b>	Chargé de cours
<b>Mme VERCELLIN Karen</b>	Professeur certifié

## Remerciements

---

### À mon jury

**À Monsieur Karim Dardim**, qui a accepté la lourde tâche de directeur de thèse, malgré son emploi du temps bien rempli. Je vous remercie pour tous les conseils que vous m'avez donnés pour écrire cette thèse. J'ai énormément apprécié nos échanges, et mon stage à l'ALURAD avec vous. Ce sujet m'a été inspiré par ce stage, et je vous en remercie encore.

**À Madame Sylvie Rogez**, qui a accepté de faire partie de mon jury de thèse, et de co-diriger cette thèse. Je vous en remercie. Je vous remercie également pour tous vos cours que j'ai adoré, malgré le fait que ce ne sont pas les plus simples.

**À Monsieur François-Xavier Troublet**, que je n'ai malheureusement pas eu en cours, mais qui a accepté très gentiment de faire partie de mon jury de thèse. Je vous en remercie.

Je remercie aussi tous les professeurs que j'ai pu avoir au cours de ces sept années à la fac de Pharmacie de Limoges, pour les connaissances que j'ai pu m'approprier pour exercer ce beau métier.

### À mes collègues

**À Françoise et Sylvie**, les préparatrices en pharmacie de l'ALURAD, qui m'ont énormément appris lors de mon stage à l'ALURAD. Je vous remercie pour le temps que vous m'avez consacré, et votre gentillesse.

**À M. et M<sup>me</sup> Pauliat**, les pharmaciens titulaires de la Pharmacie Pauliat à Couzeix, qui m'ont engagée les premiers. Vous m'avez énormément appris. Je vous remercie, et je vous souhaite le meilleur pour la suite.

**À Carine et Marine** qui m'ont inspiré pour devenir la pharmacienne que je suis aujourd'hui. Je vous remercie pour le temps que vous avez passé pour me prodiguer des conseils, et me former.

**À toutes les personnes qui ont fait partie de cette aventure**, Marine Miranville, Marine Messiaen, Florian Sanchez, Marion Boucheteil, Clarisse Laura Shocoron, Amandine Besson, Leslie Delaforge, Laura Sabouret, Pamela Chassing, Armelle Thiolat, Anne-Laure Dubant, Julie Faure, Claire Forgeon, Manon Dufétel, Carolina Codreanu, Najah Jamal, Alia Boussoffara, Lucille Corrège, Santaine Chambray. Je vous remercie pour tous les moments partagés ensemble, pour le soutien et les connaissances que nous nous sommes apportés mutuellement.

## À ma famille et mes proches

**À Julia, Laura et Paul**, je vous remercie pour le soutien toutes ces années. Vous avez toujours su que je réussirai à faire Pharmacie, même quand je n'y croyais pas moi-même.

**À mon petit cœur David**, pour ton soutien et ton amour indéfectible. Tu as toujours cru en moi. Je te remercie d'avoir toujours été là pour moi. Tu as su me remonter le moral, et me changer les idées quand j'en avais besoin. Tu es ma bouffée d'oxygène, mon rayon de soleil. Je t'aime.

**À mes tantes et mes cousins**, qui ont toujours su que je réussirai mes études. Promis je ne ferai pas toute une thèse pour vous remercier. Juste merci d'avoir eu confiance en moi.

**À mon père**, qui malgré le fait qu'il n'a jamais compris mes études, a toujours été convaincu que je réussirai. Je te remercie d'avoir cru en moi.

**À mon grand frère Gérald**, je te remercie d'avoir eu confiance en moi dans la réussite de mes études.

**À mon petit frère Alexis**, qui a toujours pensé que je réussirai très facilement mes études. Cela n'a pas toujours été facile, mais je l'ai fait. Je te remercie pour ton soutien et ton intérêt dans le déroulement de mes études.

**À mon beau-père Alain**, je te remercie d'avoir été présent à ta manière. Je suis très contente de t'avoir rencontré.

**À mes grands-parents**, je vous remercie de m'avoir soutenu et d'avoir toujours cru en moi. Juste merci pour les moments passés ensemble qui m'ont fait du bien au moral. J'ai pensé très fort à vous pendant la rédaction de cette thèse. Je vous aime fort.

**À ma maman**, qui a toujours été mon plus gros soutien. Tu m'as toujours donné tout ce que tu as pu, malgré le peu qu'on avait. Tu as toujours été là pour moi. Tu as toujours su m'aider du mieux que tu as pu. Je te remercie d'être ma maman. Je te remercie d'avoir toujours cru en moi. Je t'aime maman.

« À cœur vaillant rien d'impossible ».

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :  
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »  
disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Table des matières

---

Introduction .....	19
I. Anatomie et Physiologie du rein et du système urinaire.....	20
I.1. Embryologie de l'appareil urinaire.....	20
I.2. Anatomie des reins.....	21
I.2.1. Morphologie des reins .....	21
I.2.2. Localisation des reins .....	21
I.2.3. Structure externe des reins.....	22
I.2.4. Structure interne des reins.....	22
I.2.5. Vascularisation et innervation des reins.....	23
I.3. Anatomie des voies urinaires.....	24
I.3.1. Anatomie des calices et du bassinet.....	24
I.3.2. Anatomie et physiologie des uretères .....	24
I.3.2.1. Anatomie des uretères.....	24
I.3.2.2. Innervation des uretères .....	25
I.3.2.3. Histologie des uretères .....	25
I.3.3. Anatomie et histologie de la vessie.....	25
I.3.3.1. Anatomie de la vessie.....	25
I.3.3.2. Vascularisation et innervation de la vessie .....	26
I.3.3.3. Histologie de la vessie .....	26
I.3.4. Anatomie et histologie de l'urètre.....	27
I.3.4.1. Anatomie de l'urètre.....	27
I.3.4.2. Innervation de l'urètre .....	27
I.3.4.3. Histologie de l'urètre .....	28
I.4. Structure et histologie du néphron .....	29
I.4.1. Généralités .....	29
I.4.2. Corpuscule rénal .....	30
I.4.2.1. Glomérule.....	30
I.4.2.2. Capsule de Bowman.....	30
I.4.2.2.1. Feuillet viscéral de la capsule de Bowman .....	30
I.4.2.2.2. Feuillet pariétal de la capsule de Bowman .....	30
I.4.3. Appareil juxta-glomérulaire .....	31
I.4.3.1. Cellules granulaires .....	31
I.4.3.2. Macula densa .....	31
I.4.3.3. Cellules mésangiales.....	31
I.4.4. Tubule contourné proximal .....	32
I.4.5. Anse de Henlé .....	32
I.4.6. Tubule contourné distal .....	33
I.4.7. Tube collecteur .....	33
I.5. Physiologie rénale .....	33
I.5.1. Fonctions rénales .....	33
I.5.1.1. Elimination des déchets.....	33
I.5.1.2. Homéostasie des liquides corporels .....	34
I.5.1.3. Sécrétion hormonale.....	34
I.5.2. Formation de l'urine .....	36
I.5.2.1. Filtration glomérulaire .....	36

I.5.2.1.1. Pression nette de filtration glomérulaire .....	36
I.5.2.1.2. Débit de filtration glomérulaire .....	37
I.5.2.1.3. Contrôle du débit de filtration glomérulaire.....	37
I.5.2.2. Réabsorption tubulaire.....	39
I.5.2.2.1. Réabsorption tubule contourné proximal.....	39
I.5.2.2.2. Réabsorption de l'anse de Henlé.....	40
I.5.2.2.3. Réabsorption tubule contourné distal.....	41
I.5.2.2.4. Réabsorption tube collecteur .....	41
I.5.2.3. Sécrétion tubulaire.....	42
I.5.2.3.1. Sécrétion tubule contourné proximal.....	42
I.5.2.3.2. Sécrétion tube collecteur .....	42
II. Insuffisance rénale .....	43
II.1. Insuffisance rénale aiguë.....	43
II.1.1. Définition .....	43
II.1.2. Causes .....	43
II.2. Insuffisance rénale chronique.....	43
II.2.1. Définition .....	43
II.2.2. Classification .....	44
II.2.3. Épidémiologie.....	44
II.2.3.1. Incidence.....	44
II.2.3.2. Prévalence .....	44
II.2.3.3. Âge.....	45
II.2.3.4. Sexe .....	45
II.2.3.5. Etiologie.....	45
II.2.3.6. Région.....	46
II.2.3.7. Survie et mortalité.....	46
II.2.4. Causes et facteurs de risque .....	47
II.2.5. Symptômes .....	47
II.2.6. Complications.....	48
II.2.7. Diagnostic.....	48
II.2.7.1. Analyse urinaire.....	48
II.2.7.2. Analyse de sang.....	49
II.2.7.2.1. Urée sanguine .....	49
II.2.7.2.2. Créatinémie .....	49
II.2.7.2.3. Examens complémentaires.....	49
II.2.8. Prévention et suivi .....	50
II.2.9. Traitements .....	50
II.2.9.1. Mesures hygiéno-diététiques.....	50
II.2.9.2. Traitement médicamenteux .....	51
II.2.9.2.1. Traitement de l'hypertension.....	51
II.2.9.2.2. Traitement du diabète.....	51
II.2.9.2.3. Traitement des dyslipidémies .....	51
II.2.9.2.4. Traitement d'une hyperuricémie.....	51
II.2.9.2.5. Traitement de l'anémie .....	52
II.2.9.2.6. Traitement de l'équilibre phosphocalcique .....	52
II.2.9.2.7. Traitement d'une acidose métabolique .....	52
II.2.9.2.8. Traitement d'une hyperkaliémie .....	52

II.2.9.2.9. Traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire à la dialyse.....	52
II.2.9.2.10. Autre traitement médicamenteux .....	52
II.2.9.3. Traitement de suppléance .....	53
II.2.9.3.1. Greffe de rein.....	53
II.2.9.3.2. Dialyse.....	53
II.2.9.3.2.1. Dialyse péritonéale .....	53
II.2.9.3.2.2. Hémodialyse.....	53
II.3. Évaluation de la fonction rénale.....	54
II.3.1. Débit de la filtration glomérulaire .....	54
II.3.2. Clairance rénale .....	54
II.3.2.1. Clairance de l'inuline.....	54
II.3.2.2. Clairance de l'acide para-aminohippurique .....	54
II.3.2.3. Clairance de substances radiomarquées .....	55
II.3.2.4. Clairance de la créatinine .....	55
II.3.3. Estimation du DFG et de la clairance.....	55
II.3.3.1. Equation de Cockcroft et Gault .....	55
II.3.3.2. Equation MDRD.....	56
II.3.3.3. Equation CKD-EPI.....	56
II.3.3.4. Recommandations.....	57
III. Reins et médicaments .....	58
III.1. Pharmacocinétique des médicaments chez l'insuffisant rénal chronique .....	58
III.1.1. Absorption .....	58
III.1.2. Distribution .....	59
III.1.3. Elimination.....	59
III.1.3.1. Métabolisation et élimination hépatique .....	59
III.1.3.2. Elimination rénale .....	60
III.2. Néphrotoxicité médicamenteuse.....	60
III.2.1. Néphropathies médicamenteuses.....	60
III.2.1.1. Néphropathies tubulaires .....	61
III.2.1.2. Néphropathies interstitielles .....	61
III.2.1.3. Néphropathies glomérulaires .....	61
III.2.1.4. Insuffisances rénales aiguës vasomotrices.....	62
III.2.1.5. Néphropathies vasculaires.....	62
III.2.1.6. Néphropathies obstructives .....	62
III.2.1.7. Autres atteintes rénales .....	63
III.2.2. Toxicité rénale des antibiotiques.....	63
III.2.2.1. Toxicité rénale des pénicillines .....	63
III.2.2.2. Toxicité rénale des céphalosporines .....	64
III.2.2.3. Toxicité rénale des macrolides .....	64
III.2.2.4. Toxicité rénale des quinolones .....	64
III.2.2.5. Toxicité rénale des aminosides.....	64
III.2.2.6. Toxicité rénale des sulfamides.....	65
III.2.2.7. Toxicité rénale des glycopeptides .....	65
III.2.2.8. Toxicité rénale des antituberculeux.....	65
III.3. Ajustement de posologie des antibiotiques chez l'insuffisant rénal chronique.....	66
III.3.1. Pénicillines .....	66
III.3.1.1. Pénicillines G et V .....	66

III.3.1.2. Pénicilline G (Benzylpénicilline) .....	66
III.3.1.2.1. Pénicilline V (Phénoxyéthylpénicilline) ORACILLINE® .....	67
III.3.1.3. Pénicillines M.....	67
III.3.1.3.1. Cloxacilline ORBENINE® .....	67
III.3.1.3.2. Oxacilline ISTOPEN®.....	67
III.3.1.4. Pénicillines A .....	68
III.3.1.4.1. Amoxicilline CLAMOXYL®.....	68
III.3.1.4.2. Amoxicilline/acide clavulanique AUGMENTIN®.....	68
III.3.1.4.1. Ampicilline .....	69
III.3.1.5. Carboxypénicillines.....	69
III.3.1.5.1. Témocilline NEGABAN® .....	69
III.3.1.5.2. Ticarcilline/acide clavulanique CLAVENTIN® .....	69
III.3.1.6. Uréidopénicillines .....	69
III.3.1.6.1. Pipéracilline .....	69
III.3.1.7. Amidinopénicillines .....	70
III.3.1.7.1. Pivmécillinam SELEXID® .....	70
III.3.2. Céphalosporines.....	70
III.3.2.1. Céphalosporines de première génération (C1G).....	70
III.3.2.1.1. Céfaclor ALFATIL® .....	70
III.3.2.1.2. Céfadroxil .....	71
III.3.2.1.3. Céfalexine KEFORAL® .....	71
III.3.2.1.4. Céfazoline.....	71
III.3.2.2. Céphalosporines de deuxième génération (C2G) .....	72
III.3.2.2.1. Céfuroxime ZINNAT® .....	72
III.3.2.2.2. Céfamandole .....	72
III.3.2.2.3. Céfoxitine .....	73
III.3.2.3. Céphalosporines de troisième génération (C3G) .....	73
III.3.2.3.1. Céfixime OROKEN®.....	73
III.3.2.3.2. Céfotaxime .....	73
III.3.2.3.3. Ceftazidime FORTUM® .....	73
III.3.2.3.4. Cefpodoxime ORELOX® .....	74
III.3.2.3.5. Ceftriaxone ROCEPHINE® .....	74
III.3.2.4. Céphalosporines de quatrième et cinquième génération (C4G C5G).....	75
III.3.2.4.1. Céfépime AXEPIM® .....	75
III.3.2.4.2. Ceftaroline ZINFORO®.....	75
III.3.2.4.3. Ceftolozane/Tazobactam ZERBAXA® .....	76
III.3.3. Carbapénèmes.....	76
III.3.3.1. Ertapénèm INVANZ® .....	76
III.3.3.2. Imipénèm/cilastatine TIENAM® .....	76
III.3.3.3. Méropénèm PONAXEM® VABOREM®.....	77
III.3.4. Monobactames.....	77
III.3.4.1. Azétronam AZACTAM® CAYSTON® .....	77
III.3.5. Macrolides .....	78
III.3.5.1. Azithromycine ZITHROMAX® ORDIPHA® .....	78
III.3.5.2. Clarithromycine ZECLAR® .....	78
III.3.5.3. Érythromycine ÉRY® .....	79
III.3.5.4. Josamycine JOSACINE® .....	79
III.3.5.5. Roxithromycine RULID®.....	79

III.3.5.6. Spiramycine ROVAMYCINE® .....	80
III.3.6. Dérivés des macrolides .....	80
III.3.6.1. Lincosamides.....	80
III.3.6.1.1. Clindamycine DALACINE® .....	80
III.3.6.2. Synergistines (Streptogramines).....	80
III.3.6.2.1. Pristinamycine PYOSTACINE® .....	80
III.3.7. Quinolones .....	81
III.3.7.1. Fluoroquinolones de deuxième génération .....	81
III.3.7.1.1. Ciprofloxacine CIFLOX® .....	81
III.3.7.1.2. Norfloxacine.....	81
III.3.7.1.3. Ofloxacine OFLOCET® .....	82
III.3.7.2. Fluoroquinolones de troisième et quatrième générations .....	82
III.3.7.2.1. Lévofloxacine TAVANIC® .....	82
III.3.7.2.2. Moxifloxacine IZILOX® .....	82
III.3.8. Aminosides.....	83
III.3.8.1. Gentamicine .....	83
III.3.8.2. Néomycine .....	83
III.3.8.3. Tobramycine NEBCINE® .....	83
III.3.9. Cyclines.....	84
III.3.9.1. Cyclines de première génération .....	84
III.3.9.1.1. Chlortétracycline Auréomycine®.....	84
III.3.9.1.2. Oxytétracycline .....	84
III.3.9.2. Cyclines de deuxième génération.....	84
III.3.9.2.1. Doxycycline DOXY® TOLEXINE® .....	84
III.3.9.3. Lymécycline TETRALYSAL® .....	84
III.3.9.4. Méthylène-cycline PHYSIOMYCINE® .....	85
III.3.9.5. Minocycline MYNOCINE® .....	85
III.3.9.6. Tigécycline TYGACIL® .....	85
III.3.10. Sulfamides.....	85
III.3.10.1. Sulfadiazine ADIAZINE® .....	85
III.3.10.2. Sulfadoxine/Pyriméthamine FANSIDAR® .....	86
III.3.10.3. Sulfaméthoxazole/Triméthoprime BACTRIM® .....	86
III.3.10.4. Sulfasalazine SALAZOPYRINE®.....	86
III.3.10.5. Triméthoprime DELPRIM® .....	86
III.3.11. Glycopeptides.....	87
III.3.11.1. Teicoplanine TARGOCID® .....	87
III.3.11.2. Vancomycine .....	87
III.3.12. Polypeptidiques .....	88
III.3.12.1. Colistine.....	88
III.3.12.2. Polymyxine B.....	88
III.3.13. Phénicolés.....	88
III.3.13.1. Thiamphénicol .....	88
III.3.14. 5-nitro-imidazoles .....	89
III.3.14.1. Métronidazole FLAGYL® .....	89
III.3.14.2. Secnidazole SECNOL® .....	89
III.3.14.3. Tinidazole FASIGYNE® .....	89
III.3.15. Nitrofuranes.....	90
III.3.15.1. Nitrofurantoïne FURADANTINE® .....	90

III.3.16. Oxazolidinones .....	90
III.3.16.1. Linézolide ZYVOXID® .....	90
III.3.16.2. Tédizolide SIVEXTRO® .....	90
III.3.17. Autres antibiotiques .....	90
III.3.17.1. Acide fusidique FUCIDINE® .....	90
III.3.17.2. Daptomycine CUBICIN® .....	91
III.3.17.3. Fosfomycine disodique FOMICYT® .....	91
III.3.17.4. Fosfomycine trométamol MONURIL® .....	91
III.3.17.5. Mupirocine MUPIDERM® .....	92
III.3.18. Antituberculeux.....	92
III.3.18.1. Éthambutol MYAMBUTOL® DEXAMBUTOL® .....	92
III.3.18.2. Isoniazide RIMIFON® .....	92
III.3.18.3. Rifampicine RIFADINE® RIMACTAN® .....	92
III.3.18.4. Pyrazinamide PIRILENE® .....	93
III.3.18.5. Antituberculeux en association .....	93
Conclusion .....	94
Références bibliographiques .....	95
Annexes .....	112
Serment De Galien.....	122

## Table des illustrations

---

Figure 1 : Schéma du système urinaire. ....	20
Figure 2 : Schéma de l'embryologie de l'appareil urinaire.....	21
Figure 3 : Schéma de la morphologie et localisation des reins. ....	22
Figure 4 : Schéma de la structure interne du rein. ....	23
Figure 5 : Schéma de la vascularisation des reins.....	24
Figure 6 : Coupe transversale de la paroi l'uretère. ....	25
Figure 7 : Schéma de la vessie et de l'urètre .....	26
Figure 8 : Schéma de la vessie et de l'urètre .....	27
Figure 9 : Schéma de l'innervation de la vessie et de l'urètre. ....	28
Figure 10 : Schéma d'un néphron juxtamédullaire et d'un néphron cortical .....	29
Figure 11 : Schéma de la structure d'un néphron .....	29
Figure 12 : Schéma des cellules du feuillet viscéral. Source .....	30
Figure 13 : Schéma des cellules du feuillet pariétal. ....	30
Figure 14 : Schéma de la composition du corpuscule rénal.....	31
Figure 15 : Schéma d'un corpuscule rénal et de l'appareil juxta-glomérulaire. ....	32
Figure 16 : Schéma des cellules du TCP.....	32
Figure 17 : Schéma des cellules du segment grêle de l'anse de Henlé. ....	32
Figure 18 : Schéma des cellules du TCD.....	33
Figure 19 : Schéma des cellules du TC. ....	33
Figure 20 : Schéma du système rénine-angiotensine. ....	34
Figure 21 : Schéma de l'action de l'érythropoïétine .....	35
Figure 22 : Schéma de l'action du calcitriol.....	35
Figure 23 : Schéma des étapes de la formation de l'urine. ....	36
Figure 24 : Schéma des pressions de filtration glomérulaire.....	37
Figure 25 : Schéma de la réabsorption passive au niveau du TCP.....	40
Figure 26 : Schéma de la réabsorption active du glucose au niveau du TCP .....	40
Figure 27 : Schéma de la réabsorption au niveau de l'anse de Henlé.....	40
Figure 28 : Schéma de la réabsorption et de la sécrétion au niveau du TC. ....	41
Figure 29 : Schéma de la sécrétion et de la réabsorption au niveau du TCP.....	42
Figure 30 : Graphique de la prévalence des patients traités pour IRCT .....	45
Figure 31 : Schéma des variations de l'indice comparatif de prévalence de l'IRT .....	46
Figure 32 : Schéma de la pharmacocinétique.....	58
Figure 33 : Schéma des sites d'action des antibiotiques sur une bactérie. ....	63
Figure 34 : Photographie microscopique de cocci (violet) et de bacilles (rose) .....	66
Figure 35 : Schéma de la structure de la paroi bactérienne Gram - et Gram +. ....	66

## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Résumé de la régulation du DFG.....	39
Tableau 2 : Classification de la maladie rénale chronique. ....	44
Tableau 3 : Adaptation de posologie de la céfalexine chez l'insuffisant rénal. ....	71
Tableau 4 : Adaptation de posologie de la céfazoline chez l'insuffisant rénal. ....	71
Tableau 5 : Adaptation de posologie de chez l'insuffisant rénal. ....	72
Tableau 6 : Adaptation de la posologie de la ceftazidime chez l'insuffisant rénal.....	74
Tableau 7 : Adaptation de posologie de la céfépime chez l'insuffisant rénal. ....	75
Tableau 8 : Adaptation posologique de l'imipénèm/cilastine chez l'insuffisant rénal.....	77

## Abréviations

---

ADH : Anti-Diuretic Hormon	IRC : Insuffisance Rénale Chronique
ADME : Absorption, Distribution, Métabolisation et Excrétion	IRCT : Insuffisance Rénale Chronique Terminale
ADN : Acide DésoxyriboNucléique	LP : Libération Prolongée
AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens	IV : Intra-Veineuse
ALURAD : Association Limousine pour l'Utilisation du Rein Artificiel à Domicile	K/DOQI : Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché	KFRE : Kidney Function Risk Equation
AMPc : Adénosine MonoPhosphate cyclique	L1 : première vertèbre lombaire
ARA II : Antagonistes du Récepteur de l'Angiotensine II	L3 : troisième vertèbre lombaire
ARN : Acide Ribonucléique	LDL : Low Density Lipoprotein
AVC : Accident Vasculaire Cérébral	MAT : MicroAngiopathie Thrombotique
CG : Cockcroft et Gault	MDRD : Modification of Diet in Renal Disease
CHU : Centre Hospitalier et Universitaire	MRP : Multidrug Resistance Associated-Protein
CKD-EPI : Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration	M.U.I. : Millions Unités Internationales
Cl : Clairance	OAT : Organic Anion Transporting Polypeptides
COX : Cyclo-Oxygénase	PAH : Para-AminoHippurique
CMI : Concentration Minimale Inhibitrice	P-gp : P-glycoprotéine
CYP : cytochrome P450	PHC : Pression Hydrostatique Capsulaire
DCI : Dénomination Commune Internationale	PHG : Pression Hydrostatique Glomérulaire
DMP : Dossier Médical Partagé	PNF : Pression Nette de Filtration glomérulaire
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire	POG : Pression Oncotique Glomérulaire
DTPA : Diéthylène-Triamine-Pentaacétiques Acid	PTH : Parathormone
ECBU : Examen CytoBactériologique des Urines	PTT : Purpura Thrombotique Thrombocytopénique
EDTA : Éthylène-diamine-Tétraacétique Acid	RCP : Résumés des Caractéristiques des Produits
EIM : Effets Indésirables liés aux Médicaments	SGLT2 : co-transporteur sodium/glucose de type 2
FNA : Facteur Natriurétique Auriculaire	SHU : Syndrome Hémolytique et Urémique
HAS : Haute Autorité de Santé	TC : Tube Collecteur
HbA1c : Hémoglobine glyquée	TCD : Tubule Contourné Distal
IMC : Indice de Masse Corporelle	TCP : Tubule Contourné Proximal
IDMS : Isotope Dilution Mass Spectrometry	TH11 : onzième vertèbre thoracique
IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion	TPE : Travaux Personnels Encadrés
IM : Intra-Musculaire	VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
IPP : Inhibiteurs de la Pompe à Protons	x/j : nombre de fois par jour
IRA : Insuffisance Rénale Aiguë	

## Introduction

---

Les antibiotiques sont la deuxième classe thérapeutique la plus prescrite sur 40% des ordonnances, entre 2018 et 2019 en France, derrière les analgésiques sur 63% des ordonnances (1). Les antibiotiques sont très utilisés, et s'ajoutent souvent à d'autres traitements, et comorbidités. J'ai décidé de m'intéresser à l'adaptation de posologies des antibiotiques chez l'insuffisant rénal. J'ai choisi ce sujet de thèse, à la suite de mon stage à l'ALURAD. J'ai toujours trouvé important le bon usage des antibiotiques face aux résistances bactériennes. J'en avais même fait mon sujet de TPE (Travaux Pratiques Encadrés) en première, avant même d'avoir validé ma décision de continuer mes études à la Faculté de Pharmacie. Ce stage m'a sensibilisée sur l'insuffisance rénale, et l'adaptation des traitements surtout chez le patient dialysé. En parlant de ce stage et de mon sujet de thèse, plusieurs patients m'ont confié qu'ils souffraient d'insuffisance rénale chronique. Ce n'est pas la première pathologie à laquelle on pense au comptoir de l'officine, et encore moins en délivrant uniquement un antibiotique. De plus, il est difficile de savoir au comptoir si la posologie est adaptée chez l'insuffisant rénal, car aucune mention n'est faite sur l'ordonnance dans la grande majorité des cas.

Nous aborderons dans une première partie l'anatomie et la physiologie des reins et du système urinaire. Dans une deuxième partie, nous traiterons de l'insuffisance rénale et de l'estimation du DFG pour le diagnostic. Enfin, dans une troisième partie, nous étudierons la toxicité rénale des médicaments, et plus particulièrement de l'adaptation posologique des antibiotiques chez l'insuffisant rénal chronique.



# I. Anatomie et Physiologie du rein et du système urinaire

« L'appareil urinaire se compose des **deux reins** qui sécrètent l'urine, des **canaux excréteurs (calices, bassinets et deux uretères)**, de la **vessie** qui va stocker l'urine et de l'**urètre** relié à la vessie pour évacuer l'urine » (2,3).

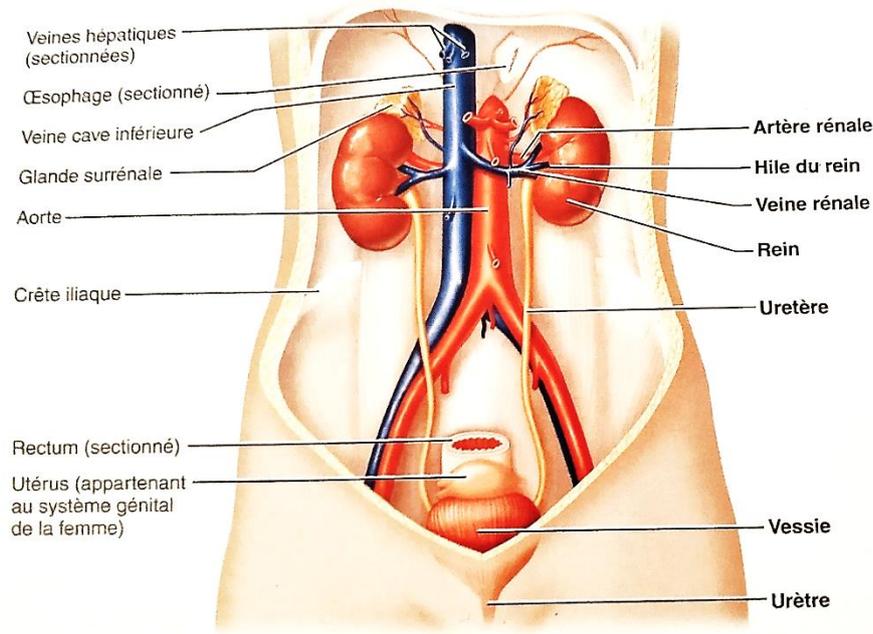


Figure 1 : Schéma du système urinaire.  
Source : (4).

## I.1. Embryologie de l'appareil urinaire

Dès la **3<sup>ème</sup> semaine** de développement embryonnaire, le **mésoderme intermédiaire** se différencie pour former les reins. Il va se diviser en **3 paires de reins successives** :

- Le **pronéphros** en position la plus **crâniale** (le plus haut) va rester le moins longtemps. Il apparaît et disparaît à la **4<sup>ème</sup> semaine** de développement embryonnaire. Le pronéphros est le **premier** rein qui va fonctionner.
- Puis le **deuxième** rein, le **mésonephros** (ou corps de Wolff), apparaît à la **4<sup>ème</sup> semaine** et disparaît à la **8<sup>ème</sup> semaine** de développement embryonnaire (jusqu'à la dixième semaine). Il prend le **relais** du premier rein et va permettre la différenciation sexuelle, notamment pour l'appareil génital masculin.
- Le **métanéphros** ou **rein définitif** est formé à la **5<sup>ème</sup> semaine**, autour du bourgeon urétral. Le bourgeon urétral forme les conduits collecteurs, les calices, le pelvis rénal, et l'uretère. Le mésoderme métanéphrotique lui forme les néphrons des reins. Les reins métanéphrotiques **se forment au niveau** de la région intermédiaire de la **région sacrée**. Ensuite, ils effectuent une **ascension** pour atteindre leur **position définitive au niveau lombaire**, entre la **6<sup>ème</sup> et la 9<sup>ème</sup> semaine**. À partir du **3<sup>ème</sup> mois**, les reins fœtaux commencent à **filtrer** et à **excréter l'urine** qui constitue principalement le liquide amniotique. Le métanéphros va évoluer et atteindre sa **maturation définitive** au cours du **8<sup>ème</sup> mois de vie extra-utérine** (4–7).

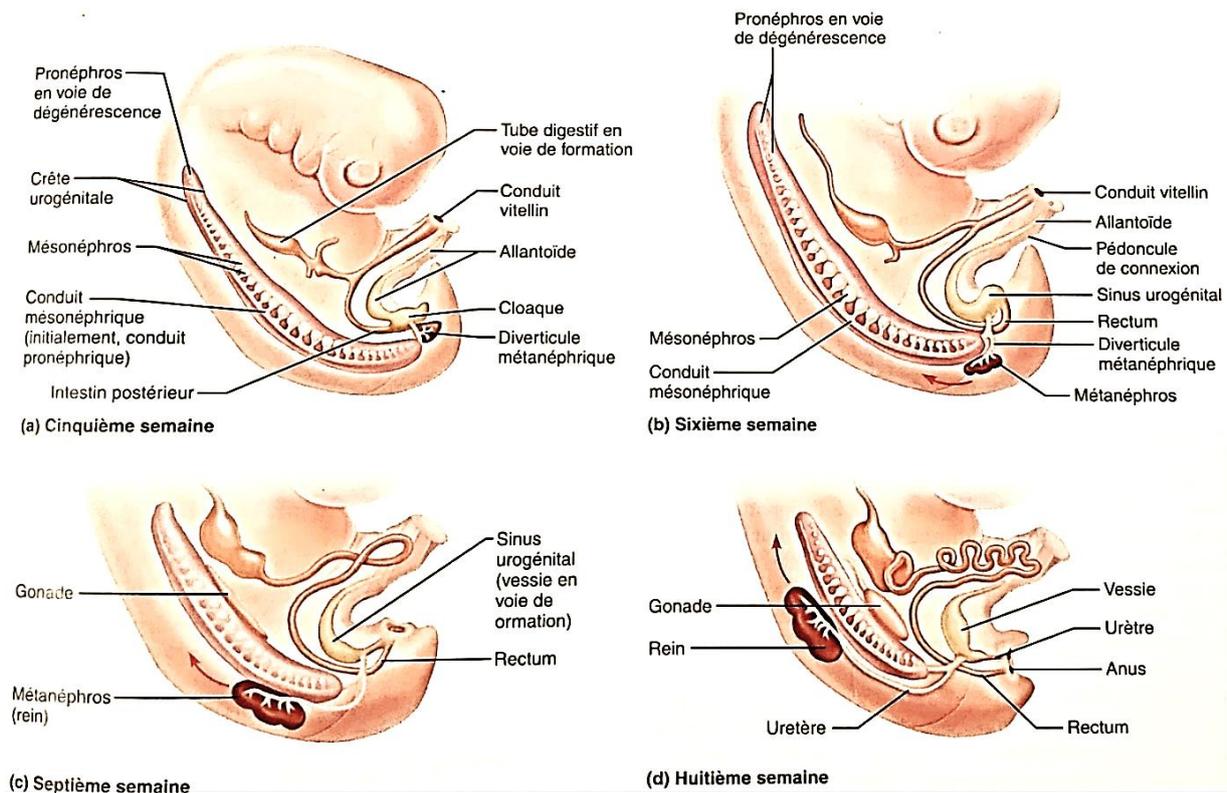


Figure 2 : Schéma de l'embryologie de l'appareil urinaire.

Source : (4).

## I.2. Anatomie des reins

### I.2.1. Morphologie des reins

Les reins, au nombre de **deux**, sont des organes **brun-rougeâtre en forme de « haricot »**. Le rein mesure environ **12 cm de long, 6cm de large et 3cm d'épaisseur**, et pèse environ **150g**. Le rein présente un bord externe convexe (arrondi) et un bord interne concave (creux). Au niveau du bord interne, se situe le **hile rénal** d'où sortent les canaux excréteurs de l'urine, les vaisseaux sanguins, les vaisseaux lymphatiques, et les nerfs. Au sommet de chaque rein, se situent les **glandes surrénales**, qui sécrètent l'adrénaline et l'aldostérone (2–4,6,8,9).

### I.2.2. Localisation des reins

Ils sont situés dans la **cavité abdominale** en position **rétopéritonéale** (en arrière du péritoine) de part et d'autre de la colonne vertébrale, le long du muscle psoas, de la 11<sup>ème</sup> vertèbre thoracique (**TH11**) à la 3<sup>ème</sup> vertèbre lombaire (**L3**). La partie supérieure des reins en rapport avec les 11<sup>èmes</sup> et 12<sup>èmes</sup> côtes. De plus, le rein **droit** est situé une demi-vertèbre **plus basse** que le rein gauche, car le foie occupe un espace important au-dessus du rein droit (2–4,6,8,10).

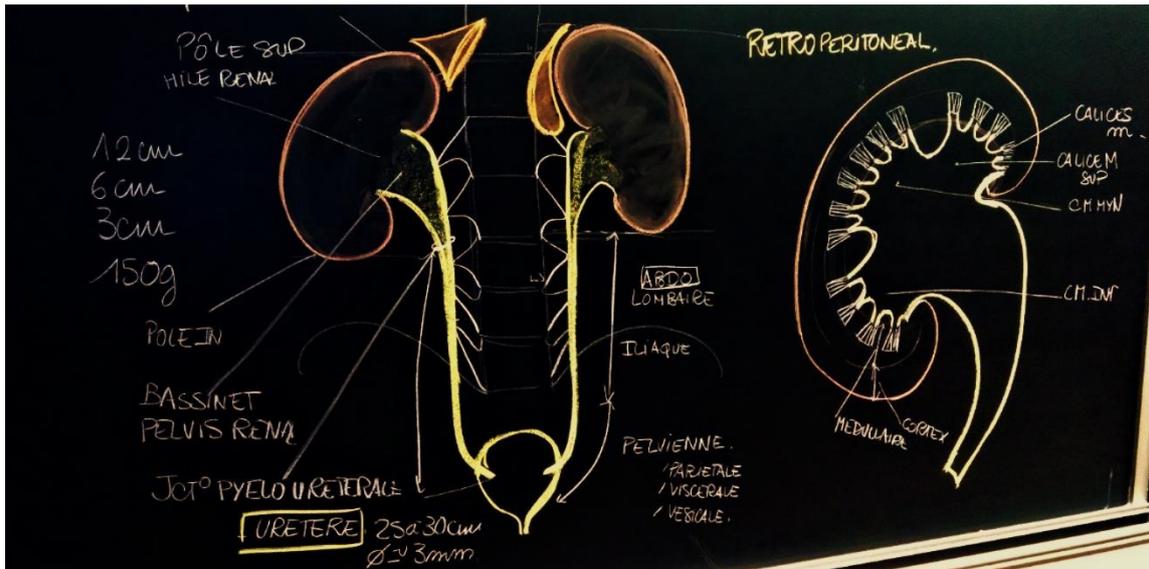


Figure 3 : Schéma de la morphologie et localisation des reins.  
Source : (2).

### I.2.3. Structure externe des reins

Les reins sont entourés de trois couches de tissus :

- La **capsule rénale** ou capsule fibreuse est la couche profonde en contact direct avec le rein, constituée de tissu conjonctif fibreux dense. Elle est **solide** et **résistante**. La capsule rénale a pour rôle de **limiter les variations de volume**, lorsque la pression sanguine augmente.
- La **capsule adipeuse**, qui entoure la capsule rénale de tissus adipeux (gras). Elle **protège** les reins des traumatismes et les **maintient** à leur place.
- Le **fascia rénal**, qui entoure les deux couches précédentes, est une fine couche de tissu conjonctif riche en collagène et en élastine. Il permet de bien **attacher** les reins à la **paroi abdominale** (2,4,6,8).

### I.2.4. Structure interne des reins

À l'intérieur du rein, se trouve une cavité en forme d'entonnoir, appelée **sinus rénal**. Puis le rein est divisé en **deux zones** :

- Le **cortex rénal**, la partie la plus **externe**, est un tissu rouge pâle et granuleux situé **sous la capsule**. Il mesure environ 1 mm d'épaisseur. Le cortex rénal s'insinue dans la zone médullaire entre les pyramides de Malpighi, sous forme de colonnes appelées **colonnes de Bertin** (ou colonnes rénales).
- La **médulla** (ou zone médullaire) est de couleur brun-rouge. Elle est constituée des **pyramides de Malpighi**. Les pyramides de Malpighi sont des petites zones triangulaires, dont la base fait face au cortex (vers l'extérieur), et le sommet (papille rénale) est dirigée vers le hile rénal (vers l'intérieur) (2,4,6,8,10).

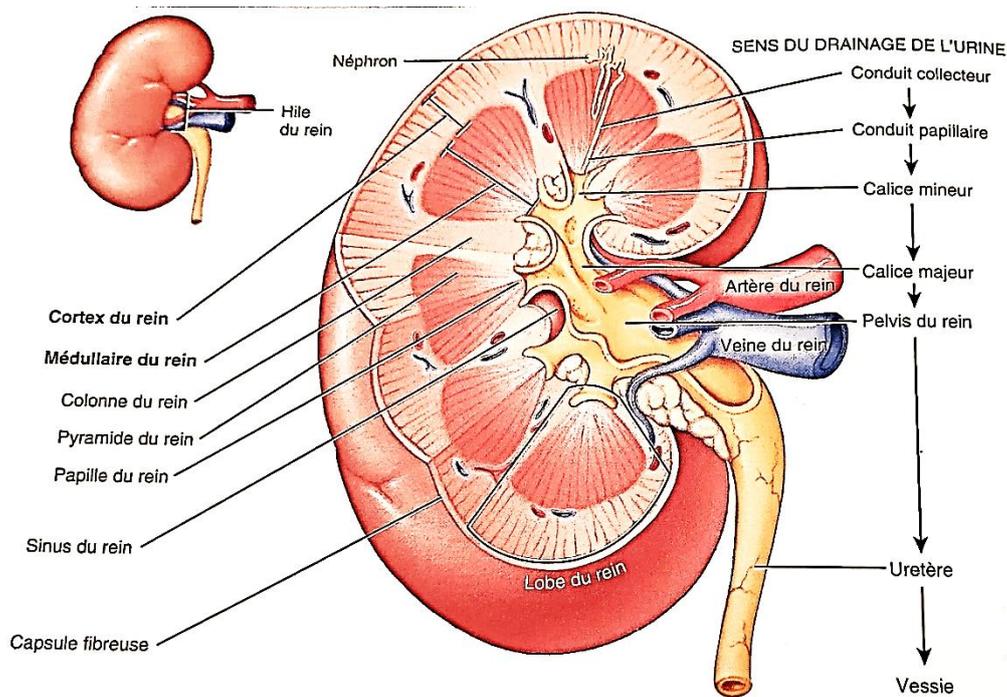


Figure 4 : Schéma de la structure interne du rein.  
Source : (6).

### 1.2.5. Vascularisation et innervation des reins

Les reins sont des organes **très vascularisés** pour assurer leurs fonctions. Ils ne représentent que **0,5% de la masse corporelle totale** pourtant, ils reçoivent environ **25% du débit cardiaque au repos**. Le **débit sanguin** est de **1200mL/min**. Cette vascularisation est apportée par les artères rénales droite et gauche.

L'**artère rénale droite** et l'**artère rénale gauche** naissent perpendiculairement de l'aorte abdominale au niveau de la première lombaire (**L1**). Les artères rénales droite et gauche vont se diviser pour former dans l'ordre cinq artères segmentaires, les artères interlobaires, les artères arquées (forme incurvée), les artères corticales radiées, les artérioles glomérulaires afférentes, les capillaires glomérulaires, et les artérioles glomérulaires efférentes. Ce système artériel est relié au système veineux par les capillaires péri-tubulaires. Ces capillaires péri-tubulaires se réunissent pour former dans l'ordre, veinules péri-tubulaires, veines corticales radiées, veines arquées, veines interlobulaires, veine rénale droite et veine rénale gauche. La **veine rénale droite** et la **veine rénale gauche** s'abouchent ensuite dans la **veine cave inférieure**.

Les **vaisseaux lymphatiques** rénaux rejoignent les lymphocentres **latéro-aortiques** (au niveau de l'aorte) et **latéro-caves** (au niveau de la veine cave inférieure).

Les **nerfs** du rein naissent au niveau du ganglion rénal via le plexus rénal en suivant les artères du rein. Ces nerfs appartiennent au **système sympathique du système nerveux autonome**. La plupart de ces nerfs sont **vasomoteurs** pour réguler le flux sanguin par vasodilatation ou vasoconstriction des artérioles (2-4,6,8).

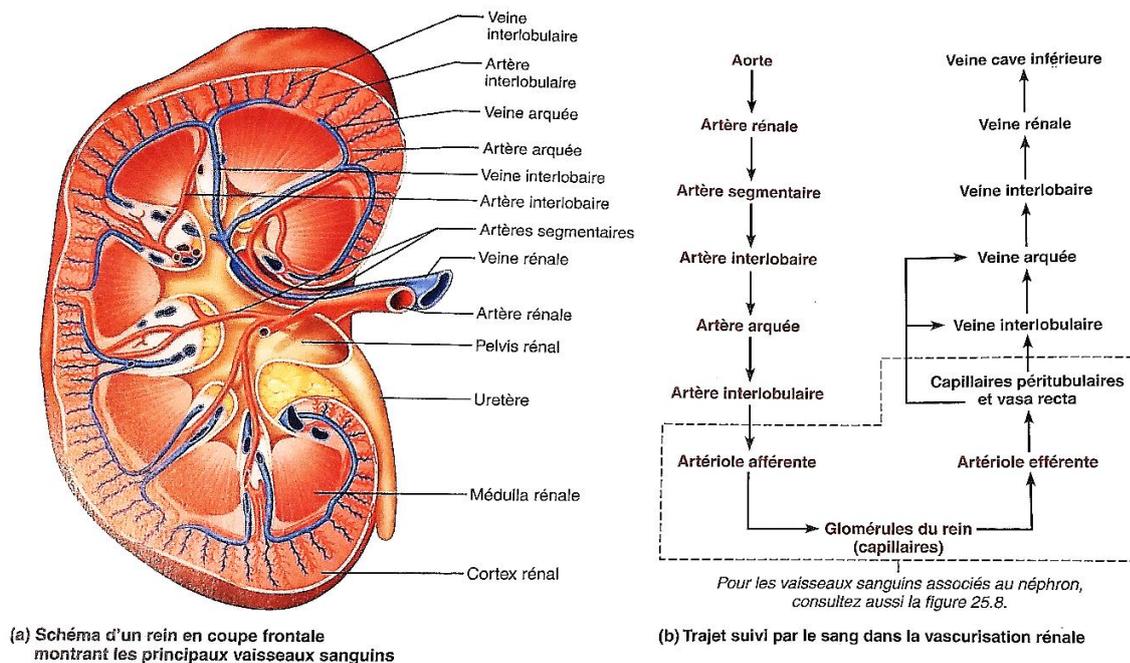


Figure 5 : Schéma de la vascularisation des reins.  
Source : (4).

### I.3. Anatomie des voies urinaires

#### I.3.1. Anatomie des calices et du bassinot

L'urine se draine des canaux collecteurs vers les calices mineurs qui se regroupent en calices majeurs, avant de rejoindre le pelvis rénal.

Les **calices mineurs** sont en contact avec les papilles. Ils mesurent environ 1 cm. Les calices mineurs sont au nombre de **15 à 20 par rein**. Ils se regroupent par 2 à 5 et **rejoignent les calices majeurs**.

Les **calices majeurs** sont au nombre de **trois**, le calice majeur **supérieur, moyen et inférieur**. Ils **s'unissent** pour rejoindre le bassinot.

Le **bassinot** (ou **pelvis rénal**) est en forme d'**entonnoir**. Il possède une partie intra-sinusale (à l'intérieur du rein) et une partie extra-hilaire (à l'extérieur du rein). Il sert de jonction entre le rein et l'uretère (**jonction pyélo-urétérale**) (2).

#### I.3.2. Anatomie et physiologie des uretères

##### I.3.2.1. Anatomie des uretères

Les **uretères** sont au nombre de **deux**. Les uretères sont en position **rétropéritonéale** (en arrière du péritoine). Ils cheminent **du pelvis rénal** de chaque rein **à la vessie**. Les uretères descendent en avant des vaisseaux iliaques communs, et se courbent médialement (vers l'intérieur). Puis les uretères **s'abouchent** à la face postérieure de la base de la vessie, au niveau du **trigone vésical**. Les uretères mesurent de **25 à 30 cm de long** et de **1 à 10mm de diamètre**. L'urine ne s'évacue pas vers la vessie par simple gravité, mais grâce à des **contractions péristaltiques** des parois musculaires (contractions musculaires) (2-4,6,8).

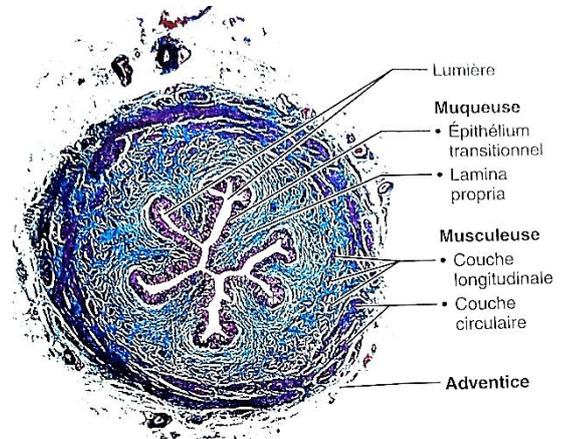
### I.3.2.2. Innervation des uretères

L'**innervation** de l'uretère est assurée par les plexus rénal, abdominal aortique et hypogastrique, par des neurofibres **sympathiques et parasymphiques** (2,4,6).

### I.3.2.3. Histologie des uretères

La paroi des uretères est formée de 3 couches :

- La **muqueuse**, la couche la plus **interne**, est constituée d'un épithélium de transition, appelé **urothélium**. Il est capable de se distendre pour s'adapter aux variations de volume liquidien. Cet épithélium possède également les cellules calciformes, qui sécrètent du mucus, afin d'éviter le contact de l'urine avec les cellules (pH et contenus différents). Cet urothélium repose sur une lamina propria. La lamina propria est une couche de tissu conjonctif, très riche en fibres de collagène, et fibres élastiques.
- La **couche musculaire intermédiaire** est divisée en une couche profonde de fibres musculaires lisses **longitudinales**, et une couche superficielle de fibres musculaires lisses **circulaires**. Une troisième couche de fibres musculaires **longitudinales** encore plus superficielle se rajoute au niveau du tiers distal des uretères.
- L'**adventice**, la couche la plus **externe**, est une couche de **tissu conjonctif aréolaire**. L'adventice contient les vaisseaux sanguins, lymphatiques et les nerfs. Il fixe les uretères avec les tissus conjonctifs environnants (3,4,6,11).



## I.3.3. Anatomie et histologie de la vessie

### I.3.3.1. Anatomie de la vessie

La vessie est un **réservoir musculaire et fibreux**. Elle est située dans la cavité pelvienne en arrière de la symphyse pubienne, et directement en avant du rectum chez l'homme, ou en avant du vagin sous l'utérus chez la femme. La vessie comporte 2 parties : le corps de la vessie (ou **calotte**), qui est la partie **extensible**, avec de nombreuses fibres musculaires lisses (détrusor) ; et la base de la vessie (ou trigone vésical), qui est la partie fixe où s'abouchent les uretères. La vessie présente trois faces lorsqu'elle est vide : une face supérieure (dôme vésical), antéro-inférieure et postéro-inférieure (base de la vessie). Au sommet de la vessie, se trouve l'ouraque ou ligament ombilical médian, qui est un résidu embryologique.

La vessie joue un rôle de **stockage** de l'**urine** entre deux mictions. Sa **capacité** physiologique est **variable** entre 150 et 500 mL. Le volume est plus petit chez la femme, dû à la présence de l'utérus au-dessus. La forme de la vessie varie en fonction de son remplissage. Les parois de la vessie s'accolent quand elle est vide. À l'inverse, la vessie devient sphérique lorsqu'elle est remplie et peut dépasser de la symphyse pubienne, présence du globe vésical en cas de rétention d'urine (2-4,6,8,12).

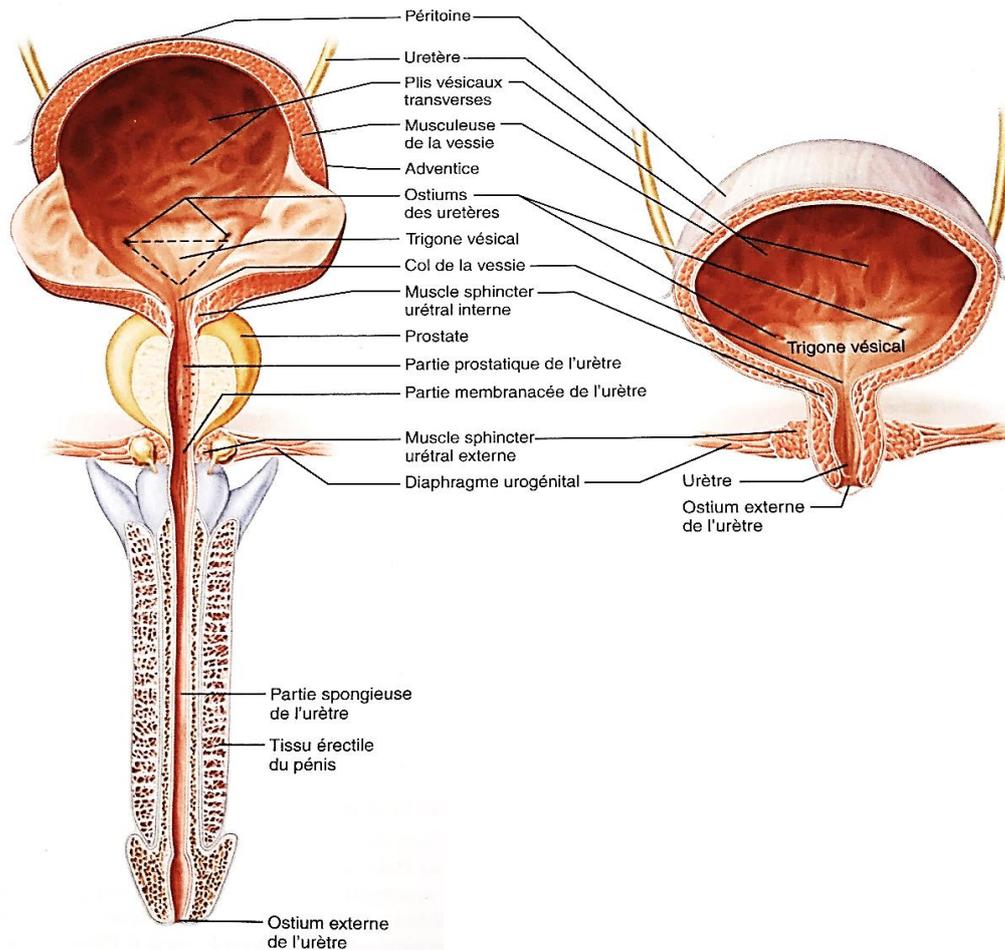


Figure 7 : Schéma de la vessie et de l'urètre chez l'homme (à gauche) et chez la femme (à droite), en coupe frontale. Source : (6).

### I.3.3.2. Vascularisation et innervation de la vessie

La vessie est vascularisée par les **artères** et les **veines vésicales** du système iliaque interne. Les vaisseaux lymphatiques péri-vésicaux se drainent dans trois principaux relais : la chaîne lymphatique iliaque externe, iliaque interne, et les lymphonœuds du promontoire. Les muscles lisses de la vessie sont innervés par des fibres sympathiques et parasymphatiques du plexus hypogastrique inférieur (2,12).

### I.3.3.3. Histologie de la vessie

La paroi de la vessie comporte aussi 3 couches :

- La **muqueuse**, la couche interne, est constituée de l'urothélium en continuité avec l'urothélium des urètres. Elle permet la distension de la vessie. L'urothélium de la vessie repose également sur une lamina propria.
- La **musculeuse**, la couche moyenne, correspond au muscle détrusor. Cette musculature est composée de 3 couches musculaires concentriques de fibres musculaires lisses, une profonde longitudinale, une intermédiaire circulaire, et une superficielle longitudinale.
- L'**adventice**, la couche externe, est une couche conjonctive aréolaire, qui recouvre les faces postérieures et inférieures de la vessie. Le péritoine viscéral quant à lui recouvre uniquement la partie supérieure de la vessie (3,4,6,11,12).

### I.3.4. Anatomie et histologie de l'urètre

#### I.3.4.1. Anatomie de l'urètre

L'urètre est le **canal excréteur de la vessie**. Il sert à évacuer l'urine de la vessie. Il va du col vésical (fin de la vessie), au méat urétral (communication avec l'extérieur du corps). L'urètre est plus court chez la femme environ 4 cm, et plus long chez l'homme en moyenne 15 cm.

Chez la **femme**, l'urètre se divise en **deux portions** : une portion **pelvienne** et une portion **périnéale**. L'urètre se dirige obliquement vers le bas et vers l'avant. Il aboutit au niveau du méat urétral, 2 cm en arrière du clitoris.

Chez l'**homme**, l'urètre se compose de **trois portions** :

- **Prostatique**, qui passe à travers la prostate.
- **Membraneuse**, qui est la partie la plus courte. L'urètre passe à travers les muscles profonds du périnée, et est entouré du sphincter strié.
- **Spongieuse**, qui passe à travers le pénis. C'est la partie antérieure mobile de l'urètre, appelée urètre pénien. Elle permet également l'évacuation du sperme lors de l'éjaculation.

L'urètre possède un sphincter interne lisse, et un sphincter externe strié entourant le sphincter interne, pour le contrôle volontaire de la miction (2,4,6,8).

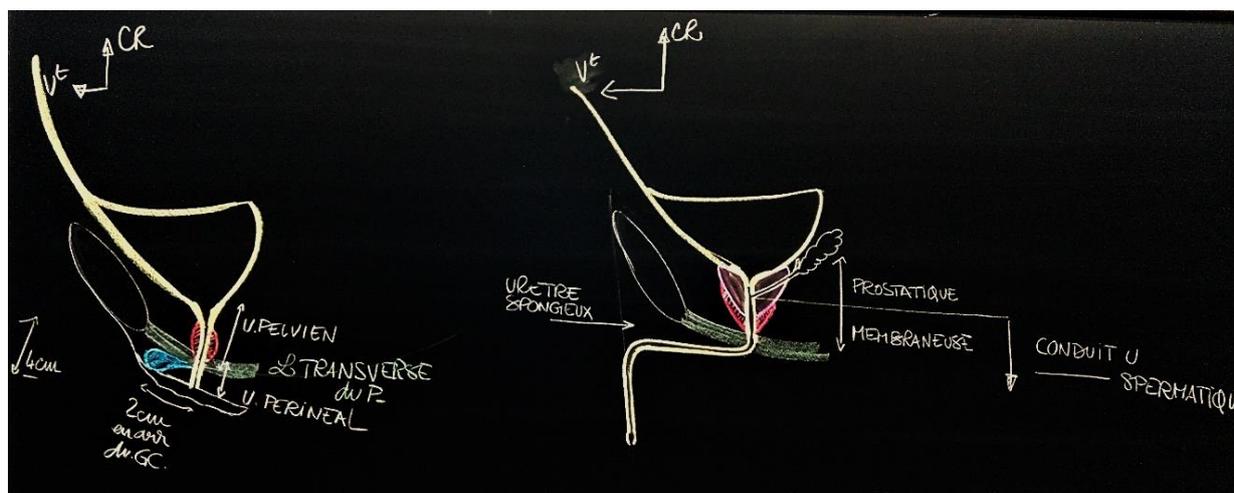


Figure 8 : Schéma de la vessie et de l'urètre chez la femme (à gauche), et chez l'homme (à droite), en coupe sagittale. Source : (2).

#### I.3.4.2. Innervation de l'urètre

Le **sphincter interne lisse** et le muscle détroisor est innervé par des fibres sympathiques et parasympathiques du **système nerveux autonome**, provenant du plexus hypogastrique inférieur. Le système sympathique va diminuer l'élimination de l'urine et le système parasympathique va l'augmenter. Pour éliminer l'urine, il y aura une contraction du muscle détroisor et un relâchement du sphincter interne. En revanche, le **sphincter externe strié** est innervé par le **système nerveux volontaire** somatique, par un rameau du nerf pudendal issu du plexus sacré. Le sphincter externe permet le contrôle de la miction (2,12).

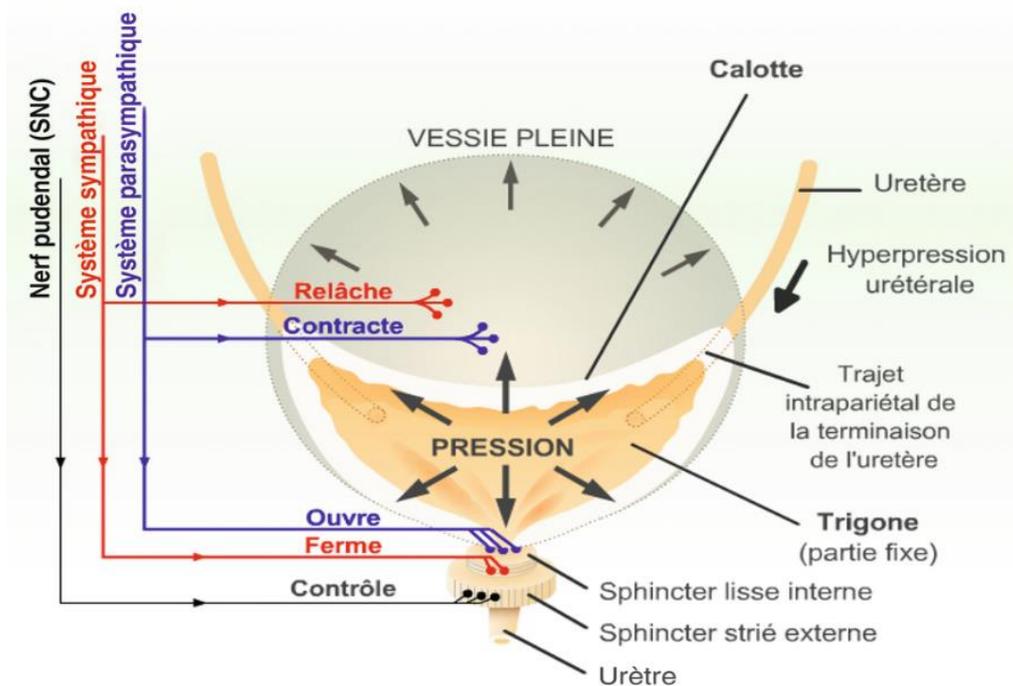


Figure 9 : Schéma de l'innervation de la vessie et de l'urètre.

Source : (3).

### I.3.4.3. Histologie de l'urètre

La paroi de la vessie comporte 2 couches :

- La **muqueuse**, la couche interne, est l'urothélium en continuité avec celui de la vessie. Cet urothélium se transforme progressivement en épithélium prismatic stratifié ou pseudostratifié plus distalement. Au niveau de l'orifice urétral externe, l'épithélium devient stratifié pavimenteux et non-kératinisé. L'épithélium de l'urètre repose également sur une lamina propria.
- La **muscleuse**, constituée de fibres musculaires circulaires, qui participent à former le sphincter urétral interne. La couche musculaire de l'urètre membraneux fibres musculaires squelettiques circulaires participent à former le sphincter urétral externe de la vessie (4,6,11).

L'urètre contient également chez l'homme les ouvertures des conduits, participant à la composition et à l'excrétion du sperme.

## I.4. Structure et histologie du néphron

### I.4.1. Généralités

Le néphron est l'**unité fonctionnelle** microscopique du rein. Leur nombre est déterminé à la naissance. Le nombre de néphrons est donc variable d'une personne à l'autre, ente **800 000** et **1,5 million par rein** et représentent environ 70 km de longueur. Ces néphrons peuvent être de deux types : corticaux ou juxtamédullaire, en fonction de leur position et de leur morphologie.

- Les néphrons **corticaux** sont les plus nombreux, et constituent environ **80-85%** des néphrons totaux. Ils sont situés dans la zone corticale rénale majoritairement, avec uniquement une petite partie de l'anse de Henlé dépassant dans la zone médullaire externe.
- Les néphrons **juxtamédullaires** sont quant à eux plus rares, soit environ **15-20%** des néphrons totaux. Situés plus près de la jonction cortico-médullaire. Leur anse de Henlé est plus longue, et s'enfonce plus profondément dans la médulla.

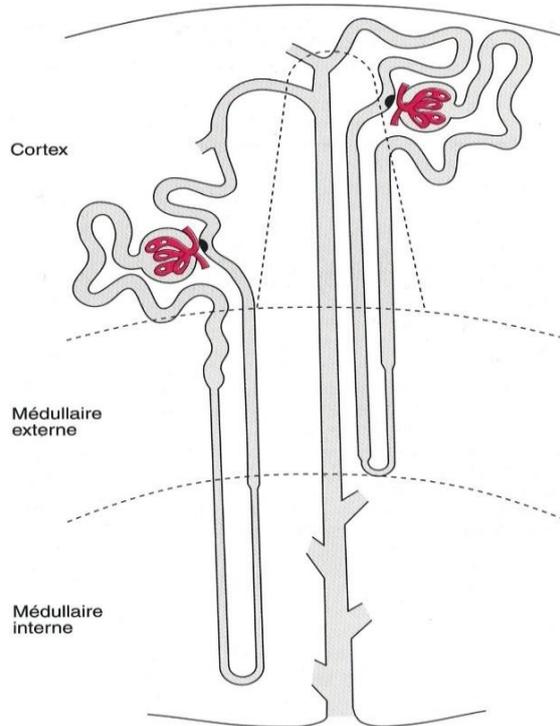


Figure 10 : Schéma d'un néphron juxtamédullaire (à gauche) et d'un néphron cortical (à droite). Source : (3).

Les néphrons synthétisent l'urine qui est évacuée vers les calices. Les **néphrons** sont constitués d'un **corpuscule** rénal qui filtre le plasma et d'un **tubule** rénal, lui-même divisé en plusieurs parties (3,4,6,10,13).

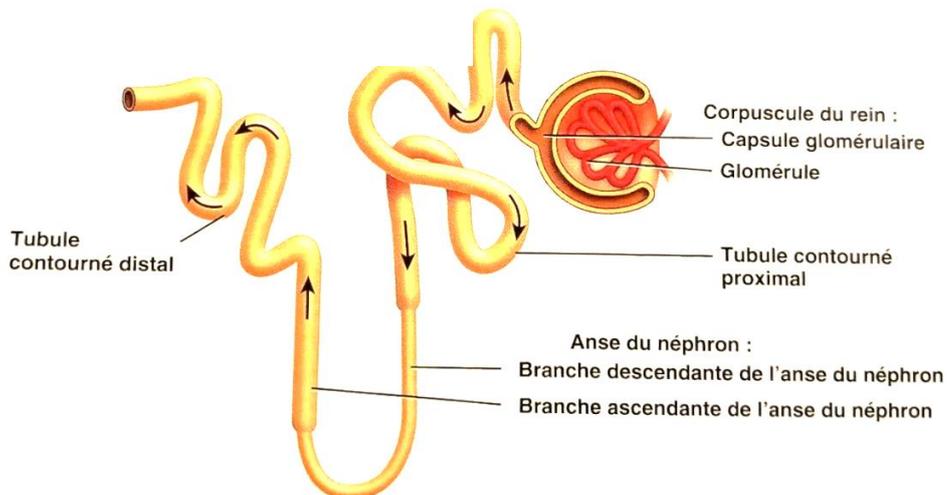


Figure 11 : Schéma de la structure d'un néphron  
Source : (6)

## I.4.2. Corpuscule rénal

La première partie du néphron est le corpuscule rénal. Le **corpuscule rénal** se compose du **glomérule** et de la capsule glomérulaire (ou **capsule de Bowman**).

### I.4.2.1. Glomérule

Le glomérule est un **réseau de capillaires** très pelotonnés. Ce réseau de capillaires est situé entre l'artériole afférente en amont et l'artériole efférent en aval. Le glomérule est constitué d'un **endothélium fenestré** et d'une **membrane basale**.

L'endothélium des capillaires est dit fenestré, car il est percé de nombreux pores (trous), sur environ un tiers de sa surface, avec des pores de diamètre allant de 50 à 100 nm. La membrane basale est un réseau complexe de protéines chargées négativement, et de protéoglycanes. Elle recouvre cet endothélium. Elle est constituée de 3 couches du compartiment sanguin au compartiment urinaire : la lamina rara interna, la lamina densa, et la lamina rara externa.

Le glomérule va agir comme un **filtre**. La porosité de l'endothélium et la membrane basale permettent de ne laisser passer que l'**eau**, les **électrolytes** et les **protéines de faible poids moléculaire** (inférieur à 60 kDa).

### I.4.2.2. Capsule de Bowman

La capsule de Bowman est une structure creuse en forme de tasse. Elle entoure le glomérule. La capsule de Bowman est constituée de deux parois, une paroi interne appelée **feuillet viscéral**, et une paroi externe appelée **feuillet pariétal**. L'espace entre ces deux feuillets est appelé chambre glomérulaire, où l'on va retrouver l'urine primitive.

#### I.4.2.2.1. Feuillet viscéral de la capsule de Bowman

Le feuillet viscéral (interne) est composé de cellules épithéliales modifiées avec de multiples prolongements (forme de pieuvre), appelées **podocytes**. Au bout des prolongements des podocytes, se trouvent des petits « pieds » en contact avec la membrane basale, appelés les **pédicelles**. Ces cellules en forme de pieuvre participent à la filtration glomérulaire, en laissant passer le filtrat à travers les fentes pour rejoindre la chambre glomérulaire.

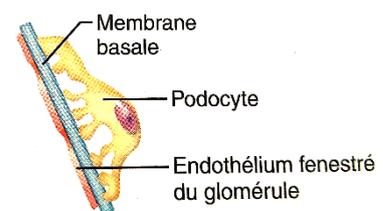


Figure 12 : Schéma des cellules du feuillet viscéral. Source : (4).

#### I.4.2.2.2. Feuillet pariétal de la capsule de Bowman

Le feuillet pariétal est le feuillet externe de la capsule de Bowman. Il est constitué d'un épithélium pavimenteux simple squameux. Il ne contribue pas à la filtration glomérulaire, mais joue uniquement un **rôle de structure** en délimitant la capsule glomérulaire.



Figure 13 : Schéma des cellules du feuillet pariétal. Source : (4).

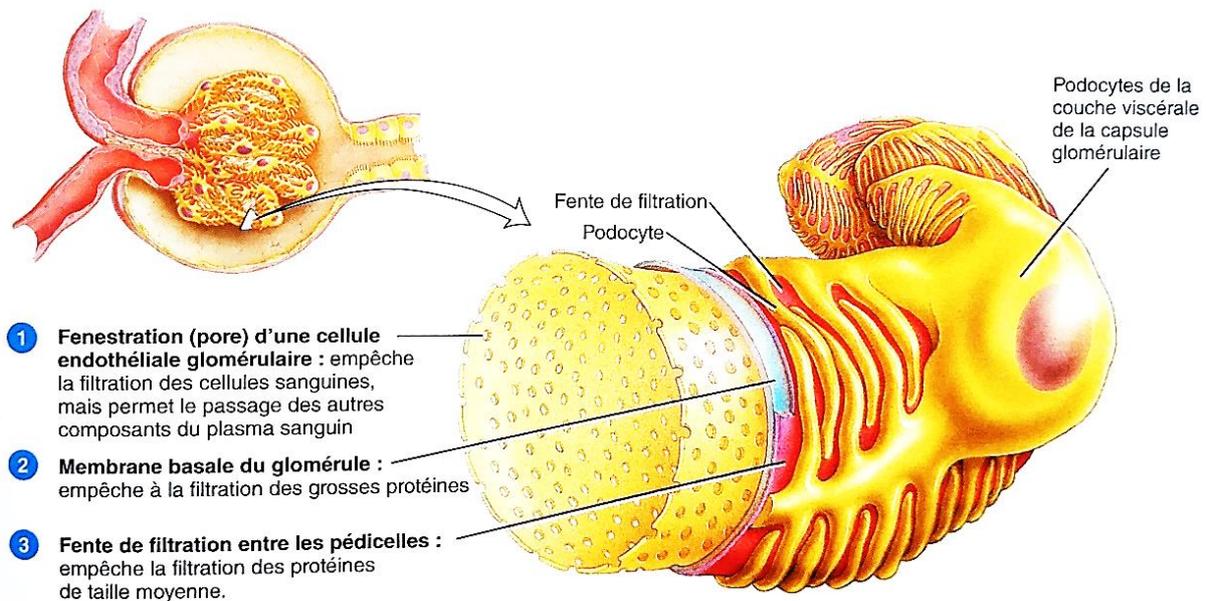


Figure 14 : Schéma de la composition du corpuscule rénal.

Source : (4).

### I.4.3. Appareil juxta-glomérulaire

Chaque néphron possède une partie accolée au glomérule, appelée appareil juxta-glomérulaire. L'appareil juxta-glomérulaire comprend les **cellules granulaires**, la **macula densa** et les **cellules mésangiales**. Il assure la régulation de la pression des artérioles glomérulaires.

#### I.4.3.1. Cellules granulaires

Les cellules granulaires sont aussi appelées cellules **juxta-glomérulaires**. Ce sont des cellules **musculaires lisses**, également présentes dans les artérioles. Ces cellules granuleuses contiennent des vésicules, qui vont sécréter la **rénine**. Elles jouent un rôle très important dans la **régulation** de la **pression artérielle**.

#### I.4.3.2. Macula densa

La macula densa signifie « **tâche dense** ». La macula densa est un **amas** de grandes **cellules**. Les cellules de la macula densa sont accolées aux cellules granulaires des artérioles, au niveau de la partie ascendante l'anse de Henlé. Elles détectent les variations de concentrations en chlore et en sodium du filtrat entrant dans le tubule contourné distal.

#### I.4.3.3. Cellules mésangiales

Les cellules mésangiales sont situées entre les artérioles et les tubules. Elles présentent des jonctions serrées permettant la transmission de signaux à la macula densa ou cellules granulaires (4,6).

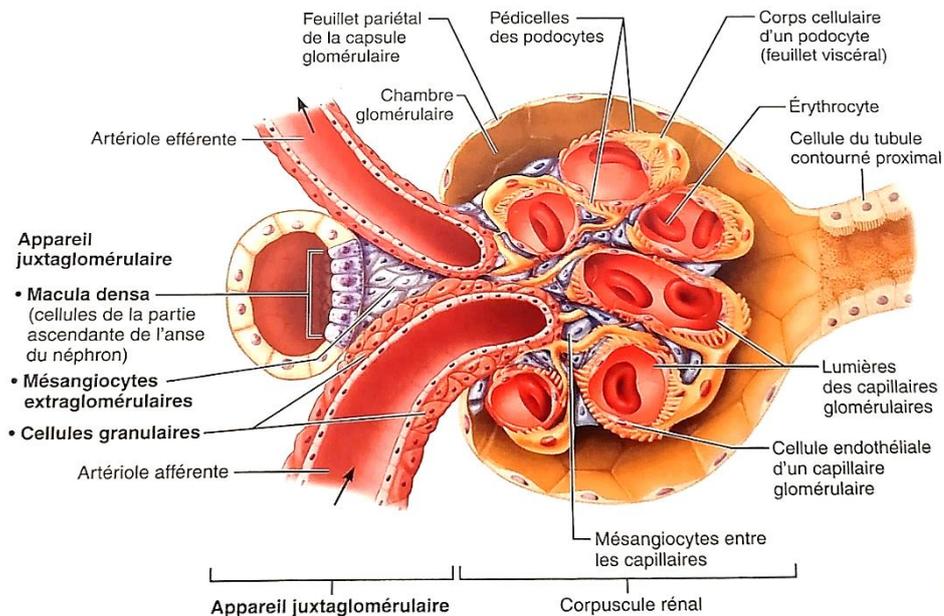


Figure 15 : Schéma d'un corpuscule rénal et de l'appareil juxta-glomérulaire.  
Source : (4).

L'urine primitive va circuler de ce corpuscule rénal vers le tubule rénal pour acquérir sa composition définitive. Elle passera dans l'ordre par le tubule contourné proximal (TCP), l'anse de Henlé, le tubule contourné distal (TCD) et le tube collecteur (TC).

#### 1.4.4. Tubule contourné proximal

Le tubule contourné proximal (TCP) fait suite à la capsule de Bowman. Il mesure environ 14 mm de long et 30 à 60  $\mu\text{m}$  de diamètre. Il est constitué d'un épithélium cubique simple, avec de grosses mitochondries. Les mitochondries sont des structures (organites) permettant la respiration cellulaire. La surface apicale des cellules épithéliales est recouverte de **microvillosités**, qui forment la **bordure en brosse**. Cette bordure en brosse permet d'augmenter la surface de contact, et donc la capacité de réabsorption tubulaire.

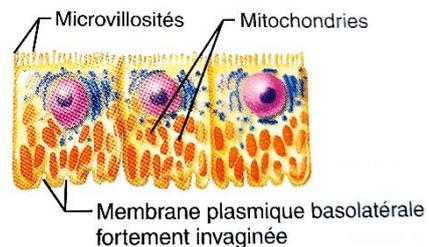


Figure 16 : Schéma des cellules du TCP.  
Source : (4).

#### 1.4.5. Anse de Henlé

L'anse de Henlé fait suite au TCP. L'anse de Henlé est un segment qui descend dans la médulla, en forme de « U » ou d'**épingle à cheveux**. Son diamètre est plus fin que celui du TCP, environ 15  $\mu\text{m}$ . Elle comprend une **partie descendante étroite** puis une partie **ascendante plus large**. La branche descendante et le segment grêle de la branche ascendante de l'anse de Henlé sont constitués d'un épithélium pavimenteux simple. Alors que le segment large de la branche ascendante de l'anse de Henlé est plutôt constitué d'un épithélium cubique ou prismatique simple.



Figure 17 : Schéma des cellules du segment grêle de l'anse de Henlé.  
Source : (4).

#### I.4.6. Tubule contourné distal

Le tubule contourné distal (TCD) est **plus court** et **plus étroit** que le TCP. Il mesure car 5 mm de long, et 20 à 50  $\mu\text{m}$  de diamètre. L'épithélium du TCD est simple et cubique, presque dépourvu de microvillosités.

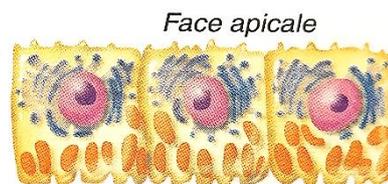


Figure 18 : Schéma des cellules du TCD.

Source : (4).

#### I.4.7. Tube collecteur

Plusieurs tubules contournés distaux vont se déverser dans un tube collecteur (TC), qui eux-mêmes vont fusionner par plusieurs avant de rejoindre un calice mineur. La partie distale TCD et le conduit collecteur présentent deux types différents de cellules : les **cellules principales**, et les autres moins nombreuses, les **cellules intercalaires**. Les cellules principales sont pourvues de courtes microvillosités. Les cellules principales possèdent des récepteurs pour l'hormone anti-diurétique (ADH) et l'aldostérone, pour maintenir l'**équilibre hydrosodé**. Les cellules intercalaires sont cuboïdes, et pourvues de nombreuses et grandes microvillosités. Les cellules intercalaires sont de deux types A et B, afin de **réguler le pH** (3,4,6,8,11,14–17).

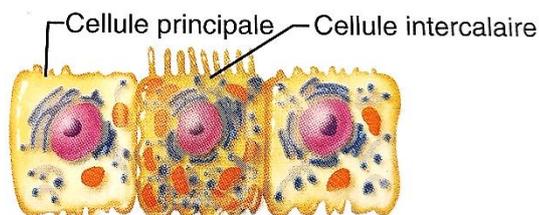


Figure 19 : Schéma des cellules du TC.

Source : (4).

### I.5. Physiologie rénale

Les reins assurent les principales fonctions du système urinaire, les autres parties sont des conduits ou des lieux de stockage. Les reins filtrent les déchets du sang en les excréant dans les urines. L'urine formée passe dans les uretères, puis est stockée dans la vessie, jusqu'à ce qu'elle soit excrétée par l'urètre.

#### I.5.1. Fonctions rénales

Les reins assurent 3 principales fonctions : l'**élimination des déchets**, l'**homéostasie des liquides corporels**, et la **sécrétion hormonale**. Ils assurent également la régulation de la glycémie, comme le foie ils peuvent utiliser la glutamine un acide aminé dans la néoglucogenèse, puis libérer le glucose dans le sang pour maintenir une glycémie normale.

##### I.5.1.1. Elimination des déchets

Les reins participent à l'élimination des déchets, des produits de dégradation du métabolisme et des substances étrangères, comme les médicaments. Ils vont **filtrer le sang**, puis **produire** et **excréter l'urine**. Les reins vont principalement éliminer les **déchets azotés** du métabolisme :

- L'**urée**, produite par désamination des acides aminés des protéines, dans le foie.
- La **créatinine**, qui provient de la dégradation de la créatine-phosphate, au niveau des muscles squelettiques. La créatine est fabriquée par le foie pour fournir de l'énergie aux muscles, puis est éliminée par les reins en créatinine. La clairance (élimination) de la créatinine permet d'évaluer la fonction rénale.

- L'**acide urique**, qui est produit par la dégradation des bases puriques (adénine et guanine) de l'acide désoxyribonucléique (ADN), de l'acide ribonucléique (ARN), certaines coenzymes ou des seconds messagers comme l'adénosine-monophosphate cyclique (AMPc).
- L'**urobiline**, qui provient de la dégradation de l'hémoglobine. L'urobiline est aussi un pigment qui donne sa couleur jaune à l'urine.

### I.5.1.2. Homéostasie des liquides corporels

L'homéostasie est la capacité d'un système à conserver son état d'équilibre malgré les contraintes extérieures. Cette notion a été abordée pour la première fois en 1865, par Claude Bernard, un médecin, physiologiste et épistémologue français. Le terme homéostasie n'est cependant apparu qu'au XX<sup>ème</sup> siècle (18). Les reins permettent la **régulation** et le **maintien** du **volume et composition du sang**, en éliminant ou conservant la quantité d'**eau** et la concentration des **sels minéraux**. Les reins assurent également la régulation du **pH sanguin** et son **osmolarité** (300 mOsmol/L).

### I.5.1.3. Sécrétion hormonale

La sécrétion d'hormones correspond à la fonction endocrine des reins. Les reins vont synthétiser la **rénine**, en cas de **diminution du volume sanguin** (hypovolémie) détectée par l'appareil juxtaglomérulaire, sous le contrôle du système nerveux sympathique. La rénine est une enzyme qui régule la pression artérielle et la volémie, par l'activation du système rénine-angiotensine. La rénine clive l'**angiotensinogène**, qui est une protéine inactive produite par le foie, en angiotensine I inactive. Puis l'**angiotensine I** est elle-même clivée, par l'enzyme de conversion en angiotensine II active, au niveau du poumon. L'**angiotensine II** est un puissant vasoconstricteur qui augmente la pression artérielle, et libère de l'aldostérone.

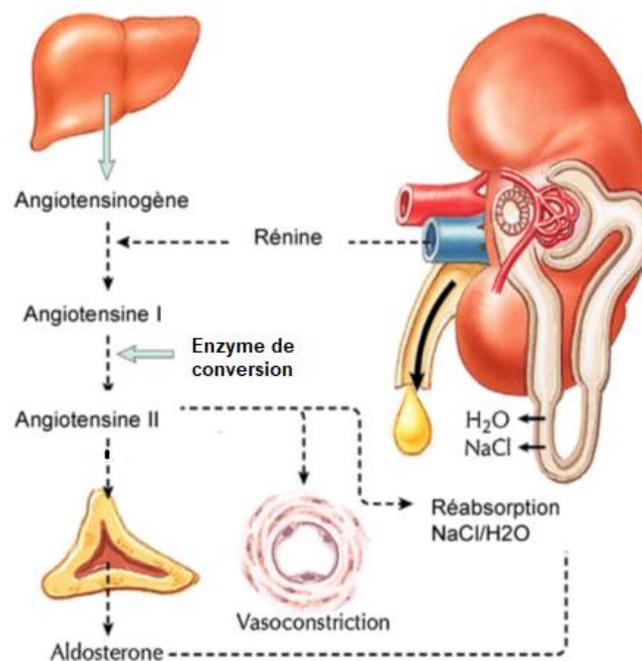


Figure 20 : Schéma du système rénine-angiotensine.

Source : (19).

Les reins sécrètent aussi l'**érythropoïétine**, en cas de **diminution** de l'**oxygène** présent dans le sang (hypoxie). L'érythropoïétine stimule la **production** des érythrocytes (**globules rouges**) au niveau de la moelle osseuse. Chaque globule rouge est capable de fixer quatre molécules d'oxygène sur les quatre atomes de fer de son hémoglobine.

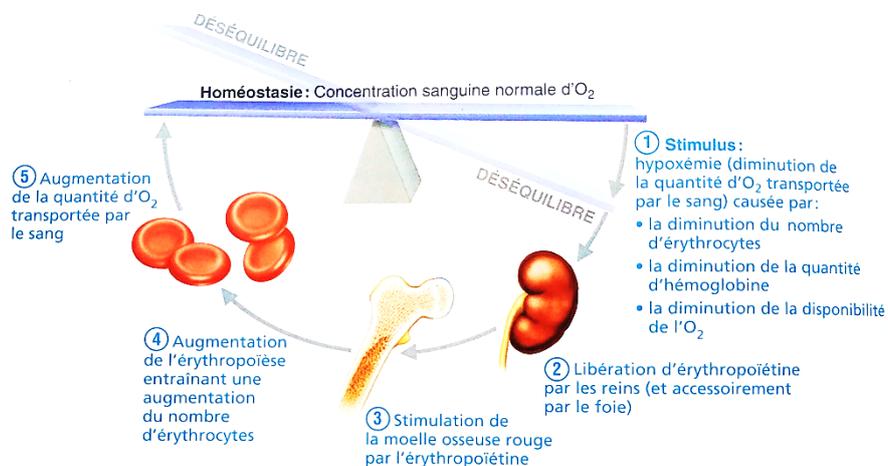


Figure 21 : Schéma de l'action de l'érythropoïétine

Source : (4).

Enfin, les reins sécrètent également le **calcitriol**, qui est la **forme active de la vitamine D**. Le calcitriol est synthétisé au niveau du TCP par l'action de la 1- $\alpha$ -hydroxylase, sous contrôle de la parathormone (PTH). La PTH est une hormone sécrétée par les glandes parathyroïdiennes. La vitamine D est **liposoluble** (soluble dans les graisses). Elle régule l'homéostasie phosphocalcique, en stimulant l'**absorption** du **calcium** et du **phosphore** au niveau digestif, et leur réabsorption rénale. La vitamine D favorise ainsi la **résorption osseuse** (13,16,20–23).

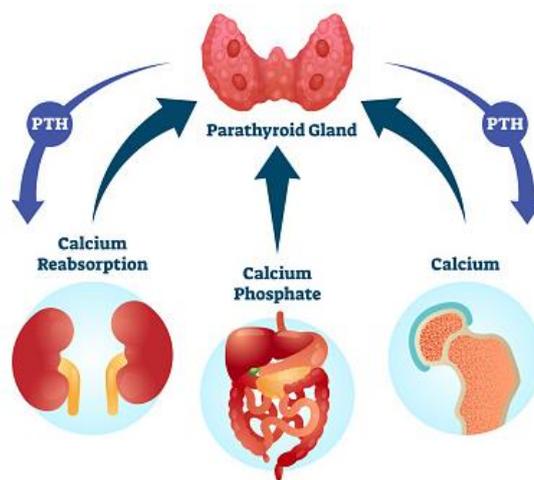


Figure 22 : Schéma de l'action du calcitriol.

Source : (24).

## I.5.2. Formation de l'urine

L'excrétion des déchets et l'homéostasie du milieu interne sont assurés par la formation de l'urine. L'urine primitive est formée dans le corpuscule rénal. Cette **urine primitive** va subir **trois étapes de modification** afin de devenir l'**urine définitive** : la **filtration glomérulaire**, la **réabsorption tubulaire** et la **sécrétion tubulaire**. La réabsorption et la sécrétion tubulaires sont réalisées de manière concomitante. Chaque jour environ 1,5 L d'urine définitive est éliminée. Ce volume dépend de plusieurs facteurs comme les apports liquidiens, l'état de santé général (pression artérielle), ou encore la prise de médicaments (diurétiques). L'eau représente 95 % du volume total des urines et les 5 % restants sont des électrolytes, des déchets du métabolisme ou des substances étrangères (4,6,8).

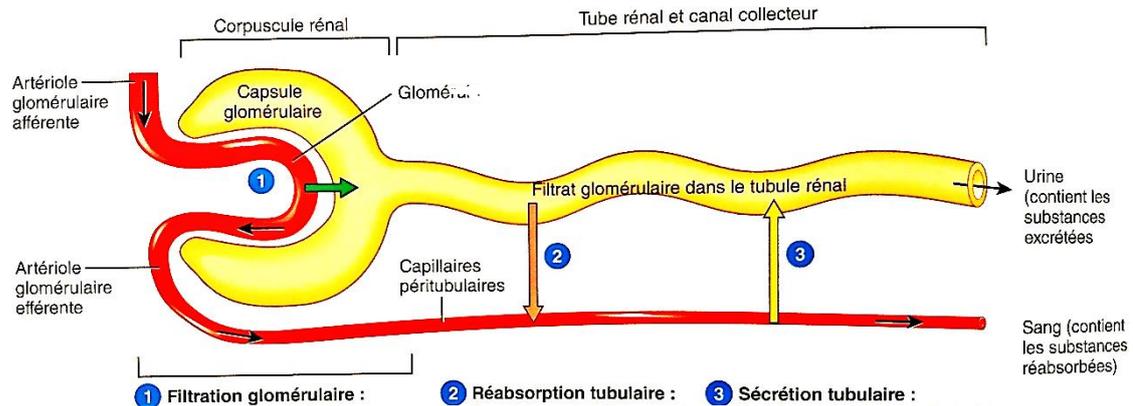


Figure 23 : Schéma des étapes de la formation de l'urine.

Source : (6).

### I.5.2.1. Filtration glomérulaire

La première étape est la filtration glomérulaire. Elle a pour objectif de **produire l'urine primitive**. Le **glomérule** assure le rôle de **filtre**, grâce à son **endothélium fenestré** très poreux et sa **membrane basale**. Cet endothélium **retient** les **cellules sanguines** uniquement, et laisse passer les autres composants du plasma. La membrane basale quant à elle, **bloque** le passage des **grosses molécules**, dont les protéines. Les glycoprotéines chargées négativement de la membrane basale, renforcent la répulsion des protéines plasmatiques chargées aussi négativement. En revanche, l'eau, les sels minéraux, et les petites molécules (<60kDa) passent librement à travers les fentes formées par les pédicelles des podocytes. L'urine primitive ainsi formée, passe dans la chambre glomérulaire.

#### I.5.2.1.1. Pression nette de filtration glomérulaire

La pression nette de filtration glomérulaire est la pression efficace qui permet la filtration. Elle résulte de trois pressions, **l'une favorisant** la filtration et les **deux autres qui s'y opposent** :

- **Pression hydrostatique glomérulaire (PHG)** est la pression sanguine des capillaires glomérulaires, d'environ **55 mmHg**. Elle favorise la pression en forçant le passage de l'eau et de solutés à travers la membrane de filtration. En cas d'hémorragie la PHG diminue, et la filtration cesse si la PHG est inférieur à 45 mmHg.
- **Pression hydrostatique capsulaire (PHC)** est la pression exercée par les liquides dans la chambre glomérulaire. Elle s'oppose à la filtration d'environ **15 mmHg**.

- **Pression oncotique glomérulaire (POG)** est la pression exercée par les protéines plasmatiques (albumine, fibrinogène). Elle s'oppose aussi la filtration glomérulaire d'environ **30 mmHg**, dans le but de retenir de l'eau.

La **pression nette de filtration glomérulaire** est donc de **10 mmHg** :  $PNF = PHG - PHC - POG = 55 \text{ mmHg} - 15 \text{ mmHg} - 30 \text{ mmHg} = 10 \text{ mmHg}$ .

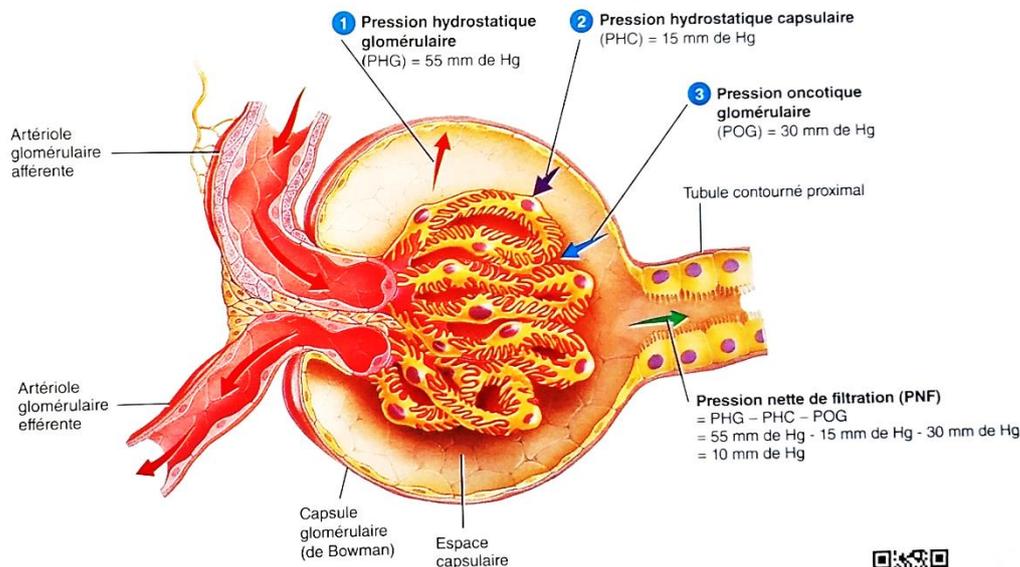


Figure 24 : Schéma des pressions de filtration glomérulaire.

Source : (6).

#### I.5.2.1.2. Débit de filtration glomérulaire

Le Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) est la **quantité de filtrat formée** dans tous les corpuscules rénaux des deux reins, **par unité de temps** (mL/min). Le DFG représente la **capacité des reins à éliminer les déchets** de l'organisme. Il est physiologiquement de l'ordre de 125mL/min chez l'homme, et de 105mL/min chez la femme. Puis le DFG diminue progressivement avec l'âge, après 30 ans. Le DFG est directement proportionnel à l'apport sanguin, à la pression nette de filtration, ainsi qu'à la perméabilité et la surface des capillaires glomérulaires disponibles pour la filtration. Le DFG reste relativement constant malgré des variations quotidiennes, comme lors d'un exercice physique important. Plusieurs mécanismes de contrôle permettent de garder le DFG constant, car s'il est trop élevé, des substances essentielles risquent d'être éliminées. Au contraire, si le DFG est trop bas, les déchets ne seront pas correctement éliminés.

#### I.5.2.1.3. Contrôle du débit de filtration glomérulaire

Le DFG est régulé par deux grands types de mécanismes :

- **En régulant le débit sanguin** à l'entrée et à la sortie du glomérule, en modifiant le diamètre des artérioles afférentes et efférentes. La vasodilatation de l'artériole afférente et la vasoconstriction de l'artériole efférente augmentent le DFG.
- **En modifiant la surface des capillaires** disponibles pour la filtration glomérulaire, proportionnellement au DFG.

### Les 3 mécanismes principaux permettent de réguler le DFG :

- L'**autorégulation rénale** est un mécanisme intrinsèque (à l'intérieur du rein) qui repose lui-même sur 2 mécanismes :
  - Le **mécanisme myogène** survient en réaction à l'étirement des petits muscles lisses de la paroi des artérols glomérulaires afférentes. L'élévation de la pression systémique cause cet étirement, et augmente le DFG. En réponse à cela, la contraction des fibres musculaires de la paroi de l'artérolle afférente va diminuer la lumière (diamètre intérieur) de l'artérolle afférente et diminuer le DFG. Inversement, la dilatation des fibres musculaires de la paroi de l'artérolle afférente va augmenter le DFG.
  - La **rétroaction tubulo-glomérulaire** dépend de l'écoulement du filtrat glomérulaire. L'écoulement est augmenté lorsque le DFG est augmenté, diminuant le temps disponible pour la réabsorption du sodium (Na) et du chlore (Cl). La concentration de NaCl est donc augmentée dans le filtrat glomérulaire, car peu réabsorbé quand le DFG est augmenté, et inversement pour un DFG diminué. Les cellules de la macula densa détectent cette augmentation ou cette diminution de la concentration en NaCl. Le monoxyde d'azote (NO) libéré par ces cellules est vasodilatateur de l'artérolle afférente pour augmenter le DFG. Au contraire, les cellules de la macula densa vont inhiber la libération du NO pour diminuer le DFG.
- La **régulation nerveuse** va intervenir par le biais du système nerveux sympathique. Au repos, la stimulation sympathique est faible, les artérols sont dilatées, et l'autorégulation est donc majoritaire. Cependant en cas de perte de liquide extracellulaire importante, lors d'une activité physique intense ou d'une hémorragie, la régulation nerveuse va être majoritaire. Les vaisseaux sanguins, innervés par le système nerveux sympathique, vont libérer de la noradrénaline. Cette noradrénaline va se fixer sur les récepteurs  $\alpha$ 1-adrénergique, très nombreux, des muscles lisses des artérols glomérulaires afférentes. Cette fixation de noradrénaline va induire une vasoconstriction de l'artérolle afférente, et une diminution du DFG.
- La **régulation hormonale** est sous influence de deux hormones :
  - Le **système rénine-angiotensine** est activé en cas de baisse du volume sanguin ou de la pression artérielle, détectée par les cellules de l'appareil juxtaglomérulaire. L'angiotensine II est un vasoconstricteur puissant, qui induit la contraction des artérols glomérulaires afférentes et efférentes, ce qui réduit le DFG.
  - Le **facteur natriurétique auriculaire** (FNA) est sécrété par les cellules atriales du cœur, à la suite d'une élévation du volume sanguin ou de la pression artérielle, détecté par l'étirement de l'atrium. Les atriums, appelés aussi oreillettes, correspondent aux deux parties supérieures du cœur, qui reçoivent le sang. Les cellules atriales sont les cellules présentes dans les atriums. Le FNA augmente la surface de filtration des capillaires glomérulaires, ce qui augmente le DFG.

Tableau 1 : Résumé de la régulation du DFG.

Source : (4,6).

Régulation du DFG			
Régulation intrinsèque	Autorégulation rénale	Mécanisme myogène	Contraction des fibres musculaires de l'artéριοle afférente → diminution DFG.
		Rétroaction tubuloglomérulaire	Diminution de la libération du NO → diminution DFG.
Régulation extrinsèque	Régulation nerveuse	Système nerveux sympathique	Constriction des artéριοles glomérulaires afférentes et efférentes → diminution du DFG.
	Régulation hormonale	Système rénine-angiotensine	
			Facteur natriurétique auriculaire

### I.5.2.2. Réabsorption tubulaire

Les reins produisent environ 150 L de filtrat glomérulaire chaque jour chez la femme, et 180L chez l'homme, pour un DFG normal. Or, seulement 1 à 2 L d'urine est excrétée quotidiennement. Il y a donc **99 % de réabsorption**. La réabsorption tubulaire s'opère au niveau des différentes parties des tubules du néphron. Les tubules vont réabsorber les **substances utiles à l'organisme**, et éliminer les déchets du métabolisme, les substances étrangères ou l'eau et les sels minéraux en surplus. Cette réabsorption peut s'effectuer par **simple diffusion** dans le sens du **gradient de concentration** (du plus concentré vers le moins concentré) ou inversement par **transport actif**.

#### I.5.2.2.1. Réabsorption tubule contourné proximal

Le tubule contourné proximal se situe directement après le glomérule. L'**essentiel** de la **réabsorption** de l'eau et des **solutés** va avoir lieu dans le TCP. Cette réabsorption va se faire **essentiellement** par **voie passive** dans le sens du gradient de concentration. Le TCP réabsorbe 65 % de l'eau et du sodium ( $\text{Na}^+$ ), 80 à 90 % des ions bicarbonates ( $\text{HCO}_3^-$ ), 50 à 60 % des ions chlore ( $\text{Cl}^-$ ), 55% des ions potassium ( $\text{K}^+$ ), 50 % de l'urée, et de manière variable les ions calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ), les ions magnésium ( $\text{Mg}^{2+}$ ), les ions phosphates ( $\text{HPO}_4^{2-}$ ).

La réabsorption au niveau du TCP va aussi se faire par **transport actif secondaire**, avec l'**antiport  $\text{Na}^+/\text{H}^+$** . Un antiport est l'inverse du symport, et va transporter des molécules dans le sens opposé l'une de l'autre. Dans ce cas de l'antiport  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ , le sodium sera transporté dans le sens du gradient de concentration, alors les protons  $\text{H}^+$  seront transportés dans le sens inverse.

Les **protéines** et le **glucose** sont **entièrement réabsorbés** par un **co-transporteur sodium/glucose** (2  $\text{Na}^+$  pour un glucose), et un symport sodium/acides aminés. Un co-transporteur également appelé symport, est moyen de transport actif, qui transporte plusieurs molécules du même côté de la cellule. Les concentrations de protéine et de glucose sont quasi nulles dans les urines physiologiquement. Leur présence est le signe d'un diabète ou d'un dysfonctionnement rénal.

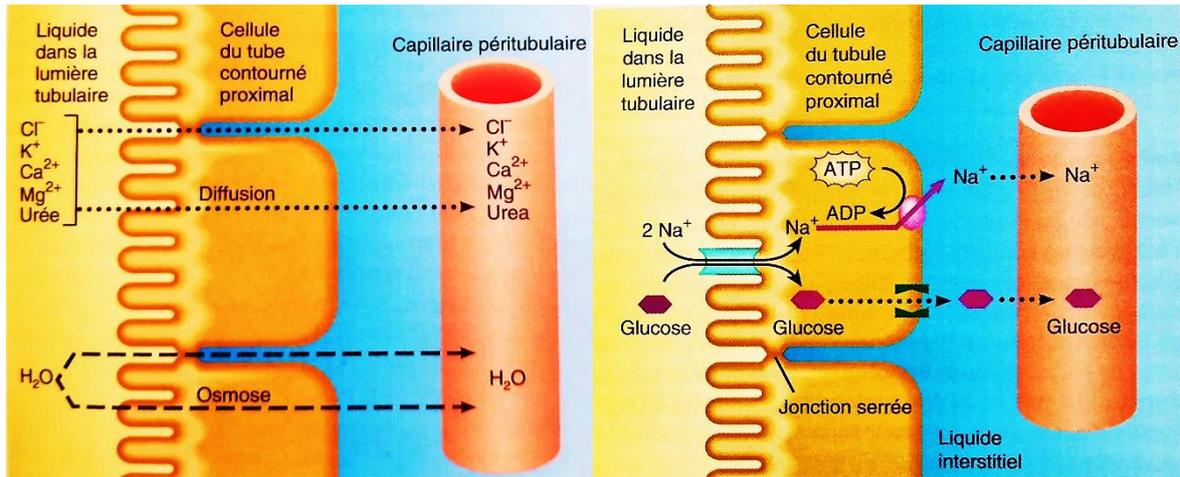


Figure 25 : Schéma de la réabsorption passive au niveau du TCP. Source : (6).

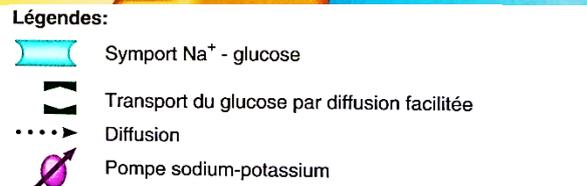


Figure 26 : Schéma de la réabsorption active du glucose au niveau du TCP. Source : (6).

#### I.5.2.2.2. Réabsorption de l'anse de Henlé

L'anse de Henlé réabsorbe environ 15 % de l'eau restante, 20-30 % de Na<sup>+</sup> et de K<sup>+</sup>, 35 % de Cl<sup>-</sup>, 10 à 20 % HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, et une quantité variable de Ca<sup>2+</sup> et Mg<sup>2+</sup>. La **branche descendante** de l'anse de Henlé est **très perméable à l'eau**, mais **peu perméable aux solutés**. Une réabsorption massive d'eau permet d'augmenter la concentration de l'urine à mesure qu'elle s'enfonce dans l'anse de Henlé. L'urine devient hypertonique par rapport au plasma.

À l'inverse, la **branche ascendante** de l'anse de Henlé est **perméable aux solutés** et presque totalement **imperméable à l'eau**. La branche ascendante est quasiment dépourvue d'aquaporines, qui sont des canaux membranaires permettent le passage de l'eau. L'hypertonie de l'urine favorise la réabsorption des ions Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> dans le sens du gradient de concentration, par un **symport Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup>**. La réabsorption de Na<sup>+</sup> est importante au début de la branche ascendante et diminue progressivement créant un **gradient cortico-médullaire**. Les diurétiques de l'anse comme le furosémide inhibent ce symport Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup>, empêchant la réabsorption du sodium et indirectement de l'eau. Ce sont des diurétiques puissants et d'action rapide, indiqués dans l'œdème aigu du poumon par IV et l'hypertension artérielle par voie orale.

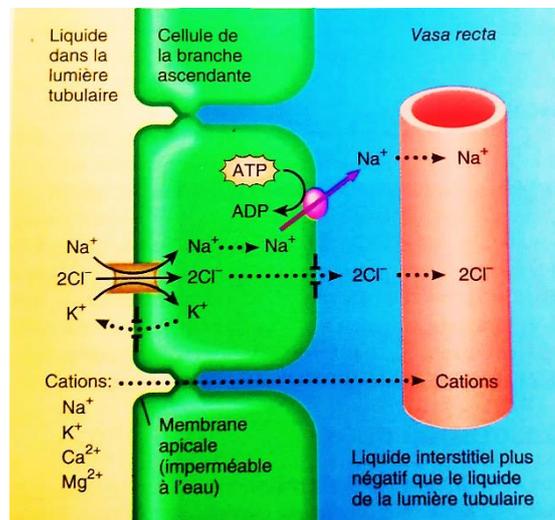


Figure 27 : Schéma de la réabsorption au niveau de l'anse de Henlé. Source : (4).

### I.5.2.2.3. Réabsorption tubule contourné distal

Le tubule contourné distal réabsorbe 5 % de sodium et chlore supplémentaire, ainsi que 10 à 15 % de l'eau, étant donné que 80 % de l'eau a déjà été réabsorbé précédemment. Le TCD permet une **régulation fine** de **sodium** et du **chlore** par **cotransporteur  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$** . Le **calcium** est réabsorbé au niveau du TCD, **sous l'influence de la parathormone (PTH)**, via des canaux calciques spécifiques appelés transient receptor potential vanilloid de type 5. Les diurétiques thiazidiques agissent au niveau du TCD avec un effet natriurétique moins puissant que les diurétiques de l'anse, et sont indiqués quant à eux dans le traitement de fond de l'hypertension artérielle, et l'insuffisance cardiaque congestive.

### I.5.2.2.4. Réabsorption tube collecteur

Le tube collecteur est la partie la plus distale du néphron. C'est le **dernier ajustement** du  **$\text{Na}^+$** , du  **$\text{K}^+$** , ainsi que du **pH**. La réabsorption au niveau de la partie terminale du TCD et tout au long du TC est sous **contrôle hormonal**. Deux types de cellules sont présentes à ce niveau : les cellules principales et les cellules intercalaires. Les **cellules principales** possèdent des récepteurs à l'**hormone anti-diurétique (ADH)** et à l'**aldostérone**.

Le sodium est premièrement réabsorbé par intervention de l'ADH. L'ADH est une hormone qui inhibe la sécrétion d'urine (diurèse), en fonction de l'osmolarité du plasma et de la volémie. Elle est produite par l'hypothalamus et sécrétée au niveau de la neurohypophyse. **L'ADH augmente la perméabilité à l'eau** des cellules principales, en stimulant la synthèse et l'adressage membranaires des **aquaporines**. Elle accroît également la réabsorption de l'urée.

La réabsorption du  $\text{Na}^+$  restant est sous le contrôle de l'aldostérone. L'aldostérone est une hormone minéralocorticoïde synthétisée au niveau de la partie corticale des glandes surrénales. **L'aldostérone** a pour rôle d'augmenter le volume sanguin et par conséquent la pression artérielle. Elle **facilite la réabsorption du sodium** qui entraîne une réabsorption de l'eau. Les diurétiques antagonistes de l'aldostérone, comme la spironolactone agissent au niveau du tube collecteur, et sont dits « épargneurs de potassium ».

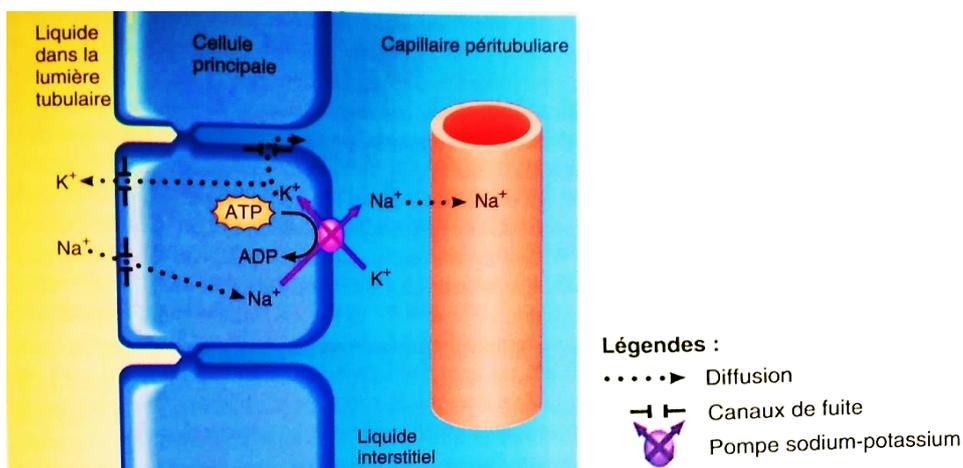


Figure 28 : Schéma de la réabsorption et de la sécrétion au niveau du TC.

Source : (6).

### I.5.2.3. Sécrétion tubulaire

La sécrétion tubulaire est le processus inverse de la réabsorption tubulaire. Les cellules tubulaires vont **éliminer** des **substances toxiques**, des **déchets du métabolisme**, certains **médicaments** et/ou métabolites, et les **ions excédentaires**. Ces substances vont passer des capillaires sanguins vers les tubules sans passer par le filtre glomérulaire.

#### I.5.2.3.1. Sécrétion tubule contourné proximal

Au niveau du TCP, une **sécrétion importante de H<sup>+</sup>** induit la réabsorption des ions bicarbonates. La catalyse du dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) et de l'eau (H<sub>2</sub>O) forme l'acide carbonique (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), puis est hydrolysé par l'anhydrase carbonique intracellulaire en H<sup>+</sup> et HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Les H<sup>+</sup> peuvent ensuite se lier à la glutamine pour former l'ion ammonium NH<sub>4</sub><sup>+</sup>. La glutamine est formée par une enzyme, la glutaminase présente dans le TCP.

L'**élimination** de nombreux **médicaments** se fait dans le TCP. Cette élimination diminue chez l'insuffisant rénal, nécessitant l'adaptation de la posologie ou l'augmentation de l'intervalle de prises des médicaments.

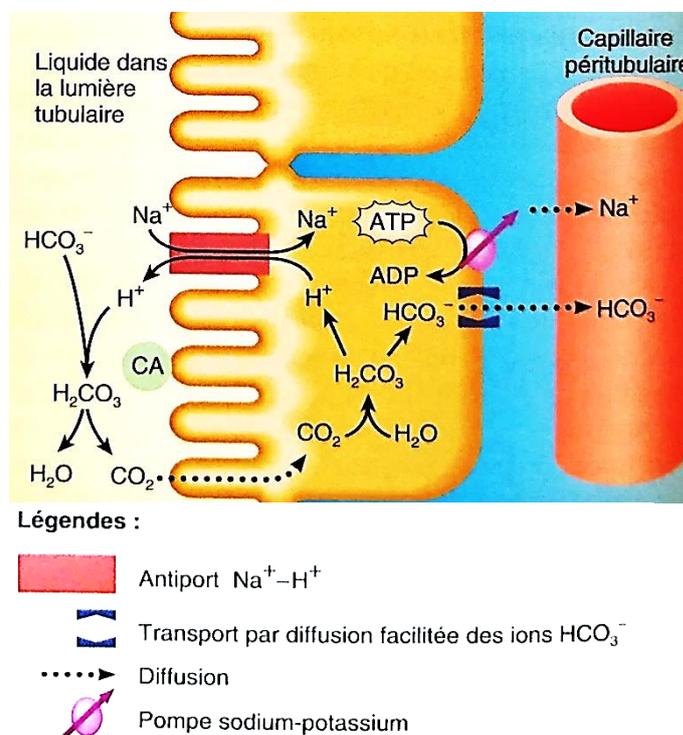


Figure 29 : Schéma de la sécrétion et de la réabsorption au niveau du TCP.  
Source : (6).

#### I.5.2.3.2. Sécrétion tube collecteur

Les cellules principales de la fin du TCD et du TC **sécrètent le K<sup>+</sup>** en échange du Na<sup>+</sup>, sous le contrôle de l'ADH et aldostérone, par des antiports Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> liés à l'ATP. De plus, les **cellules intercalaires A et B** sont quant à elles responsables de l'**ajustement du pH**. Les cellules **A éliminent les protons** surtout **en cas d'acidose**. Les cellules **B** quant à elles **éliminent les ions bicarbonates en cas d'alcalose**. Le pH est régulé par la sécrétion de protons sous forme libre, ou sous forme de NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, ou complexé aux phosphates (3,4,6,8,13,14,16,17,25–27).

## II. Insuffisance rénale

---

La maladie rénale a été définie en 2002, par la National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). L'insuffisance rénale est une **diminution** voire une **absence de filtration glomérulaire**, qui se traduit par une diminution du DFG **inférieur à 60mL/min/1,73m<sup>2</sup>**. Il existe des insuffisances rénales **aigues** (IRA) et des insuffisances rénales **chroniques** (IRC) (28).

### II.1. Insuffisance rénale aiguë

#### II.1.1. Définition

L'insuffisance rénale **aiguë** est une **diminution brutale** et importante du fonctionnement des reins. Elle est **généralement réversible** si traitée à temps. Le recours à la **dialyse** est **indispensable**, et permet de survivre pendant le processus d'autoréparation. Ce processus d'auto-réparation est incomplet, il y a une mémoire de l'agression.

#### II.1.2. Causes

L'insuffisance rénale aiguë est généralement due à une chute transitoire de la pression artérielle, qui peut être causé par :

- Une diminution du volume sanguin (hémorragie).
- Une atteinte des tubes rénaux.
- Une infection générale (septicémie).
- Une déshydratation importante.
- L'exposition à des substances toxiques : plantes, produits de contraste, anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), certains antibiotiques.
- Un blocage des voies urinaires par un obstacle (calcul rénal, adénome prostatique).

Une insuffisance rénale aiguë qui persiste trop longtemps, peut amener à une insuffisance rénale chronique dans certains cas (29,30).

### II.2. Insuffisance rénale chronique

#### II.2.1. Définition

Contrairement à l'insuffisance rénale aiguë, l'insuffisance rénale **chronique** est une **diminution progressive et permanente** de la **fonction rénale**. Elle est définie par un DFG inférieur à **60mL/min/1,73m<sup>2</sup>** pendant au moins **3 mois**. L'insuffisance rénale chronique est une maladie d'**évolution lente** et **irréversible**. Physiologiquement, avec l'âge, une insuffisance rénale chronique s'installe, car les reins diminuent en taille et en masse. Les reins pèsent environ 300 g à 20 ans, et plus que 200 g à 80 ans, soit une perte de masse d'environ un tiers. Cette perte de masse est due à une vascularisation moins importante, en effet le débit sanguin et taux de filtration diminuent de 50 % entre 40 et 70 ans. De plus, vers 80 ans, seulement 60 % des glomérules restent fonctionnels (22,29,31–34).

## II.2.2. Classification

La maladie rénale chronique a été classée selon le DFG (ml/min/1,73m<sup>2</sup>), en **5 stades**, dont le **stade 3 divisé en deux paliers**. Cette classification K/DOQI est **universelle** dans le but d'**harmoniser** les recommandations internationales, et les données épidémiologiques recueillies dans différentes populations. Le stade de maladie rénale chronique est défini à partir d'un DFG inférieur ou égal à 90ml/min/1,73m<sup>2</sup>, et de la présence de marqueurs d'atteinte rénale, pendant plus de trois mois. L'insuffisance rénale chronique est définie à partir d'un DFG inférieur à 60ml/min/1,73m<sup>2</sup>, avec l'insuffisance rénale chronique modérée, puis sévère inférieur à 30ml/min/1,73m<sup>2</sup>, et terminale avec un DFG inférieur à 15ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Cette classification ne prend pas compte l'âge du patient, alors qu'il y a une réduction progressive et physiologique de la fonction rénale avec l'âge. Un patient dialysé est quant à lui classé D, sans stade. Pour un patient transplanté rénal, la lettre T sera ajoutée à son stade (1T, 2T, 3T, 4T,5T) (33,35–37).

Tableau 2 : Classification de la maladie rénale chronique.

Stade	DFG (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3	3A entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
	3B entre 30 et 44	
4	entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

\* Avec marqueurs d'atteinte rénale : protéinurie clinique, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques, ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de trois mois (deux trois examens consécutifs).

## II.2.3. Épidémiologie

**5 à 10%** de la **population française** serait atteinte d'une maladie rénale pouvant conduire à une **insuffisance rénale chronique**, soit environ **5,7 millions** de personnes (31,38).

### II.2.3.1. Incidence

L'incidence est le nombre de nouveaux cas déclarés pour une maladie, dans une population pendant une période donnée (39). Environ **6 % de nouveaux patients** sont diagnostiqués en **insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) chaque année**. En 2019, cela concernait 11 437 nouveaux. Parmi eux 10 978 ont été dialysés, avec un âge moyen de 71 ans, et 459 ont été greffés, avec un âge moyen de 58 ans (40).

### II.2.3.2. Prévalence

La prévalence est le nombre de cas déclarés d'une maladie, dans une population à un moment donné, comprenant les nouveaux et les anciens cas (41). En 2019, **91 875 patients** sont **traités** pour une **insuffisance rénale chronique terminale**, dont 50 501 patients sous dialyse (55 %) et 41 374 patients greffés (45 %). La prévalence varie selon l'âge, le sexe et la localisation.

### II.2.3.3. Âge

L'insuffisance rénale chronique est rare avant 45 ans, sa prévalence augmente fortement avec l'âge **après 65 ans**, jusqu'à 84 ans, avant de diminuer (31). L'âge médian des patients en IRT est de 66 ans, 58 ans pour les patients greffés, et 71 ans pour les patients dialysés. L'âge varie significativement en fonction de la région de résidence et de la maladie rénale. En effet, les patients en IRCT des régions d'outre-mer sont plus jeunes à l'initiation du traitement de suppléance que dans la métropole (âge médian de 54,4 ans à Mayotte contre 74,7 ans en région Provence-Alpes-Côte d'Azur).

### II.2.3.4. Sexe

La prévalence est 1,7 fois **plus élevée chez les hommes** que chez les femmes, mais seulement de 1,2 à la Réunion. Après 75 ans, le taux d'incidence est près de 3 fois plus élevé chez les hommes que chez les femmes.

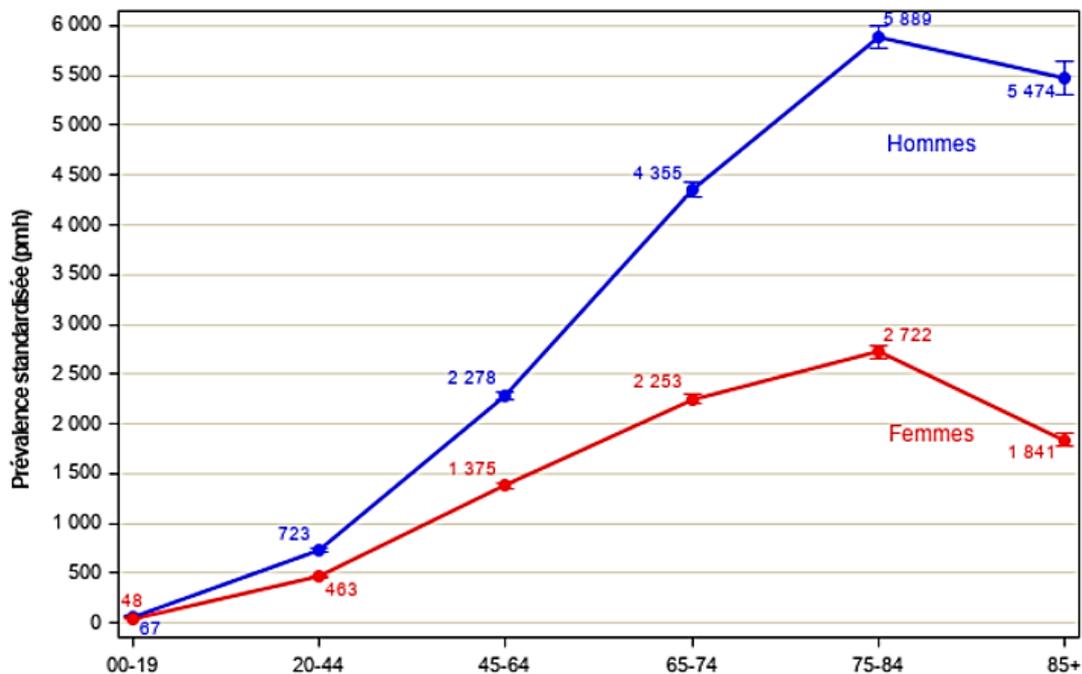


Figure 30 : Graphique de la prévalence des patients traités pour IRCT en France, au 31/12/2019, en fonction de l'âge et du sexe. Source : (22).

### II.2.3.5. Etiologie

L'**hypertension artérielle** (24%) et le **diabète** (23%) sont responsables de près de la **moitié** des **cas d'IRCT**. Les glomérulonéphrites primitives causent 11 % des IRT, et 18% sont d'étiologie inconnue. Les néphropathies hypertensives sont plus importantes chez les hommes. Les néphropathies diabétiques sont deux fois plus élevées dans les départements d'outre-mer comparé par rapport à l'hexagone.

### II.2.3.6. Région

La **prévalence des IRCT** est **plus importante** dans certaines régions, après avoir pris en compte les différences d'âge et de sexe de la population, comme en **Alsace**, en **Lorraine**, dans le **Nord-Pas-de-Calais**, en l'**Île de France** ainsi que dans les 5 **régions d'outre-mer** (Guadeloupe, Guyane, Martinique, Mayotte et La Réunion). Dans les régions avec une population jeune (régions d'outre-mer) le taux standardisé est beaucoup plus élevé que le taux brut, contrairement aux régions avec une population plus âgée (Limousin) où c'est l'inverse. Le taux standardisé étant obtenu en divisant le taux brut par les cas attendus dans la population.

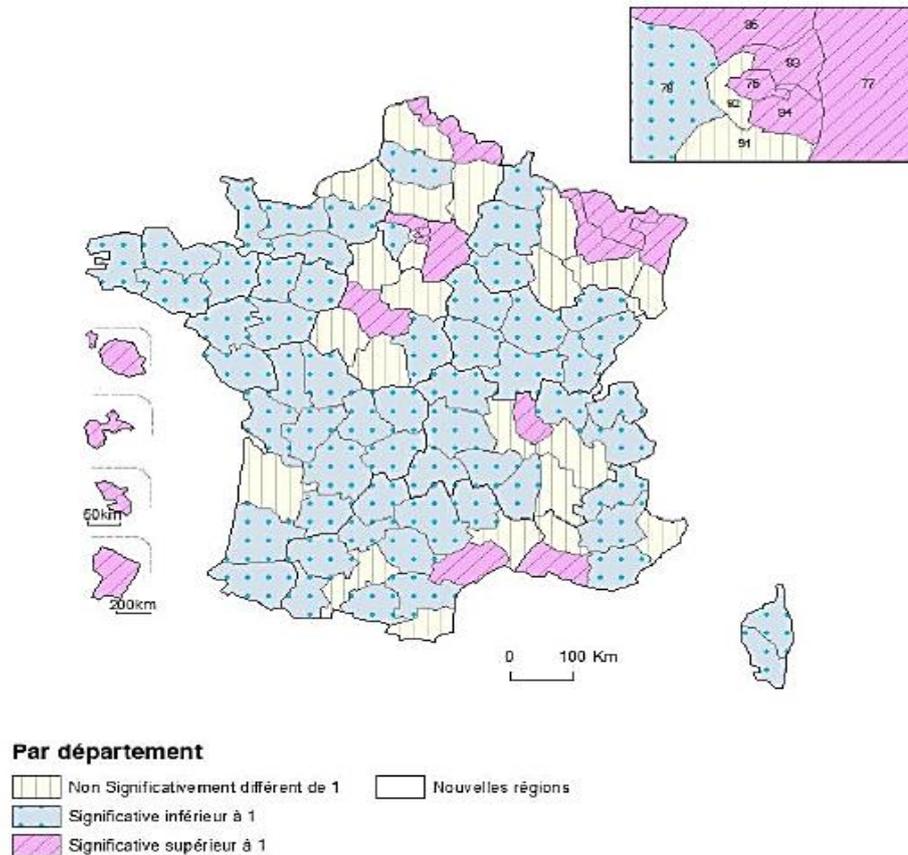


Figure 31 : Schéma des variations de l'indice comparatif de prévalence de l'IRT traitée au 31/12/2019, selon les départements français. Source : (22).

### II.2.3.7. Survie et mortalité

La probabilité de survie des patients à l'initiation du traitement de suppléance est de 84 % à 1 an, 65 % à 3 ans, 52 % à 5 ans, 32 % à 10 ans et 23 % à 15 ans. La mortalité survient à l'âge médian de 71 ans. L'existence d'une ou plusieurs **comorbidités** (diabète, maladies cardio-vasculaires) **diminue significativement la survie des patients**. Les maladies cardiovasculaires représentent 23 % des causes de décès, devant les maladies infectieuses (13 %) et les cancers (10 %). En 2019, 7694 décès en dialyse sur 49 865 personnes, et 1094 décès sur 40 171 personnes greffées ont été enregistrés. L'**espérance de vie** des patients diffère selon leur traitement de suppléance. Elle est de **10 ans** pour un patient sous **dialyse** toute sa vie contre **21 ans avec un greffon** (40).

## II.2.4. Causes et facteurs de risque

Les causes de l'insuffisance rénale chronique sont **multiples** et dépendent de **plusieurs facteurs** génétiques, environnementaux... La cause peut aussi être d'origine inconnue. Les deux principales causes sont l'**hypertension artérielle** (24 %) et le **diabète** (23 %). Ces deux maladies détériorent les petits vaisseaux sanguins qui apportent l'oxygène aux cellules rénales, causant la mort de ces cellules par privation d'oxygène.

D'autres maladies peuvent être à l'origine de l'insuffisance rénale chronique :

- Glomérulonéphrite : inflammation chronique des glomérules rénaux.
- Maladie inflammatoire auto-immune (lupus, vascularite, polyarthrite rhumatoïde), avec une atteinte des glomérules.
- Polykystose des reins est une maladie héréditaire. Elle forme des kystes le long du tubule rénal. Ils prolifèrent et envahissent les reins, empêchant leur fonctionnement normal (plus de 1/1000, 80 000 à 100 000 personnes atteintes en France) (42).
- Pyélonéphrites à répétition.
- Malformation des voies urinaires.
- Obstacle chronique dans les voies urinaires, telle une lithiase rénale (calcul rénal).
- Exposition à des toxiques pour les reins :
  - **Médicaments** : produits de contraste, chimiothérapie, anti-inflammatoires non stéroïdiens, **antibiotiques**, anti-hypertenseurs, lithium, phytothérapie.
  - Toxiques professionnels (plomb, mercure, cadmium).

Les **facteurs de risque** de l'insuffisance chronique sont :

- Les maladies cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, athérome).
- Les facteurs de risque cardiovasculaire :
  - L'obésité avec un Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur à 30kg/m<sup>2</sup>.
  - Le tabac.
  - L'inactivité physique.
- Les antécédents familiaux d'insuffisance rénale chronique ayant évolués vers l'IRCT.
- Les épisodes répétés d'insuffisance rénale aiguë, ou une pathologie hépatique.
- L'âge, surtout après 65 ans.
- Le sexe, les hommes sont plus touchés que les femmes.
- L'origine ethnique, les personnes d'origine africaine sont plus touchées.
- La grossesse (22,31,32,35,43).

## II.2.5. Symptômes

Les signes cliniques n'apparaissent que **tardivement** lorsque la fonction rénale est à moins de **25 % de la valeur normale**. Cela s'explique par la capacité d'un seul rein à compenser la fonction du rein malade. Les **symptômes** ne sont **pas forcément présents**, et peuvent apparaître des mois voire des années après le commencement de la maladie. Les symptômes de l'insuffisance rénale peuvent être : de la fatigue, une envie fréquente d'uriner, des **urines foncées**, troubles, mousseuses et/ou **peu abondantes**, des nausées, vomissements, une perte d'appétit, des crampes musculaires, une impatience dans les jambes, un œdème des membres inférieurs, des démangeaisons persistantes, un mauvais goût dans la bouche, une mauvaise haleine, des troubles du sommeil (33,43–45).

## II.2.6. Complications

Les complications peuvent être dues à l'**accumulation des déchets** du métabolisme et d'eau dans le sang, car les reins n'effectuent plus correctement leur rôle de filtration et d'excrétion des déchets. Cette accumulation de déchets et d'eau peut conduire à des nausées, des vomissements, une perte de l'appétit, une acidose métabolique, des troubles neurologiques pouvant entraîner un coma, ou un œdème aigu du poumon pouvant conduire à une asphyxie mortelle. L'insuffisance rénale est aussi responsable de **déséquilibres minéraux**, ainsi l'excès de potassium (hyperkaliémie) peut entraîner des troubles du rythme cardiaque. De plus, la perte importante de calcium associé à un excès de phosphore cause une fragilité osseuse (ostéoporose) voire des troubles cardio-vasculaires.

L'insuffisance rénale cause aussi des troubles au niveau de la **fonction hormonale**, qui n'est plus assurée correctement. La **diminution** de la **sécrétion d'érythropoïétine** peut provoquer des troubles de la coagulation, comme des saignements, et une anémie caractérisée par de la fatigue et/ou des essoufflements. L'**augmentation** de la **sécrétion de rénine** peut entraîner de l'hypertension artérielle, une augmentation du risque de maladies et d'accidents cardiovasculaires (angine de poitrine, d'accidents vasculaires cérébraux AVC, infarctus du myocarde). Lors d'une insuffisance rénale chronique, il y a aussi une **diminution** du **métabolisme** de la **vitamine D** pouvant aggraver une fragilité osseuse. L'insuffisance rénale chronique est également plus vulnérable aux infections. Le **dysfonctionnement de l'immunité** provient d'une diminution de l'activité des cellules du système immunitaire (lymphocytes B et T, monocytes, macrophages) et de la production d'anticorps (43,46,47).

## II.2.7. Diagnostic

Le diagnostic est souvent tardif, car les symptômes apparaissent que lorsque les reins sont déjà très endommagés (25 % de leur fonction normale). Il survient souvent de manière fortuite au cours d'une analyse de sang ou d'urines (protéinurie), ou lors d'une consultation pour une fatigue durable, ou une anémie. L'insuffisance rénale chronique est diagnostiquée en moyenne à 59 ans (43). L'IRC est diagnostiquée par la baisse du DFG en dessous de 60mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, ou la présence de marqueurs d'atteinte rénale (albuminurie, hématurie, leucocyturie, anomalie morphologique), **pendant plus de 3 mois**, en **deux ou trois examens consécutifs**, de préférence dans le **même laboratoire**, pour comparer les résultats obtenus à partir de la même méthode.

### II.2.7.1. Analyse urinaire

L'analyse urinaire est un **examen simple de routine**, qui peut être prescrit par un médecin généraliste ou lors d'une visite de la médecine du travail. Un échantillon d'urine va être recueilli et analysé soit à l'aide d'une bandelette urinaire ou dans un laboratoire d'analyses médicales. L'analyse va **rechercher la présence de sang** (hématurie), de **leucocytes** (leucocyturie) et de **protéines**, dont l'**albumine** (protéinurie/albuminurie) **dans les urines**. Ces trois composés ne sont pas présents dans les urines chez un sujet sain. L'albuminurie est le premier signe d'une atteinte rénale, pour diagnostiquer la maladie rénale chronique à un stade précoce. De même l'hématurie en l'absence d'obstruction des voies biliaires, et de la leucocyturie sans infection urinaire sont des signes d'une atteinte des reins.

Une **analyse des urines sur 24h** est nécessaire pour **mesurer la clairance à la créatinine**. Le recueil des urines sur 24h est long, contraignant et peut être mal réalisé, créant une erreur dans l'estimation du DFG. Cette technique est plutôt réservée aux patients sous sondage urinaire permanent.

### II.2.7.2. Analyse de sang

Les **signes sanguins** apparaissent **plus précocement** que les signes cliniques, lorsque la **capacité rénale est réduite de 50 %**. L'examen est simple à réaliser en routine, et le résultat est obtenu dans la journée. Deux examens sanguins seront associés : le dosage de l'urée sanguine et le dosage de la créatinémie, pour évaluer la fonction rénale.

#### II.2.7.2.1. Urée sanguine

Le dosage de l'urée sanguine permet de mesurer la concentration d'azote sous forme d'urée dans le sang. L'**urée sanguine** est augmentée soit parce que le foie en produit plus, soit parce qu'il y a une **pathologie rénale** qui **empêche le rein d'éliminer l'urée**. Cependant, l'urée sanguine varie en fonction de l'apport protéique alimentaire, de saignements digestifs, ou lors de la grossesse. L'urée sanguine est normalement comprise entre 2,5 et 7,5 mmol/L (0,15 à 0,45 g/L), et augmente physiologiquement avec l'âge (après 60 ans). Elle est un peu plus élevée chez l'homme que chez la femme, et correspond au 2/3 chez l'enfant. Le dosage de l'urée sanguine **dépend** de beaucoup de facteurs, dont l'**apport protéique alimentaire**. Elle est donc **difficile à interpréter seule**, et sera toujours **associée à la créatinémie** (48).

#### II.2.7.2.2. Créatinémie

La créatinémie est la concentration de créatinine dans le sang. Elle dépend de la masse musculaire, et est donc plus élevée chez les hommes entre 60 et 115  $\mu\text{mol/L}$  (7 à 13 mg/L), que chez les femmes entre 45 et 105  $\mu\text{mol/L}$  (5 à 12 mg/L). Une **augmentation de la créatinémie suggère une maladie rénale**, ou un **dysfonctionnement du rein** (infection, toxique rénal, obstruction des voies urinaires...). La créatinémie est actuellement mesurée grâce à la spectrométrie de masse avec dilution isotopique (**IDMS**), qui est la méthode la plus fiable. La créatinémie est ensuite utilisée pour estimer la clairance de la créatinine ou le DFG à l'aide de **formules mathématiques**, telles que la formule de Cockcroft et Gault (CG), la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), ou encore la formule CKD-EPI (Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration). Le calcul est très simple en pratique grâce à des **calculateurs en ligne**. Le **stade de l'insuffisance rénale** est déterminé en fonction du DFG. La **cause** de l'IRC est également recherchée (48).

#### II.2.7.2.3. Examens complémentaires

Des examens complémentaires peuvent être nécessaires pour déterminer la cause de l'insuffisance rénale. Un **ECBU** (Examen CytoBactériologique des Urines) peut être réalisé pour identifier une éventuelle infection. Une **échographie rénale**, ou d'autres **imageries** peuvent aussi être réalisées pour rechercher anomalie morphologique des reins ou un obstacle des voies urinaires. Une électrophorèse des protéines sériques, une recherche d'autoanticorps, des **sérologies** pour l'hépatite B, C et pour le VIH (Virus de l'Immunodéficience humaine) pourront également être réalisées (6,33,35,43–45,47,49–51).

### II.2.8. Prévention et suivi

Un **bilan annuel** de prévention est recommandé chez les personnes à risque d'insuffisance rénale chronique. Le **respect des posologies**, la **limitation** d'utilisation des **médicaments** potentiellement **néphrotoxiques** (aminosides, produits de contraste), et la prise en charge rapide des infections urinaires, permettent aussi de prévenir de l'apparition de l'IRC. Le suivi doit être par un néphrologue en plus de son médecin généraliste, à partir du stade 3B de l'insuffisance rénale chronique et en cas de protéinurie importante. Le score KFRE (Kidney Function Risk Equation) est un score recommandé par l'HAS (Haute autorité de santé) pour estimer le risque d'évolution vers l'IRCT. Le suivi médical de l'évolution de l'IRC sera associé à un **suivi psychologique** du patient, une évaluation de l'**entourage**, et ainsi qu'un **accompagnement social et/ou professionnel** du patient (34,36,43,51,52).

### II.2.9. Traitements

Les traitements de l'insuffisance rénale chronique ont uniquement pour but de **stabiliser ou de ralentir la destruction rénale**. Ils peuvent **retarder l'évolution vers l'IRCT**, de quelques mois voire années, s'ils sont pris suffisamment tôt. Le traitement consiste d'abord à **traiter la maladie en cause** (diabète, hypertension artérielle, hypercholestérolémie). Le **traitement médicamenteux** est toujours **associé à des mesures hygiéno-diététiques**. Puis au **stade terminal**, un **traitement de substitution** par dialyse ou par greffe sera instauré.

#### II.2.9.1. Mesures hygiéno-diététiques

Le premier traitement de l'insuffisance rénale chronique commence par des mesures hygiéno-diététiques. Dans l'**insuffisance rénale légère à modérée**, le patient doit diminuer légèrement son apport protéique entre **0,6 à 0,8g/kg/jour de protéines**, à part égale d'origine animale (viande, poisson, œufs) et végétale (légumineuses, féculents). Les protéines sont moins bien éliminées par les reins sous forme d'urée, mais l'apport en protéine doit rester suffisant. En cas d'hypertension associée, le patient doit **réduire** sa consommation de **sel** à 5g/j, ainsi que diminuer son apport en **matières grasses**, surtout en cas d'obésité et/ou d'hypercholestérolémie. L'**alimentation** doit être **alcalinisante** (fruits, légumes, eau de Vichy) pour compenser l'excès d'acide non éliminé par les reins. Les aliments riches en **phosphore** (les abats, la bière, le fromage, le chocolat) sont à **limiter**, ainsi que les aliments riches en **potassium** (les légumineuses, certains fruits et légumes).

La **consommation de liquides** du patient sous **dialyse** est **limitée** à 250 mL plus le volume d'urines par jour ou 750 mL en cas d'anurie (pas d'urines). La prise de poids en eau ne doit pas dépasser 5 % de la masse corporelle, entre deux dialyses. Les apports protéiques peut être plus importants pour les besoins de la dialyse entre 1,1 et 1,2g/kg/jour. Des menus types sont élaborés par une nutritionniste ou diététicienne. La supplémentation en fer et en vitamine D peut être nécessaire.

Dans tous les stades de l'insuffisance rénale, l'**arrêt du tabac** et la limitation de la consommation d'**alcool** est fortement conseillé. Une **activité physique** régulière adaptée doit être pratiquée. La **prise de tension** à la maison ou à la pharmacie est conseillée, pour suivre son évolution et adapter le traitement si nécessaire. Les **vaccinations** doivent également être à **jour**, pour limiter la vulnérabilité aux infections. L'**éducation thérapeutique** est très utile pour améliorer la qualité de vie du patient et son autonomie (47,52–55).

### II.2.9.2. Traitement médicamenteux

Si les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas ou si l'insuffisance rénale est à un stade trop avancé, elles pourront être associées à des traitements médicamenteux. Le traitement médicamenteux de l'insuffisance rénale chronique commence par le **traitement de la cause** ou des comorbidités comme l'hypertension, le diabète, ou l'hypercholestérolémie, puis le **traitement des complications** de l'IRCT (anémie, hypophosphatémie, hypocalcémie, acidose métabolique, hyperkaliémie, hyperparathyroïdie secondaire).

#### II.2.9.2.1. Traitement de l'hypertension

Les anti-hypertenseurs permettent de **ralentir la progression de la détérioration rénale en diminuant la pression artérielle**. L'objectif est de maintenir la pression artérielle inférieure ou égale à 140/80 mmHg, ou 130/70 mmHg en cas de diabète associé. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (**IEC**) ou les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (**ARA II**) sont à **privilégier chez l'IRC**. Presque tous les antihypertenseurs peuvent être utilisés chez l'insuffisant rénal, en adaptant la posologie si nécessaire. Cependant seuls **certains antihypertenseurs possèdent une indication dans l'IRC** : bédazépril, captopril, irbésartan, lisinopril, losartan, ramipril. Les **diurétiques** vont permettre d'augmenter la production d'urines, et avoir également un effet hypertenseur. Seuls les **diurétiques de l'anse** (bumétanide et furosémide) sont utilisables dans les **stades 4 et 5** de l'IRC.

#### II.2.9.2.2. Traitement du diabète

Le diabète est la deuxième cause d'IRC. L'objectif est de maintenir un taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) à 7 %. La **metformine** est le traitement de **première intention** chez les patients diabétiques de type II dans les **stades 1, 2 et 3** de l'IRC. La dapagliflozine FORXIGA® est aussi indiquée dans le traitement de la maladie rénale chronique, en plus du diabète de type II. En revanche, seules les **insulines** peuvent être utilisées à tous les stades de l'IRC.

#### II.2.9.2.3. Traitement des dyslipidémies

Les **statines** sont à privilégier dans le traitement des dyslipidémies (mauvais taux de triglycérides et/ou de cholestérol). L'objectif est de diminuer le LDL cholestérol (Low Density Protein) inférieur à 1 g/L, voire à 0,6 g/L si risque cardiovasculaire important. Les **statines ne nécessitant pas d'adaptation posologique chez l'IRC** sont : l'atorvastatine, la fluvastatine, la pravastatine, la rosuvastatine, et la simvastatine.

#### II.2.9.2.4. Traitement d'une hyperuricémie

Le traitement chronique de première intention pour traiter l'hyperuricémie (crise de goutte) est l'**allopurinol**. Ce traitement est utilisable chez l'IRC, en adaptant la posologie au DFG. Cependant, il y a un **risque d'accumulation de son métabolite** actif dans l'organisme, pouvant causer des réactions cutanées graves ou de troubles hématologiques. Ces réactions conduisent à l'arrêt définitif du traitement. Le **fébuxostat** peut être une **alternative** dans le traitement de l'hyperuricémie chronique avec dépôt d'urates, en cas de contre-indication à l'allopurinol. Toutefois, le même risque d'accumulation existe avec le fébuxostat.

#### II.2.9.2.5. Traitement de l'anémie

L'objectif est de maintenir une hémoglobinémie entre 10 et 12 g/L. L'anémie peut nécessiter une **supplémentation en fer**, et/ou en **vitamine B9, B12**, existant en plusieurs dosages et formes d'administration. Le fer doit être pris à 2h de distance des médicaments limitant son absorption (cyclines, fluoroquinolones). Cette supplémentation peut être associée à des **traitements stimulant l'érythropoïèse**, comme la darbépoétine alfa ARANESP®, la méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta MIRCERA®, l'époétine alfa BINOCRIT®, l'époétine bêta NEORECORMON®, l'époétine thêta EPORATIO®, et l'époétine zêta RETACRIT®. Plusieurs dosages existent en stylo injectable, ou en seringue préremplie. Leur prise se fait le souvent toutes les semaines, tous les 14 jours, ou tous les mois.

#### II.2.9.2.6. Traitement de l'équilibre phosphocalcique

L'insuffisant rénal chronique peut avoir besoin d'une supplémentation en vitamine D et en calcium. L'hyperphosphorémie causée par l'IRC est corrigée (1,5mmol/L) par une alimentation pauvre en phosphore, associé à des **chélateurs du phosphore** si nécessaire. Ils existent sous plusieurs formes et dosages : l'acétate de calcium seul PHOSPHOSORB®, ou associé au carbonate de magnésium OSVAREN®, le carbonate de calcium CALCIDIA®, le lanthane FOSRENOL®, l'oxyhydroxyde sucroferrique VELPHORO®, et le sévélamer RENAGEL®, RENVELA®. Les chélateurs du phosphore rendent le phosphore plus soluble pour limiter son absorption intestinale et augmenter son élimination. En revanche, ils peuvent **augmenter l'élimination des médicaments** administrés simultanément.

#### II.2.9.2.7. Traitement d'une acidose métabolique

L'acidose métabolique est une complication de l'IRC. Il faudra maintenir un taux sanguin de bicarbonate à 24 mmol/L, par une alimentation alcalinisante, associée des **poudres alcalinisantes**, à base d'acide citrique, de citrates de **potassium** et de sodium, ou de trométamol (ALCAPHOR®). Le potassium qu'elles contiennent peut augmenter la kaliémie.

#### II.2.9.2.8. Traitement d'une hyperkaliémie

L'hyperkaliémie chez l'IRC est corrigée par un régime alimentaire adapté, associé si nécessaire à des **complexants du potassium** (résines échangeuses de cations), comme le calcium polystyrol sulfonate RESIKALI®, et le sodium polystyrène sulfonate KAYEXALATE®. Ces traitements augmentent l'élimination du potassium dans les selles à la place d'un ion sodium ou calcium. Leur utilisation est surtout nécessaire au stade de la dialyse.

#### II.2.9.2.9. Traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire à la dialyse

Le cinacalcet MIMPARA® en comprimé et l'ételcalcétide PARSABIV® en solution injectable sont indiqués dans l'hyperparathyroïdie secondaire non contrôlée chez les patients dialysés.

#### II.2.9.2.10. Autre traitement médicamenteux

Le tolvaptan JINARC® est indiqué dans le ralentissement du développements des kystes et de l'insuffisance rénale dans la polykystose rénale génétique (33–35,43,44,47,50–53,56).

### II.2.9.3. Traitement de suppléance

Lorsque le patient est en insuffisance rénale terminale, les traitements médicamenteux ne suffisent plus. Il faudra donc y associer un traitement de suppléance. Soit le patient reçoit la greffe d'un nouveau rein, soit ses reins seront remplacés par l'action de la dialyse.

#### II.2.9.3.1. Greffe de rein

Il est **possible** de **vivre** avec **un seul rein**. L'unique rein va s'hypertrophier et filtrer à 80 % de deux reins normaux. Le rein greffé peut donc provenir d'un **donneur décédé**, le plus souvent dans **80 %** des cas, mais aussi d'un **donneur vivant**. Le donneur vivant est soit un membre de la famille, soit un proche connaissant le patient de manière stable depuis au moins 2 ans. Après la greffe, le patient devra prendre un **traitement immunosuppresseur à vie**, pour éviter le rejet de greffe. La transplantation préemptive, avant le recours à la dialyse, améliore la qualité de vie et l'autonomie, quand elle est possible. Au bout de 20 ans, une **nouvelle greffe** est **nécessaire**, sachant que seulement 70 % des greffons restent fonctionnels après 10 ans et 50 % après 14 ans. La greffe de rein est contre-indiquée pour les personnes très âgées, dont l'espérance de vie est réduite à cause de comorbidités.

#### II.2.9.3.2. Dialyse

Dans l'attente d'une greffe rénale ou si celle-ci est contre-indiquée, le patient souffrant d'insuffisance rénale chronique terminale sera traité par dialyse.

##### II.2.9.3.2.1. Dialyse péritonéale

La dialyse péritonéale permet la **filtration des déchets à travers la paroi abdominale** entre les deux feuillets de péritoine. Un cathéter est inséré de manière permanente dans le **péritoine** qui sert de membrane de filtration naturelle. Un liquide appelé **dialysat** sous forme de poche de différents volumes est injecté dans le péritoine. Il existe deux principaux types de dialyses péritonéales : la dialyse péritonéale continue ambulatoire (**DPCA**), et la dialyse péritonéale automatisée (**DPA**). Dans le premier cas, le patient doit laisser le dialysat en place, et changer ses poches en moyenne 4 fois par jour. Dans la DPA, le patient est branché à une machine (cycleur) toute la nuit, et une pompe va faire circuler le dialysat automatiquement. La dialyse péritonéale peut se faire à domicile et améliorer l'autonomie du patient. Cependant, la dialyse péritonéale peut être **contre-indiquée**, ou **perdre en efficacité** avec les années (en moyenne 5 ans). Le recours à l'hémodialyse ou la greffe devient obligatoire.

##### II.2.9.3.2.2. Hémodialyse

Contrairement à la dialyse péritonéale, l'hémodialyse ne peut être réalisée que dans un **centre spécialisé** comme l'ALURAD, ou en **milieu hospitalier**. L'hémodialyse consiste à **filtrer** les déchets de l'organisme en **faisant circuler le sang** du patient dans une **machine** à travers une **membrane synthétique** au contact du **dialysat**, avant de lui réinjecter. Le sang du patient est prélevé à partir d'une **fistule** reliant une artère et une veine au niveau du bras. Le patient est sous anticoagulant (héparine) pour éviter la formation de caillot. Seul un demi-litre de sang sur les 5 à 6 L passe dans la machine à la fois. Le patient est sous contrôle de ses constantes vitales par un ordinateur intégré dans la machine d'hémodialyse. **Les séances d'hémodialyse durent 4 h en moyenne** et ont lieu **3 fois par semaine**, un jour sur deux (34,43,51).

## II.3. Évaluation de la fonction rénale

### II.3.1. Débit de la filtration glomérulaire

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est un indicateur pour estimer la fonction du rein, et diagnostiquer une insuffisance rénale. Les méthodes pour déterminer la mesure du DFG consistent à **mesurer la clairance de substances** non liées aux protéines, non métabolisées, **éliminées exclusivement par le rein, filtrées librement** par le glomérule **sans être réabsorbées, ni sécrétées** par le tubule rénal. Plusieurs traceurs peuvent être utilisés, des **traceurs exogènes** comme l'inuline, des substances radiomarquées, ou par des traceurs **endogènes** comme la **créatinine**. Les composés exogènes sont injectés au patient, alors que les composés endogènes sont naturellement présents dans l'organisme. Les méthodes par injections de traceurs exogènes sont donc plus invasives, longues, coûteuses et difficilement réalisables en routine. **En pratique** courante, le DFG est estimé par des **formules mathématiques** à partir de la créatinémie.

### II.3.2. Clairance rénale

La clairance (Cl) correspond au **volume de plasma totalement épuré d'une substance par unité de temps**. La clairance rénale est exprimée en **mL/min**. La clairance rénale sert à évaluer la façon dont les reins éliminent une substance spécifique présente dans le sang. Elle est calculée par la formule suivante :  $Cl = (U \times V) / P$ , où U est la concentration urinaire de la substance, V le débit urinaire en mL/min, et P la concentration plasmatique de la substance. La clairance rénale d'un soluté dépend de trois fonctions principales : la filtration glomérulaire, la réabsorption et la sécrétion tubulaire. Si une substance est entièrement éliminée par les reins et **uniquement filtrée**, alors la clairance de la substance est égale au **DFG**. La clairance diminue lorsque les reins éliminent moins bien la substance (4,6).

#### II.3.2.1. Clairance de l'inuline

L'inuline est un polysaccharide végétal, de faible poids moléculaire (5200Da). L'inuline est entièrement filtrée par les reins, sans être ni réabsorbée, ni sécrétée. La clairance de l'inuline est d'environ **125mL/min**, ce qui correspond au DFG. L'inuline est donc un indicateur précis pour estimer le DFG cliniquement. L'**inconvenient** est que l'inuline est substance exogène qui **doit être injectée**, et qui nécessite **des heures d'observation** pour en mesurer ses concentrations urinaires et plasmatiques. La clairance à l'inuline n'est donc **pas utilisée en pratique**. Elle est surtout utilisée en recherche en faisant le ratio de la concentration plasmatique sur la concentration urinaire d'inuline.

#### II.3.2.2. Clairance de l'acide para-aminohippurique

L'acide para-aminohippurique (PAH) est une substance exogène qui est filtrée et entièrement sécrétée par les reins. Le PAH est utilisé pour **mesurer le débit plasmatique rénal** (quantité de plasma qui passe par les reins en une minute), et non directement le DFG. De plus, le PAH doit être injecté, et n'est donc pas utilisé en pratique.

### II.3.2.3. Clairance de substances radiomarquées

Le DFG peut aussi être estimé par la clairance de plusieurs substances couplées à un isotope radioactif, comme la vitamine B12 marquée avec du cobalt, EDTA (acide éthylène-diamine-tétraacétique) marqué avec du chrome, l'iothalamate de sodium marqué à l'iode 125 ou à l'iode 131, ou encore le DTPA (acide diéthylène-triamine-pentaacétiques) marqué avec du technétium. Cette technique est **précise**, et facilement reproductible. Cependant, cette technique est **coûteuse**, et plus **compliquée à mettre en œuvre** par l'injection, et la manipulation de composés radioactifs. L'iohexol est un produit de contraste, dont la clairance peut-être également utilisée pour estimer le DFG. Il nécessite lui aussi d'être injecté.

### II.3.2.4. Clairance de la créatinine

La créatinine est le marqueur le plus couramment utilisé pour estimer le DFG et dépister des pathologies rénales. Elle a l'avantage d'être naturellement **produite par le corps**, et donc ne requiert pas d'injection. La créatinine est librement filtrée par le glomérule, non réabsorbée, mais **légèrement sécrétée** à 10 %. La clairance de la créatinine reste néanmoins, **proche de la valeur du DFG** entre 120 et 140 mL/min, même si elle est légèrement surestimée à cause de cette sécrétion. La cimétidine aurait pu être utilisée pour réduire cette sécrétion tubulaire et améliorer l'estimation du DFG, car elle entre en compétition avec la créatinine. Cependant, cette compétition n'abolit pas entièrement cette sécrétion tubulaire, et n'est donc pas utilisé en pratique. La mesure de la créatinine est **simple, moins coûteuse** qu'avec les substances exogènes, et **facilement reproductible**. En revanche, cette mesure est **peu sensible**, car elle **varie** selon la masse musculaire, le sexe et l'âge du patient (10,13,57–59).

### II.3.3. Estimation du DFG et de la clairance

La clairance rénale de la créatinine était initialement estimée par la formule de **Cockcroft et Gault**. Puis les équations **MDRD** et **CKD-EPI**, ont été élaborées pour estimer le DFG. Ces algorithmes permettent d'estimer la fonction rénale, sans nécessiter ce recueil sur 24 heures. Ils sont plus pratiques à utiliser en routine et plus précis.

#### II.3.3.1. Equation de Cockcroft et Gault

La formule de Cockcroft et Gault (CG) a été établie en 1976. Elle ne permet pas d'estimer le DFG (en mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), mais estime la **clairance rénale** de la créatinine (en mL/min). La formule de CG tient compte de l'âge, du sexe, de la masse corporelle ainsi que de la créatininémie. La formule de CG est exprimée par :  $Cl = k \times (140 - \text{âge}) \times \text{masse corporelle (kg)} / \text{concentration plasmatique de la créatinine}$ , avec k égale à 1,04 chez la femme et 1,23 chez l'homme. L'équation de CG était la formule de référence pour évaluer la fonction rénale en pratique, durant de nombreuses années. Pourtant, cette formule présente des **limites**. Elle **surestime** de la fonction rénale chez le patient **diabétique** et l'**obèse**, ainsi que chez le sujet **jeune** ayant une diminution du DFG. Au contraire, cette formule **sous-estime** la fonction rénale chez le **sujet âgé**. Cette équation a été établie avant le dosage de la créatininémie par la méthode IDMS, et n'a jamais été revalidée ni corrigée avec cette méthode de dosage. Par conséquent, la formule de CG ne devrait plus être utilisée en pratique clinique, par son manque de précision. Cependant la formule de CG est encore présente pour l'**adaptation posologique des médicaments**, notamment dans les **résumés des caractéristiques des produits (RCP)** (37,60).

### II.3.3.2. Equation MDRD

L'équation MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) a été élaborée en 1999. Puis une version simplifiée a été établie en 2006. L'équation MDRD permet d'estimer le DFG en fonction de la **créatininémie**, de l'**âge**, du **sexe** et de l'**origine ethnique** du patient. Cette formule ne requiert pas la masse corporelle, contrairement à la formule de CG. Elle est rapportée à une **surface corporelle normalisée**, soit chez l'adulte 1,73 m<sup>2</sup>. Dans sa version complète, elle inclut l'urée et l'albuminémie.

L'équation MDRD est exprimée dans sa version simplifiée par :  $DFG = 186 \times (\text{créatinine } (\mu\text{mol/l}) \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203}$ , x 0.742 pour les femmes, x 1,21 pour les sujets d'origine africaine, x 0,881 pour la population japonaise (61), x 1,233 pour la population chinoise (62), x 0.95 si le dosage de la créatinine est réalisé par méthode IDMS.

La formule MDRD est la plus précise pour les valeurs de DFG comprises **entre 20 et 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>**. Pour des valeurs inférieures à 20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, la formule sous-estime le DFG. L'équation MDRD est validée pour les patients entre 18 et 70 ans. Chez les enfants, les équations d'estimation du DFG ne sont pas adaptées, par rapport à l'immaturation des reins et à la surface corporelle. Au-delà de 70 ans, elle reste la plus viable, mais sous-estime un peu le DFG. L'équation MDRD doit être utilisée dans certaines circonstances : production basale de créatinine anormale, masse musculaire anormale (grossesse, obésité IMC >30, amputation, paraplégie, dénutrition), ou dans certains régimes alimentaires (végétariens, supplémentation en créatine), certaines pathologies (diabète, cancer). Elle est moins performante chez le **transplanté rénal**, comparé au non-transplanté, mais reste la formule à préférer. La formule MDRD a été établie avant l'utilisation de la méthode de dosage de la créatinine par **IDMS**, mais elle a été **recalibrée et revalidée** par la suite (60,63).

### II.3.3.3. Equation CKD-EPI

La formule CKD-EPI (Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration) a été mise au point en 2009. Elle prend en compte comme l'équation MDRD, de la **créatininémie**, de l'**âge**, du **sexe** et de l'**origine ethnique** du patient. L'équation CKD-EPI est également rapportée à la **surface corporelle** moyenne (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Elle est exprimée par :  $DFG = 141 \times \min(\text{créatinémie} / k, 1)^\alpha \times \max(\text{créatinémie} / k, 1)^{1,209} \times 0,993^{\text{âge}}$  x 1,018 si sexe féminin, x 1,159 si le sujet est d'origine africaine, avec k = 0,7 pour les femmes et 0,9 pour les hommes, et  $\alpha = -0,329$  pour les femmes et  $-0,411$  pour les hommes.

La formule CKD-EPI est équivalente à la formule MDRD dans la population générale pour un DFG inférieur ou égale à 60mL/min/1,73m<sup>2</sup>. La formule CKD-EPI est **plus performante lorsque le DFG est supérieur à 60mL/min/1,73m<sup>2</sup>**, permettant de mieux **diagnostiquer les stades précoces de l'IRC**. Tandis que la formule MDRD surestime légèrement. La formule CKD-EPI a été directement établie avec la mesure de créatininémie par technique IDMS, et doit être utilisée en pratique courante. La formule CKD-EPI a cependant des **limites** comme **certaines pathologies**, un âge **supérieur à 75 ans**, l'**obésité** ou la **maigreur** (34,37,59,60,63).

#### II.3.3.4. Recommandations

Les lignes directrices internationales, puis par l'**HAS** en 2012 **recommandent** l'utilisation de la formule **CKD-EPI** pour **estimer le DFG** dans le **diagnostic la maladie rénale chronique**. De plus, le dosage de la créatinémie doit être effectué par la méthode standardisée **IDMS**. L'estimation de la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault n'est donc plus recommandé. En revanche, l'équation de **Cockcroft et Gault** reste indiqué dans les résumés des caractéristiques des produits (**RCP**). Elle reste également recommandée par l'**HAS** pour **adapter les posologies** des médicaments (37,64,65).

L'étude CLEAR (CLarification de la méthode utilisée pour Adapter la posologie des médicaments chez les patients insuffisants Rénaux) a analysé 2447 RCP pour connaître quelle formule était utilisée pour l'adaptation posologique chez l'insuffisant rénal. L'adaptation de posologie chez l'IR était recommandée dans 17,9 % des RCP. La formule CG était préconisée dans 16,2 % des cas, les formules MDRD ou CKD-EPI étaient préconisées dans 8,0 % des cas. D'autres formules étaient utilisées comme la clairance de la créatinine urinaire qui n'est pas clairement définie. Pourtant, même après une demande au laboratoire concerné, 63,0 % des RCP sont restés sans que la méthode utilisée ne soit identifiée. **L'utilisation de formules différentes** pour estimer le DFG, et adapter la posologie des médicaments pourrait conduire à un **surdosage**. Cependant, par  **Crainte** de ce dernier, l'inverse se produit, conduisant le plus souvent à un **sous-dosage**. Cette étude souligne aussi le fait que 82,0 % des RCP **manquent de données pour l'adaptation posologique chez l'insuffisant rénal**.

Cette étude propose donc une **révision des RCP**, afin de tous les harmoniser avec la formule même formule : **CKD-EPI**. De plus pour les médicaments ayant reçu leur AMM (Autorisation de mise sur le marché) avant 2007, la créatinémie n'était pas dosée avec la méthode **IDMS**. Cette étude préconise aussi de **rendre obligatoire la réalisation d'études pharmacocinétiques, pharmacodynamiques, et d'efficacité/tolérance** chez le patient **insuffisant rénal**, comme recommandé par l'agence européenne du médicament en 2016. Or, ces études se réfèrent le plus souvent à la formule de Cockcroft-Gault, alors que les études montrent de la formule MDRD est plus précise chez le sujet âgé. Le débat reste ouvert pour choisir la formule la plus adéquate, même si CKD-EPI reste la plus précise sur la population générale (66).

### III. Reins et médicaments

Les reins ont un impact sur le devenir du médicament dans l'organisme, mais certains médicaments ont aussi un impact sur les reins. En effet, certains médicaments sont toxiques pour les reins, comme les antibiotiques. Dans l'insuffisance rénale chronique, la posologie des médicaments doit être adaptée, afin d'éviter une dégradation rénale supplémentaire, ainsi que des effets indésirables potentiellement évitables.

#### III.1. Pharmacocinétique des médicaments chez l'insuffisant rénal chronique

La pharmacocinétique est l'étude du devenir du médicament dans l'organisme. La pharmacocinétique comprend 4 étapes, que sont l'Absorption, la Distribution, la Métabolisation et l'Excrétion (ADME) (67,68). L'élimination regroupe la métabolisation quand elle est présente et l'excrétion. La pharmacocinétique permet de définir la voie d'administration, la dose et le rythme d'administration. Pourtant, cette **pharmacocinétique peut être modifiée** par l'âge ou certaines pathologies, et donc nécessiter un ajustement de posologie. En effet l'**insuffisance rénale chronique** modifie l'interaction du médicament avec l'organisme, **surtout à des stades avancés (4 et 5), mais aussi à des stade précoces ou modérés.**

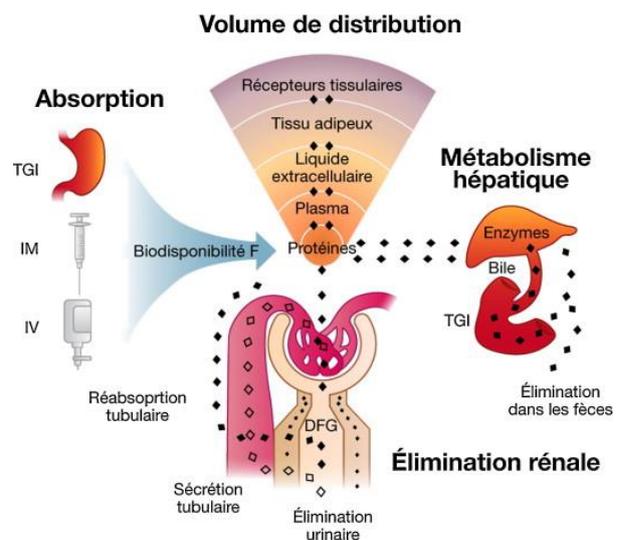


Figure 32 : Schéma de la pharmacocinétique.  
Source : (68).

##### III.1.1. Absorption

L'absorption est définie par le pourcentage d'un médicament qui atteint la circulation sanguine, depuis son site d'administration. Elle dépend donc de la voie d'administration. En effet, l'absorption est maximale (100 %) par voie intraveineuse. Alors que par voie orale, elle est diminuée en raison de l'**effet de premier passage intestinal, et/ou du passage hépatique**. Les médicaments peuvent être absorbés par diffusion passive, ou par des **transporteurs actifs d'influx** OAT (Organic Anion Transporting Polypeptides), dans les entérocytes (cellules intestinales). Le médicament peut subir ou non une **biotransformation** par le **cytochrome P450 3A (CYP3A)**. Puis le médicament sera sécrété dans la lumière intestinale par transporteurs actifs, principalement la P-glycoprotéine (P-gp), et la multidrug resistance associated-protein 2 (MRP2). Le médicament peut aussi être dirigé dans la veine porte par diffusion ou par transport actif via MRP1 ou MRP3.

L'IRC peut provoquer un **ralentissement de la motilité intestinale**, affectant le temps d'absorption maximale, mais pas la fraction de médicament absorbé. En revanche, l'**alcalinisation du tractus gastro-intestinal** peut **diminuer l'absorption** des médicaments solubles en milieu acide, comme le furosémide. L'absorption digestive est surtout modifiée par des **co-prescriptions**. Ces co-prescriptions sont fréquentes chez les patients

insuffisants rénaux, par exemple les sels de calcium, les résines échangeuses d'ions, et les sels de fer. À l'inverse, certains médicaments ont une absorption augmentée chez l'insuffisant rénal chronique, comme la dihy-drocodéine, l'**érythromycine**, le propranolol, des médicaments immunosuppresseurs ainsi que des inhibiteurs de protéases du VIH. Cette **augmentation d'absorption** pourrait s'expliquer par la **diminution de l'expression fonctionnelle des cytochromes** et de **certain transporteurs d'efflux intestinaux** tels que la Pgp, MRP2 et MRP3, OAT1, OAT2 (69–75).

### III.1.2. Distribution

La distribution correspond au transport du médicament dans le sang, et à sa diffusion dans les tissus. La distribution est estimée par le volume de distribution. Le volume de distribution est un volume fictif de liquide ou de tissus, qui serait nécessaire pour obtenir la même concentration de médicament que celle retrouvée dans le sang. Plus le volume de distribution est grand, plus le médicament est capable de diffuser dans les tissus et/ou les organes. La distribution du médicament dépend de la **liaison** de ce dernier aux **protéines plasmatiques**. Seule la fraction non liée à ces protéines peut traverser les membranes cellulaires pour produire l'effet recherché, mais aussi pour être métabolisé dans le foie.

En cas d'insuffisance rénale, la **distribution** du médicament peut être **modifiée**. Il peut y avoir une modification des compartiments de distribution à cause d'une **anémie**. La **diminution des protéines plasmatiques**, dont la principale est l'**albumine** modifie également cette distribution. Certaines toxines urémiques, qui s'accumulent dans l'IRC, entrent en compétition avec les médicaments sur les sites de fixation à l'albumine. De plus, l'urémie entraîne la carbamylation de l'albumine, et **réduit** donc l'**affinité de l'albumine** pour les **médicaments acides**. Alors que la **distribution des médicaments basiques** (propranolol, morphine, vancomycine) ne semble **pas** être **modifiée** in vivo. Or, ces médicaments sont principalement liés à l' $\alpha$ 1-glycoprotéine, dont les concentrations plasmatiques sont plus élevées dans l'IRC.

### III.1.3. Élimination

L'élimination regroupe la **métabolisation par le foie** qui n'est pas obligatoire, et l'excrétion. L'**excrétion des médicaments** est assurée **principalement par le foie et les reins**, plus accessoirement par les poumons et la peau. Elle est mesurée par la clairance totale en, qui correspond à la somme (en pourcentage) des clairances des différents organes. La demi-vie d'élimination correspond au temps nécessaire pour que la moitié de la quantité de médicament absorbée soit éliminée. Il faut 5 à 7 demi-vies pour que le médicament soit entièrement éliminé.

#### III.1.3.1. Métabolisation et élimination hépatique

L'élimination hépatique comporte 3 étapes :

- Le passage du médicament dans les cellules du foie, appelées hépatocytes, par diffusion passive, ou par transporteurs actifs d'influx comme OATP.
- La biotransformation par les enzymes hépatiques de phase I (fonctionnalisation) et de phase II (conjugaison).
- Et le rejet dans la bile par les transporteurs d'efflux tels que la P-gp ou les MRP, ou dans la circulation sanguine pour être éliminé par les reins.

Comme expliqué précédemment, l'IRC peut affecter la biotransformation et le transport intestinal des médicaments, par la **réduction** de l'**expression** et de l'**activité** des **transporteurs d'efflux**. L'**activité** de **nombreux iso-enzymes** du CYP450 et **enzymes** (acétylation, glucuronidation) **est réduite** en cas d'IRC, à cause d'une accumulation de toxines urémiques et d'une inflammation chronique. Ces **modifications** diminuent l'effet de premier passage hépatique, et **augmentent** donc la **concentration plasmatique du médicament** chez l'**insuffisant rénal**. Ces altérations du métabolisme hépatique sont **améliorées par l'hémodialyse**. Il peut donc être nécessaire d'administrer le médicament après la dialyse, ou d'ajouter une dose supplémentaire.

### III.1.3.2. Élimination rénale

L'élimination rénale est réalisée principalement par **filtration glomérulaire**, mais aussi par sécrétion tubulaire et réabsorption tubulaire, comme vu précédemment. L'**IRC** est défini par une importante **diminution du DFG**, affectant directement le processus d'élimination rénale de plusieurs médicaments, comme la metformine ou la vancomycine. La sécrétion rénale active par les transporteurs d'efflux est elle aussi diminuée. Ces altérations favorisent **l'accumulation intra-rénale de certains médicaments** et donc la **néphrotoxicité** (69,70,75).

## III.2. Néphrotoxicité médicamenteuse

La néphrotoxicité des médicaments conduit généralement à des **atteintes rénales aiguës réversibles à l'arrêt du traitement**. Néanmoins, certaines **évoluent vers l'insuffisance rénale chronique**, voire terminale. La **néphrotoxicité des médicaments** peut survenir en dehors de toute insuffisance rénale préexistante. Cependant les **patients souffrant d'IRC sont plus à risque** de surexposition médicamenteuse, du fait des modifications pharmacocinétiques vues précédemment. De nombreux **effets indésirables** liés aux médicaments **pourraient être évités** chez l'insuffisant rénal. L'étude des Trois Cités (3C) est une cohorte prospective comprenant 8701 participants âgés de 65 ans et plus entre 1999 et 2001, dans trois villes que sont Bordeaux, Dijon, et Montpellier. Cette étude a évalué le risque d'exposition à une contre-indication ou un dosage inapproprié de médicament chez l'insuffisant rénal. Jusqu'à 15 substances dont le dosage était inapproprié, ont été identifiées par participant avec les ordonnances et l'automédication (76). De **nombreux médicaments peuvent entraîner une insuffisance rénale aiguë**, et il est souvent **difficile d'affirmer leur imputabilité**. En revanche, certains médicaments sont bien connus pour être responsables d'insuffisance rénale aiguë comme les **aminosides**, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les produits de contraste iodés, et les chimiothérapies.

### III.2.1. Néphropathies médicamenteuses

La néphrotoxicité des médicaments se manifeste par **divers mécanismes**, qui **peuvent** potentiellement **toucher toutes les parties du rein simultanément**. Il existe six principaux types d'atteintes rénales induites par les médicaments : les néphropathies tubulaires, les néphropathies interstitielles, les néphropathies glomérulaires, les insuffisances rénales aiguës vasomotrices, les néphropathies vasculaires et les néphropathies obstructives. Les médicaments peuvent être responsables d'un ou plusieurs mécanismes néphrotoxiques (Annexe 1).

### III.2.1.1. Néphropathies tubulaires

Les néphropathies tubulaires sont généralement dues à une **atteinte toxique directe**, entraînant une **nécrose** aiguë des **cellules tubulaires**. Les cellules tubulaires détruites obstruent les voies rénales tubulaires et provoquent une **insuffisance rénale aiguë**. Cette toxicité est **dose-dépendante**, et généralement **réversible** à l'**arrêt du traitement**. Elle touche le plus souvent le tubule contourné proximal, car c'est la partie où le plus de médicaments sont les plus réabsorbés. Cette **atteinte proximale** est alors appelée **syndrome de Fanconi**, qui est associé à une perte urinaire d'électrolytes (phosphate, magnésium, urée, glucose). Plusieurs médicaments peuvent être responsables d'une néphropathie tubulaire, comme les **aminosides**, les produits de contraste iodés, l'amphotéricine B, les antiviraux (adéfovir, cidofovir, foscarnet, ténofovir), les immunosuppresseurs et anti-cancéreux (ciclosporine, tacrolimus, méthotrexate, cisplatine, ifosfamide), l'acide valproïque, et la phénytoïne.

### III.2.1.2. Néphropathies interstitielles

Les néphropathies interstitielles sont les plus fréquentes de 3 à 15 %, et les moins spécifiques. Elles correspondent à une **insuffisance rénale aiguë immunoallergique**, avec **manifestations extra-rénales** (fièvre, éruption cutanée, arthralgies, ictère, thrombopénie, éosinophilie). Cette réaction allergique peut survenir jusqu'à 3 semaines après le début du traitement, ou en 3 à 5 jours en cas de réintroduction du médicament. L'atteinte rénale ne dépend pas de la dose. Elle est **généralement réversible**, en quelques jours à quelques mois, après l'**arrêt du traitement**. Le diagnostic est fait par biopsie rénale et analyse de l'infiltrat surtout composé de cellules inflammatoires (lymphocytes, monocytes, éosinophiles, plasmocytes). De **nombreux médicaments** peuvent être **responsables** de cette réaction allergiques néphrotoxique, comme les **antibiotiques** (bêtalactamines, quinolones, rifampicine, macrolides, sulfonamides, tétracyclines et vancomycine), mais également l'allopurinol, les AINS, les diurétiques de l'anse et diurétiques thiazidiques, la phénytoïne, des antiviraux (aciclovir, indinavir) et les IPP (Inhibiteurs de la pompe à protons) : oméprazole, ésoméprazole, pantoprazole, lansoprazole.

### III.2.1.3. Néphropathies glomérulaires

Les néphropathies glomérulaires sont moins fréquentes que les précédentes. À l'inverse, ce sont des néphropathies **chroniques immunologiques**, qui ne provoque **pas de manifestations extra-rénales**. Elles ont généralement une évolution favorable à l'arrêt du traitement. Chez certains patients une protéinurie isolée ou un syndrome néphrotique peuvent persister. Les néphropathies glomérulaires ne se manifestent pas forcément par une baisse du DFG, et regroupent plusieurs pathologies causées par différents médicaments :

- La glomérulonéphrite extramembraneuse, qui est majoritaire. Elle peut être causée par les AINS, les sels d'or, et la D-pénicillamine.
- Les néphropathies à lésions glomérulaires minimales, causées par le lithium.
- Les lésions de hyalinose segmentaire et focale, causée par les interférons.
- Glomérulonéphrite rapidement progressive, causée par la rifampicine.

#### III.2.1.4. Insuffisances rénales aiguës vasomotrices

Certains médicaments sont capables de provoquer des insuffisances rénales aiguës, par leur action vasomotrice. En effet, ils agissent soit en **inhibant la synthèse des prostaglandines**, soit en **inhibant l'action de l'angiotensine II sur l'artériole efférente**. Le DFG et le flux sanguin rénal sont alors diminués, causant une diminution de la diurèse et une hyponatrémie de dilution. Cette toxicité apparaît de manière **précoce**, et **ne dépend pas de la dose**. L'insuffisance rénale est rapidement réversible à l'arrêt du traitement et après réhydratation. Toutefois, si le phénomène se prolonge, il y a un risque de nécrose tubulaire ou tubulopathie. Ce risque est majoré en cas d'hypovolémie ou d'atteinte rénale préexistante, ou d'exposition médicamenteuse prolongée. Les **médicaments en cause** sont les **AINS**, dont anti-cyclooxygénase (COX) 1 et à un moindre degré anti-COX-2), les **produits de contraste**, le cisplatine, la ciclosporine, les IEC, les sartans, les diurétiques.

#### III.2.1.5. Néphropathies vasculaires

Les néphropathies vasculaires sont provoquées par une **toxicité endothéliale** des médicaments. Elles sont caractérisées par une **hypertension artérielle**, et une **insuffisance rénale**, souvent **sévère, rapidement progressive**. Les médicaments entraînant des néphropathies vasculaires sont principalement responsables de forme aiguë telle que la **microangiopathie thrombotique (MAT)**. Les MAT sont un ensemble de pathologies causant une occlusion des artérioles par agrégation plaquettaire. Les deux principales formes de MAT sont le **purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)** et le **syndrome hémolytique et urémique (SHU)**. Les médicaments classiquement responsables sont les thérapies ciblées, dont les anti-VEGF, la mitomycine C, la ciclosporine, le tacrolimus, la quinine, la ticlopidine, et le clopidogrel.

#### III.2.1.6. Néphropathies obstructives

Les néphropathies obstructives peuvent être causées par des médicaments qui précipitent, c'est-à-dire qu'ils passent de la forme solubilisée liquide, à la forme non solubilisée solide. Le **médicament peut précipiter**, soit **sous forme de cristaux insolubles** dans l'uretère ou les tubules rénaux (aciclovir, méthotrexate), soit **sous forme des lithiases** (indinavir). Ces cristaux ou ces lithiases **obstruent les tubules rénaux**, et causent une réaction inflammatoire supplémentaire. Pourtant, les médicaments sont rarement la cause des lithiases, environ 1 % des cas. Ces néphropathies obstructives sont **favorisées** par de **fortes doses de médicament**, une **déshydratation**, une **faible solubilité** du médicament, ou un **pH** ne permettant pas une bonne solubilité du médicament. De **nombreux médicaments** peuvent être **responsables** de ces néphropathies obstructives comme le méthotrexate, les antibiotiques (sulfamides, quinolones, ampicilline, ceftriaxone, ciprofloxacine), des antiviraux (indinavir, aciclovir, foscarnet, ganciclovir), l'allopurinol et le topiramate. La prévention repose essentiellement sur l'hydratation et l'alcalinisation des urines.

### III.2.1.7. Autres atteintes rénales

Les médicaments peuvent être responsables d'autres atteintes rénales, comme des **troubles hydroélectrolytiques** : une hypokaliémie des diurétiques, AINS, hyponatrémie des diurétiques, effet anti-diurétique citalopram, mirtazapine, aripiprazole, paroxétine, lithium induit un diabète insipide néphrogénique en diminuant la sensibilité du tube collecteur à l'ADH provoquant une hypernatrémie. Enfin certains médicaments sont également à l'origine d'une **insuffisance rénale aiguë secondaire à une rhabdomyolyse**, comme la quinine, le sulfaméthoxazole/triméthoprim, les statines, et les fibrates.

Les **néphropathies médicamenteuses** sont généralement **réversibles** spontanément à l'**arrêt du traitement**, si elles sont **détectées à temps**. Elles nécessitent rarement le recours à la dialyse, surtout dans les formes graves avec une atteinte glomérulaire. Un traitement par corticoïde est souvent prescrit, même si son efficacité n'a pas été prouvée (69,75,77-79).

### III.2.2. Toxicité rénale des antibiotiques

Les antibiotiques sont des médicaments, qui agissent en inhibant la multiplication (bactériostatiques), ou en détruisant (bactéricides) uniquement les bactéries. Les antibiotiques peuvent agir sur les bactéries, en inhibant la synthèse de quatre principales cibles : la paroi bactérienne, la membrane cytoplasmique, les protéines, et l'ADN des bactéries (80). Ils sont classés en plusieurs familles : les bêta-lactamines (pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes, monobactames), les macrolides, les quinolones, les aminosides, les cyclines, les sulfamides, les glycopeptides, et les antituberculeux (81). La toxicité rénale des antibiotiques peut s'exprimer par une ou plusieurs néphropathies médicamenteuses vues précédemment.

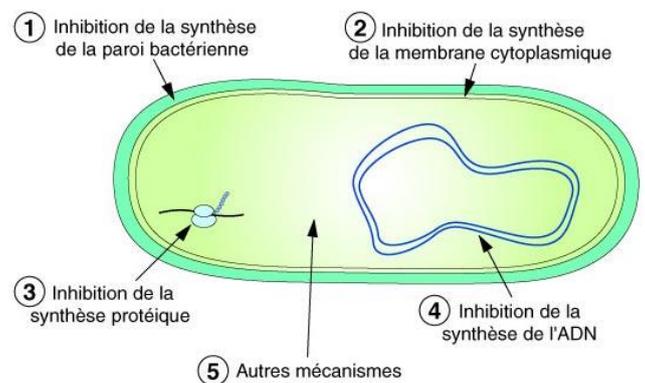


Figure 33 : Schéma des sites d'action des antibiotiques sur une bactérie. Source : (76).

#### III.2.2.1. Toxicité rénale des pénicillines

Les pénicillines, tout comme les céphalosporines sont des bêta-lactamines par leur structure chimique commune. Ce sont des antibiotiques bactéricides, qui détruisent la paroi bactérienne (82). L'**amoxicilline** peut causer des **néphropathies obstructives** par précipitation **crystalline**, car elle est moins soluble sous forme inchangée dans les urines. Ces néphropathies obstructives surviennent généralement entre 7 à 15 jours après le début du traitement. La **cloxacilline** quant à elle a été suspectée dans un cas de **néphrite interstitielle** diagnostiqué par biopsie. Enfin, l'association de la **pipéracilline** et du **tazobactam** peut aussi provoquer une **néphrite interstitielle**, mais également des **troubles électrolytiques** (diminution du magnésium, potassium et calcium sanguin) chez des patients en soins intensifs. L'**évolution** est généralement **favorable à l'arrêt de ces traitements**.

### III.2.2.2. Toxicité rénale des céphalosporines

La **céfotaxime** a été responsable d'un cas de **néphrite interstitielle**, et d'un autre cas d'**insuffisance rénale aiguë réversible**, associée à une vascularite nécrosante chez un patient souffrant d'un lymphome non hodgkinien. La **ceftriaxone** a été responsable d'une vingtaine de cas rapportés d'**anémie hémolytique**, dont 41 % des cas adultes présentaient une **insuffisance rénale aiguë**, de 1 à 34 jours après le début du traitement. L'**évolution** de cette anémie hémolytique et l'évolution a été le plus souvent **défavorable**, 2 patients sur 3 sont décédés. La **ceftriaxone** peut également être responsable d'une **néphrolithiase**, beaucoup plus fréquente chez l'**enfant** (8 %), et d'une **colique néphrétique** chez l'**adulte**. La toxicité rénale est **généralement réversible** à l'arrêt des céphalosporines, sauf dans le cas de l'anémie hémolytique causée par la ceftriaxone.

### III.2.2.3. Toxicité rénale des macrolides

Les macrolides sont des antibiotiques bactériostatiques, qui inhibent la synthèse des protéines bactériennes, en se fixant sur la sous-unité 50S du ribosome (83). Les macrolides et plus particulièrement l'**azithromycine** et l'**érythromycine**, peuvent être responsables d'une **néphrite interstitielle**, **rapidement** après leur initiation. L'évolution est généralement **favorable après un arrêt précoce** du médicament.

### III.2.2.4. Toxicité rénale des quinolones

Les quinolones sont des antibiotiques bactéricides, qui inhibent la synthèse de l'ADN bactérien (84). Les quinolones, dont plus particulièrement la **lévofloxacine** et la **moxifloxacine**, peuvent être responsables d'une **néphrite interstitielle**. L'insuffisance rénale aiguë causée par la lévofloxacine est survenue entre 2 et 16 jours. Elle était associée dans un premier cas à une vascularite nécrosante granulomateuse, dans un deuxième cas à des manifestations cutanées et une oligurie, et dans un troisième cas à une hyperéosinophilie et une éosinophilurie. La **ciprofloxacine** peut être responsable de **nombreuses pathologies** avec un retentissement rénal, comme un SHU, une hématurie isolée, une cristallurie, un syndrome de sécrétion inappropriée de l'ADH et une vascularite nécrosante. L'**évolution** de la toxicité rénale des quinolones est **favorable**, même si la **persistance d'une protéinurie modérée** peut être observée.

### III.2.2.5. Toxicité rénale des aminosides

Les aminosides sont des antibiotiques bactéricides, qui inhibent la synthèse des protéines bactériennes (85). Les aminosides sont les **premiers responsables de néphrotoxicités médicamenteuses**, entre 7 et 10 %. Ils entrent dans les cellules tubulaires rénales, en se fixant sur les récepteurs de la bordure en brosse, avant de s'accumuler dans les lysosomes. Cette accumulation provoque une libération d'enzymes, responsable de la nécrose des cellules tubulaires rénales. La destruction de ces cellules peut prendre plusieurs formes cliniques, comme une des **néphropathies tubulaires, interstitielles**, un syndrome de Fanconi, ou un diabète insipide néphrogénique. La néphrotoxicité des aminosides est généralement réversible à l'arrêt du traitement. Pour éviter cette néphrotoxicité, il est important de respecter la dose et de réduire au maximum la durée du traitement à 4 ou 5 jours, une bonne hydratation, surveillance étroite des taux résiduels de l'aminoside.

### III.2.2.6. Toxicité rénale des sulfamides

Les sulfamides sont des antibiotiques bactériostatiques, qui inhibent la synthèse d'acide folique (vitamine B9). Cela inhibe aussi par conséquent la synthèse de l'ADN, et des protéines bactériennes (86). Le **sulfaméthoxazole** est très allergisant, et peut être responsable de **néphrites interstitielles**. Dans de **rares cas**, il est responsable de **calculs rénaux** dû à cause d'un de ses **métabolites** le N4 acétylsulfaméthoxazole **moins soluble**. L'association sulfaméthoxazole/triméthoprim (BACTRIM®) responsable d'une légère élévation de la créatinémie, par inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine par le triméthoprim. Le **propylène glycol** excipient de la forme injectable du BACTRIM® peut causer une **néphropathie tubulaire**.

### III.2.2.7. Toxicité rénale des glycopeptides

Les glycopeptides sont des antibiotiques bactéricides, qui inhibent la synthèse de la paroi bactérienne (87). La vancomycine est légèrement plus néphrotoxique que la teicoplanine chez l'Homme. La **vancomycine** peut être à l'origine d'une **néphropathie tubulaire ou interstitielle**. La néphrotoxicité de la vancomycine seule a été rapportée à 5 %, et celle de la gentamicine seule à 11 %. En revanche, la néphrotoxicité de ces deux antibiotiques associés est fortement augmentée entre 22 % et 35 %. Un cas de vascularite associée à une atteinte cutanée et rénale (augmentation de la créatininémie, hématurie) a été rapporté avec la teicoplanine, 17 jours après le début du traitement. L'**évolution** était **partiellement favorable** à l'arrêt de la teicoplanine, avec la **persistance** d'une **créatinémie élevée**.

### III.2.2.8. Toxicité rénale des antituberculeux

La **rifampicine** peut être responsable de **néphropathies interstitielles et/ou tubulaires**, ainsi que d'une **glomérulonéphrite** rapidement progressive. Le risque de toxicité rénale de la rifampicine est aggravé en cas de traitement discontinu ou interrompu. L'**isoniazide** peut être responsable de **glomérulonéphrites** extracapillaires. L'**éthambutol** est responsable de 4 cas rapportés de **néphrotoxicité** de type **immunoallergique**. La **pyrazinamide** a été responsable de deux cas observés d'atteinte **tubulo-interstitielle**, dont une était accompagnée ou résultait d'une **rhabdomyolyse**. L'évolution est généralement favorable avec un arrêt définitif du traitement. La **recupération** de la **fonction rénale** est **complète en quelques mois**. Dans un cas, le recours à l'**hémodialyse** a été nécessaire (78).

Les aminosides sont les antibiotiques qui seuls, sont les plus néphrotoxiques. Toutefois, l'association de médicaments néphrotoxiques potentialisent fortement leur toxicité. En connaissant les **mécanismes de néphrotoxicité** des médicaments notamment des antibiotiques, cela permet une **meilleure prise** en charge des patients, et une meilleure **adaptation de posologie** chez l'**insuffisant rénal chronique**.

### III.3. Ajustement de posologie des antibiotiques chez l'insuffisant rénal chronique

Les antibiotiques sont utilisés pour traiter deux principaux types de bactéries, les bactéries Gram positif (Gram+), et les bactéries Gram négatif (Gram-), en fonction de la composition de leur paroi. Ces bactéries peuvent être de deux formes principales : rondes (cocci), allongées (bacilles) (88). Chaque antibiotique a un spectre d'action plus ou moins large sur ces différentes bactéries. Les antibiotiques font l'objet de recommandations de bonne pratique par l'HAS, avec 19 fiches, une par pathologie, et une synthèse (en Annexe 2) (89).

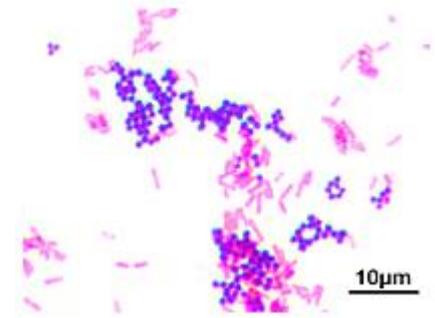


Figure 34 : Photographie microscopique de cocci (violet) et de bacilles (rose) en coloration de Gram. Source : (88).

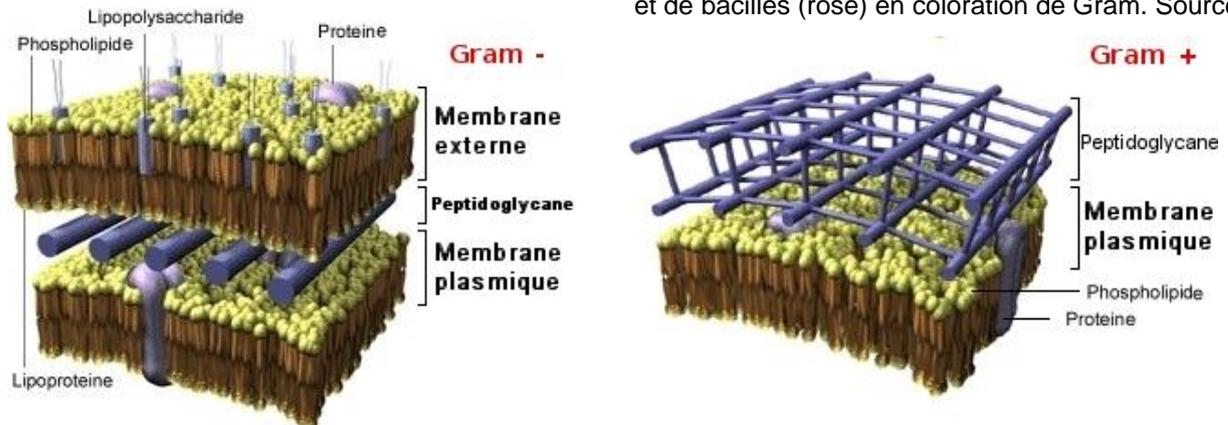


Figure 35 : Schéma de la structure de la paroi bactérienne Gram - et Gram +. Source : (90).

La posologie des antibiotiques doit être suffisante pour éliminer toutes les bactéries, et éviter les résistances. Néanmoins elle ne doit pas être toxique pour le patient, en particulier chez l'insuffisant rénal chronique. La concentration minimale inhibitrice (CMI) est la concentration minimale d'antibiotiques nécessaire pour éliminer 100% des bactéries. Elle peut être utilisée pour adapter la posologie des antibiotiques.

#### III.3.1. Pénicillines

##### III.3.1.1. Pénicillines G et V

##### III.3.1.2. Pénicilline G (Benzylpénicilline)

La pénicilline G existe en 1 et 5 M.U.I. (millions d'unités internationales) en poudre pour usage parentéral, soumise à prescription hospitalière. Elle est indiquée dans le traitement aux germes sensibles des infections respiratoires, ORL, stomatologiques, cutanées, rénales, urogénitales, gynécologiques, digestives, biliaires, méningées, septicémiques, et de la gangrène gazeuse. Sa posologie est de 3 à 6 M.U.I./j chez l'adulte, 50 à 100 000 U.I./j chez l'enfant par voie intra-musculaire (IM) ou intra-veineuse (IV), et de 75 000 à 200 000 U.I./j chez le nouveau-né par voie IV ou en perfusion. La pénicilline G est **éliminée** sous forme inchangée **dans les urines de 60 à 90 %**, par filtration glomérulaire et surtout sécrétion tubulaire. Sa clairance rénale est de 385mL/min. La **posologie est à adapter** chez l'**insuffisant rénal** en fonction de sa clairance de la créatinine, en cas de très fortes doses. **Aucune modalité d'adaptation de posologie** n'est émise (91).

### III.3.1.2.1. Pénicilline V (Phénoxyméthylpénicilline) ORACILLINE®

La pénicilline V est disponible sous plusieurs dosages et formes : 1 000 000 UI en comprimé sécable, 250 000 UI/5mL, 500 000 UI/5mL, et 1 000 000 UI/10 ml en suspension buvable. Elle est indiquée dans le traitement des angines à streptocoque A bêta-hémolytique, des infections cutanées bénignes à germes sensibles, et en prophylaxie des rechutes de rhumatisme articulaire aigu, de l'érysipèle récidivant, des sujets contacts d'une scarlatine, et des infections à pneumocoques chez les sujets à risque. La posologie en traitement est de 2 000 000 UI à 4 000 000 UI/jour chez l'adulte, et de 50 000 à 100 000 UI/kg/jour chez le nourrisson et l'enfant jusqu'à 40 kg, en 2 à 3 prises pour les angines voire en 3 ou 4 prises pour les autres indications. La durée du traitement est de 10 jours. La posologie en prophylaxie est de 100 000 UI/kg/jour jusqu'à 10 kg, 50 000 UI/kg/jour de 10 kg à 40 kg, sans dépasser 2 000 000 UI/jour chez l'adulte. La durée de prophylaxie peut varier entre 2 et 5 ans. La pénicilline V est métabolisée en acide pénicilloïque, puis **éliminée par voie rénale**, par filtration glomérulaire et sécrétion tissulaire. Sa clairance plasmatique totale est de 500 à 600mL/min, et sa demi-vie est de 0,6 à 1h. **Aucune donnée chez l'insuffisant rénal** n'est mentionnée (92).

### III.3.1.3. Pénicillines M

#### III.3.1.3.1. Cloxacilline ORBENINE®

La cloxacilline existe en 500mg en comprimé, 1g et 2g en poudre pour solution injectable. Elle est indiquée dans le traitement des infections à staphylocoques sensibles et dans les infections cutanées dues aux staphylocoques et/ou aux streptocoques sensibles. La forme comprimé est réservée aux infections cutanées peu sévères. Sa posologie est de 50mg/kg/j en 3 à 4 prises chez l'adulte et l'enfant, sans dépasser 3 à 4g/j. La cloxacilline est fortement liée aux protéines plasmatiques à 90 %, et peut être métabolisée. Elle est ensuite **éliminée majoritairement par voie urinaire** à 70-80 %, et par voie biliaire à 20-30 %. La **posologie** journalière doit être **diminuée de moitié** chez l'**insuffisant rénal sévère**, dont la clairance de la créatine est **inférieure 30mL/min** (93).

#### III.3.1.3.2. Oxacilline ISTOPEN®

L'oxacilline 1g en poudre pour solution injectable est indiquée dans le traitement des infections à staphylocoques sensibles, des infections cutanées à staphylocoques et/ou des streptocoques sensibles, et en prophylaxie post-opératoire en neurochirurgie. Sa posologie est de 8 à 12g/j chez l'adulte, et 100 à 200mg/kg/j chez l'enfant sans dépasser la posologie adulte, en 4 à 6 prises. L'oxacilline est métabolisée à 45 %, **puis surtout éliminée par les reins**, mais aussi par la bile. **L'adaptation posologique n'est pas nécessaire** chez l'insuffisant rénal. Pourtant, son utilisation doit se faire avec **précaution** chez l'**insuffisant rénal sévère** (94).

### III.3.1.4. Pénicillines A

#### III.3.1.4.1. Amoxicilline CLAMOXYL®

L'amoxicilline est disponible sous plusieurs formes et dosages : 1 g en comprimé dispersible, 500 mg en gélule, 125 mg/5mL, 250mg/mL et 500 mg/5mL en poudre pour suspension buvable, et 500mg, 1g et 2g en solution injectable. Elle est indiquée dans le traitement de la sinusite bactérienne aiguë, de l'otite moyenne aiguë, de l'angine/pharyngite à streptocoque, des exacerbations aiguës de bronchites chroniques, de la pneumonie communautaire, de la cystite aiguë, de la bactériurie asymptomatique gravidique, de la pyélonéphrite aiguë, de la fièvre typhoïde et paratyphoïde, des abcès dentaire avec cellulite, des infections articulaires sur prothèses, de l'éradication de *Helicobacter pylori*, de la maladie de Lyme, et dans la prophylaxie de l'endocardite. Sa posologie est de 500mg à 2g 2 à 3 fois par jour chez l'adulte et de 20 à 100mg/kg/jour en 2 à 3 prises chez l'enfant de moins de 40kg, en fonction des indications. L'amoxicilline est éliminée principalement dans les urines sous forme inchangée (60 à 70 %), mais aussi sous forme métabolisée en acide pénicilloïque inactif (10 à 25 %). Sa clairance totale est de 25L/h, et sa demi-vie d'élimination est de 1h. L'amoxicilline ne nécessite pas d'adaptation de posologie pour un DFG supérieur à 30mL/min/1,73m<sup>2</sup>. La posologie est ensuite **divisée par 2** pour un **DFG compris entre 10 et 30mL/min/1,73m<sup>2</sup>**, soit **500mg 2x/j** chez l'adulte et 15mg/kg/j 2x/j chez l'enfant de moins de 40kg. Puis la posologie n'est plus que **500mg/j** chez l'adulte et 15mg/kg/j chez l'enfant de moins de 40kg, pour un **DFG inférieur à 10mL/min/1,73m<sup>2</sup>**. L'amoxicilline est **hémodialysable** et sera administrée après l'hémodialyse (95).

#### III.3.1.4.2. Amoxicilline/acide clavulanique AUGMENTIN®

L'amoxicilline/acide clavulanique est disponible sous plusieurs dosages et formes : 500 mg/62,5 mg en comprimé pelliculé, 1 g/125 mg en poudre pour suspension buvable en sachet-dose, 100 mg/12,50 mg/mL en poudre pour suspension buvable en flacon de 30 et 60mL, et 500 mg/50 mg en poudre pour solution injectable/pour perfusion IV. Cette association est indiquée dans le traitement de la sinusite bactérienne aiguë, de l'otite moyenne aiguë, de l'exacerbation de bronchite chronique, de la pneumonie communautaire, de la cystite, de la pyélonéphrite, des infections de la peau et des tissus mous, et des infections des os et des articulations. La posologie est de 1 000 mg/125mg 2 à 3 fois par jour chez l'adulte, et 40 mg/5 mg/kg/jour à 80 mg/10 mg/kg/jour en 2 à 3 prises chez l'enfant de moins de 40kg. L'acide clavulanique est **éliminé** par des **mécanismes rénaux et non rénaux**. La clairance et la demi-vie de l'amoxicilline/acide clavulanique sont similaires à celles de l'amoxicilline seule. L'amoxicilline/ acide clavulanique ne nécessite **pas d'adaptation de posologie** pour un DFG **supérieur à 30mL/min/1,73m<sup>2</sup>**. En revanche l'amoxicilline/acide clavulanique n'est **pas recommandé en dessous de 30mL/min/1,73m<sup>2</sup>**, car **aucune adaptation posologique n'est possible d'après le RCP**. Même si l'association semble avoir une élimination proche de l'amoxicilline seule, et que l'adaptation posologique pourrait être la même (96).

#### III.3.1.4.1. Ampicilline

L'ampicilline est sous forme de poudre et de solution pour préparation injectable à 2g. Elle est limitée au traitement des infections à germes sensibles. L'ampicilline est aussi associée à un inhibiteur de pénicillinase, le sulbactam dans la spécialité UNACIM® 1g/0,5g en poudre pour usage parentéral. La posologie de l'ampicilline est de 2g/j en IM et de 2 à 12g/j en IV chez l'adulte, ou de 50mg/kg/j en IV et 100 à 300mg/kg/j chez l'enfant. Chez le nouveau-né seule la voie IV est possible. L'ampicilline n'est pratiquement pas métabolisée, et **éliminée majoritairement dans les urines** de 70 à 80 %, et dans les selles à 20 %. Chez l'insuffisant rénal la posologie est de **2 à 4g/j toutes les 12h** entre **30 et 60mL/min** de clairance à la créatinine, **1g puis 500mg toutes les 12h** entre **10 et 30mL/min**, et **1g puis 500mg toutes les 24h** si elle est **inférieure à 10mL/min** (97,98).

#### III.3.1.5. Carboxypénicillines

##### III.3.1.5.1. Témocilline NEGABAN®

La témocilline sous forme de poudre pour solution injectable ou perfusion à 1g et 2g, est indiquée dans le traitement des infections causées par des bacilles à Gram négatif sensibles. Sa posologie est 4 à 6g/j en 2 à 3 prises chez l'adulte, et 25 à 50mg/kg en 2 prises chez l'enfant sans dépasser la dose adulte. La témocilline n'est pratiquement pas métabolisée, et est principalement éliminée dans les urines par sécrétion tubulaire à 80 %. La **posologie** doit être **adaptée** en cas d'**insuffisance rénale**. Elle sera de **2g toutes les 12h** si la clairance rénale est supérieure à 60mL/min, **1g toutes les 12h** entre **30 et 60mL/min**, et **1g toutes les 24h** entre **10 et 30mL/min**. Toutefois, une dose plus élevée aux recommandations pourrait être appropriée chez l'insuffisant rénal. La voie IM doit être évitée chez le patient hémodialysé à cause de l'héparinisation. Il faudra donc privilégier la voie IV. La posologie chez le patient dialysé sera de 1g/j, **après** la séance de **dialyse** (99).

##### III.3.1.5.2. Ticarcilline/acide clavulanique CLAVENTIN®

La ticarcilline est associée à un inhibiteur des pénicillinases, l'acide clavulanique 200mg, sous forme de poudre pour solution injectable IV. L'association est indiquée dans le traitement des infections à germes sensibles. Sa posologie est de 3g/200mg toutes les 4, 6 ou 8h et 225mg/15mg à 300mg/20mg/kg/j chez l'enfant de 30 mois à 14 ans. L'association est principalement éliminée par les reins, à 70-80% pour la ticarcilline, et 50 % pour l'acide clavulanique. Chez l'**insuffisant rénal** l'**intervalle de prises** sera **augmenté**. L'intervalle de prises sera de **8h** pour une clairance de la créatinine **entre 30 et 60mL/min**, **12h** entre **10 et 30mL/min**, et **24h** si elle est **inférieure à 10mL/min** (100).

#### III.3.1.6. Uréidopénicillines

##### III.3.1.6.1. Pipéracilline

La pipéracilline est sous forme de poudre pour solution injectable IM et IV en 1g et 4g, et soumise à **prescription hospitalière**. Elle est limitée au traitement des infections à germes sensibles. Sa posologie est de 200mg/kg/j en 3 à 4 injections chez l'adulte et l'enfant, et jusqu'à 300mg/kg/j chez l'enfant dans les cas les plus sévères comme la mucoviscidose. La pipéracilline **est éliminée sous forme inchangée dans les urines à 65%**, et dans la bile à 35%. Chez l'insuffisant rénal dont la clairance de la créatinine est entre **20 et 40mL/min**, la Marie-Joëlle DUCAU | Thèse d'exercice | Université de Limoges | 2022

posologie est **3g toutes les 8 h ou 4g toutes les 8h** en cas de septicémie. En cas de clairance de la créatinine **inférieure à 20mL/min**, la posologie est **de 3g toutes les 12h ou 4g toutes les 12h** lors d'une septicémie. Chez le patient **hémodialysé**, la dose maximale est de **2g toutes les 8h**, à laquelle il faut **ajouter 1 g** de pipéracilline **après chaque dialyse**. Pour la **dialyse péritonéale continue ambulatoire**, la posologie de la pipéracilline est de **1 g par poche de 2 litres**, à renouveler toutes les 6h (101). La pipéracilline est aussi associée à un inhibiteur de bêta-lactamases le tazobactam dans la spécialité TAZOCILLINE®, en 2g/0,25g ou 4g/0,25g, en solution pour perfusion. La posologie de cette association sera adaptée chez l'insuffisant rénal de la même façon que la pipéracilline seule (102).

### III.3.1.7. Amidinopénicillines

#### III.3.1.7.1. Pivmécillinam SELEXID®

Le pivmécillinam 200mg sous forme de comprimé est indiqué dans le traitement des infections urinaires. La posologie est de 400mg 2x/j pendant 5 jours ou 7 jours s'il y a un risque de complications. Le pivmécillinam est hydrolysé en mécillinam pour être actif. Le mécillinam est **excrété principalement dans les urines**, et dans les fèces. Le mécillinam est métabolisé à 20 % en 4 métabolites, dont un seul est actif. Chez l'insuffisant rénale une compensation par l'élimination biliaire est mise en place. La **dose de charge** sera **identique** chez l'**insuffisant rénal**, puis la posologie d'entretien est **divisée par 2** pour un **DFG entre 15 et 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>**, et **par 3** pour un **DFG inférieur à 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>** (103).

### III.3.2. Céphalosporines

#### III.3.2.1. Céphalosporines de première génération (C1G)

##### III.3.2.1.1. Céfaclor ALFATIL®

Le céfaclor est disponible sous plusieurs formes et dosages : 500mg en comprimé pelliculés à libération prolongée, 125mg/mL et 250mg/5mL en poudre pour suspension buvable. Il est indiqué dans le traitement des angines à streptocoque bêta-hémolytique, des sinusites, des otites, des infections respiratoires basses, des exacerbations des bronchites chroniques, des pneumopathies communautaires sans facteur de risque, et des infections urinaires non compliquées. La posologie est de 500mg 1 à 2 fois par jour pour la forme LP chez l'adulte, de 250 à 500mg trois fois par jour chez l'adulte, et de 20 à 40mg/kg/j en trois prises chez l'enfant, pour une durée de 7 à 10 jours. Le céfaclor **est principalement éliminé par voie rénale**, par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire, sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 1h. La forme à libération prolongée ne nécessite pas d'adaptation dans l'insuffisance rénale modérée. Pour la forme conventionnelle, la posologie doit être réduite à 500mg 2x/j pour un DFG compris entre 20 et 40mL/min/1,73m<sup>2</sup>. La posologie normale doit être **divisée par 3 ou 2 si le DFG est inférieur à 20ml/min/1,73m<sup>2</sup>**. Le céfaclor est **hémodialysable**, et sa demi-vie est réduite de 25 à 50% (104,105).

### III.3.2.1.2. Céfadroxil

Le céfadroxil existe en 500mg en gélule, et en 1g en comprimé pelliculé. Il est indiqué dans le traitement des infections ORL, respiratoires basses et urinaires non compliquées à germes sensibles. Sa posologie est de 2g/j chez l'adulte, et 50mg/kg/j chez l'enfant de plus de 6 ans sans dépasser la posologie, en au moins 2 prises quotidiennes pendant 7 à 10 jours. Le céfadroxil est **éliminé principalement par voie urinaire à 80-90 %** par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Sa demi-vie est de 1,6 à 2h. La posologie est adaptée chez l'insuffisant rénal en fonction de sa clairance de la créatine. Si elle est **supérieure à 40mL/min** la posologie sera de **1g toutes les 12h, 500mg toutes les 12h entre 20 à 40mL/min**, et **500mg toutes les 24h** si elle est **inférieure à 20mL/min** (106).

### III.3.2.1.3. Céfalexine KEFORAL®

La céfalexine existe sous forme de comprimé de 500mg et 1g, et sous forme de poudre pour suspension buvable à 250mg/5mL. Il est indiqué dans le traitement des infections ORL, respiratoires basses et urinaires non compliquées à germes sensibles. Sa posologie est de 2g/j chez l'adulte, et 25 à 50mg/kg/j sans dépasser la posologie adulte, en au moins 2 prises pendant 7 à 10 jours. La céfalexine est **éliminée en majeure partie par le rein**, sous forme inchangée, par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Sa demi-vie d'élimination est très courte de 45 à 70 minutes (107). La **posologie** de la céfalexine est **à adapter chez l'insuffisant rénal** selon le tableau suivant :

Tableau 3 : Adaptation de posologie de la céfalexine chez l'insuffisant rénal.

Source : (107).

Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose de charge	Dose d'entretien
30 - 60	---	500mg toutes les 12h
10 - 30	500mg	500mg toutes les 24h
5 - 10	250mg	250mg toutes les 12h
< 5	250mg	250mg toutes les 24h

### III.3.2.1.4. Céfazoline

La céfazoline existe en 1g et 2g en poudre pour solution injectable. Elle est indiquée dans le traitement des infections à germes sensibles et en prophylaxie. Sa posologie est de 500mg à 1g toutes les 8 à 12h chez l'adulte, et 25 à 50mg/kg/j chez l'enfant à partir de 30 mois. La céfazoline est **éliminée sous forme inchangée principalement dans les urines**. Sa demi-vie d'élimination est courte de 100 minutes (108). La **posologie est à adapter chez l'insuffisant rénal** en fonction de la clairance à la créatinine, selon le tableau suivant :

Tableau 4 : Adaptation de posologie de la céfazoline chez l'insuffisant rénal.

Source : (108).

Clairance de la créatinine (mL/min)	Dose de charge	Dose d'entretien infections peu sévères	Dose entretien infections très sévères
20 à 50	500mg	125 à 250mg toutes les 12h	250mg toutes les 6h ou 500mg toutes les 12h
10 à 20	500mg	125 à 250mg toutes les 24h	250mg toutes les 12h ou 500mg toutes les 24h
5 à 10	500mg	75 à 125mg toutes les 24h	250mg toutes les 24-36h ou 500mg toutes les 48-72h
<5, hémodialyse	500mg IV	50 à 75mg toutes les 72h	500mg toutes les 72h

### III.3.2.2. Céphalosporines de deuxième génération (C2G)

#### III.3.2.2.1. Céfuroxime ZINNAT®

Le céfuroxime est disponible sous plusieurs formes et dosages : 125mg, 250mg, 500mg en comprimé, 125mg/5mL en suspension buvable, 250, 750mg en injection IM ou IV, et 1,5g en perfusion. Il est indiqué chez l'adulte et l'enfant à partir de 3 mois, dans le traitement des angines et pharyngites aiguës à streptocoque, des sinusites, de l'otite moyenne, des exacerbations bronchiques aiguës, des cystites, des pyélonéphrites, des infections non compliquées peau et tissus mous, et de la maladie de Lyme à un stade précoce. La posologie est de 125 à 500mg 2x/j chez l'adulte, et 10 à 15mg/kg chez l'enfant de moins de 40kg, sans dépasser 250mg 2x/j. La durée de traitement est de 5 à 10 jours. Le céfuroxime n'est pas métabolisé et est **éliminé principalement par le rein**, par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Sa demi-vie d'élimination est 1 à 1,5h, et sa clairance rénale est de 125 à 148 mL/min. Le céfuroxime ne nécessite pas d'adaptation posologique pour un DFG supérieur ou égale à 30mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Pour l'ajustement de posologie chez l'insuffisant rénal sévère et terminal, la dose reste de 125 à 500mg, mais l'intervalle de prise augmente. La posologie est réduite à **une prise par jour pour un DFG entre 10 et 29mL/min/1,73m<sup>2</sup>**, et **un jour sur deux pour un DFG inférieur à 10mL/min/1,73m<sup>2</sup>**. Le céfuroxime est **hémodialysable**, et doit donc être administré après la dialyse (109). L'azithromycine existe aussi sous **forme locale**, en poudre pour solution injectable dans la chambre antérieure ou postérieure de l'œil ICECA® 50mg. La prescription de cette spécialité est réservée aux ophtalmologistes, en prophylaxie après chirurgie de la cataracte. La **dose est faible** (1mg/0,1mL après reconstitution), et le **passage systémique est négligeable**. Par conséquent, **aucun ajustement posologique** n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal pour cette forme locale (110).

#### III.3.2.2.2. Céfamandole

Le céfamandole 750mg en poudre pour solution injectable est indiqué dans le traitement aux infections à germes sensibles et en prophylaxie. Sa posologie est de 3g/j en 3 ou 4 injections, et 50mg/kg/j réparti toutes les 4 à 8h. Le céfamandole est très lié aux protéines plasmatiques entre 56 et 78 %. Il est presque **exclusivement éliminé par le rein**. Des troubles hémorragiques ont été observés en cas de doses excessives et/ou chez l'insuffisant rénal (111). Par conséquent, l'**adaptation de posologie** du céfamandole est importante chez l'**insuffisant rénal**, selon le tableau suivant :

Tableau 5 : Adaptation de posologie de chez l'insuffisant rénal.

Source : (111)

Clairance de la créatinine (mL/min)	Doses maximales
50 à 80	1,5g toutes les 4h
25 à 50	1,5g toutes les 6h
25 à 10	750mg toutes les 6h ou 1,5g toutes les 8h
2 à 10	750mg toutes les 8h
< 2	750mg toutes les 12h

### III.3.2.2.3. Céfoxitine

La céfoxitine existe en 1g et 2g en poudre pour solution injectable, soumise à **prescription hospitalière**. Elle est indiquée dans le traitement des infections à germes sensibles, et en prophylaxie post-opératoire. Sa posologie est de 1g ou 2g toutes 8h uniquement chez l'adulte. La céfoxitine est fortement liée aux protéines plasmatiques de 65 % à 80 %. Elle est **éliminée presque exclusivement par les reins**, sous forme inchangée. La **posologie est à adapter** selon la clairance à la créatinine chez l'**insuffisant rénal**. Entre **30 et 50mL/min** la posologie est de **1 à 2g toutes les 8 à 12h**, de **1 à 2g toutes les 12 à 24h** entre **10 et 29mL/min**, de 0,5 à 1g toutes les 12 à 24h, et de **0,5 à 1g toutes les 24 à 48h** quand elle est **inférieure à 5mL/min**. Chez l'hémodialysé, la dose de charge est de **1 ou 2g après chaque dialyse** (112).

### III.3.2.3. Céphalosporines de troisième génération (C3G)

#### III.3.2.3.1. Céfixime OROKEN®

Le céfixime est disponible en 200mg en comprimé, 40mg/5mL, et 100mg/5mL en poudre pour suspension buvable. Il est indiqué dans le traitement des pyélonéphrites aiguës, des infections urinaires basses compliquées, des surinfections bactériennes des bronchites aiguës, des exacerbations bronchiques chroniques, des pneumopathies, des sinusite, et des otites aiguës. Sa posologie est de 200 mg 2x/j chez l'adulte, et de 8mg/kg/j en 2 prises chez l'enfant, sans dépasser la posologie adulte. Le céfixime **est éliminé par voie rénale** sous forme inchangée, et par voie biliaire. Sa demi-vie d'élimination est de 3 à 4h. La posologie doit être **divisée par 2**, chez les patients présentant un **DFG inférieur à 20mL/min** y compris les patients hémodialysés, soit **200mg en une prise par jour** (113,114).

#### III.3.2.3.2. Céfotaxime

Le céfotaxime existe en 0,5g, 1g et 2g en poudre pour solution injectable, soumise à **prescription hospitalière**. Il est indiqué dans le traitement des infections à germes sensibles et en prophylaxie des résections endoscopiques de prostate. Sa posologie est de 2 à 3g/j jusqu'à 12g en fonction de la sévérité de l'infection chez l'adulte, et 50mg/kg/j en 3 injections par jour jusqu'à 200mg/kg/j chez l'enfant. Le céfotaxime est **éliminé principalement par voie urinaire** entre 50 et 64 %, et le reste par voie biliaire. Chez l'insuffisant rénal, la posologie n'est **diminuée de moitié** que pour une clairance de la créatinine **inférieure ou égale à 5 mL/min**. L'administration se fait **après la séance de dialyse** chez le patient hémodialysé (115).

#### III.3.2.3.3. Ceftazidime FORTUM®

La ceftazidime est sous forme de poudre pour solution injectable en 250mg, 500mg, 1g et 2g. Elle est soumise à prescription hospitalière. Elle est indiquée dans le traitement de la pneumonie nosocomiale, des infections broncho-pulmonaires dans la mucoviscidose, de la méningite bactérienne, de l'otite moyenne suppurée chronique, de l'otite externe maligne, des infections urinaires compliquées, des infections compliquées de la peau et des tissus mous, des infections intra-abdominales compliquées, des infections osseuses et articulaires, et de la péritonite associée à la dialyse péritonéale. Sa posologie est de 1 à 2g toutes les 8h ou 12h chez l'adulte, et de 100 à 150mg/kg/j en 3 doses sans dépasser 6g/j chez l'enfant.

La **ceftazidime est entièrement éliminée dans les urines** par filtration glomérulaire. La **posologie** doit par conséquent être **adaptée** chez l'**insuffisant rénal**, selon le tableau suivant :

Tableau 6 : Adaptation de la posologie de la ceftazidime chez l'insuffisant rénal.  
Source : (116)

Clairance de la créatinine (mL/min)	Posologie chez l'adulte	Posologie chez l'enfant de moins de 40kg
<b>Administration discontinuée</b>		
31-50	1g 2x/j	25mg/kg 2x/j
16-30	1g/j	25mg/kg/j
6-15	500mg/j	12,5mg/j
<5	500mg 1j/2	12,5mg/kg 1j/2

En administration par **perfusion continue**, la **dose de charge de 2g** est suivie par 1 à 3 g/j entre 31 et 50mL/min, ou 1g/j entre 16 et 30mL/min. Chez l'adulte en dessous de 15mL/min et chez l'enfant insuffisant rénal, les posologies n'ont pas été évaluées. Chez le patient **hémodialysé**, l'administration sera faite **après la séance** de dialyse. Pour le patient sous **dialyse péritonéale**, l'administration est possible en **IV ou incorporée dans la poche** pour la dialyse péritonéale (116). La ceftazidime existe aussi **associée** à un inhibiteur de bêta-lactamases l'**avibactam** dans la spécialité ZAVICEFTA® 2g/0,5g en poudre à diluer pour perfusion. Cette spécialité est soumise à prescription hospitalière. Elle est indiquée dans le traitement des infections intra-abdominales et urinaires compliquées, et des pneumonies nosocomiales de l'adulte et de l'enfant à partir de 3 mois. Sa **posologie est à adapter** chez l'**insuffisant rénal** selon l'Annexe 3 (117).

#### III.3.2.3.4. Cefpodoxime ORELOX®

La cefpodoxime est disponible en 100mg en comprimé pelliculé, et en 40mg/5mL en suspension buvable. Elle est indiquée dans le traitement des angines à streptocoques A bêta-hémolytiques, des sinusites, des suppurations bronchiques, des exacerbations des broncho-pneumopathies chroniques obstructives, et des pneumopathies chez les sujets à risque, et des otites chez l'enfant. Sa posologie est de 100 à 200mg 2x/j chez l'adulte, et de 8mg/kg/j en 2 prises chez l'enfant jusqu'à 25kg, pendant 5 jours. La cefpodoxime est **éliminée à 80% sous forme inchangée dans les urines**. Sa demi-vie d'élimination est de 2,4h. La posologie est réduite à **une seule prise par jour** chez l'insuffisant rénal, dont la valeur de la **clairance de la créatinine inférieure à 40mL/min**, et **une prise un jour sur deux** si elle est **inférieure à 10mL/min** (118,119).

#### III.3.2.3.5. Ceftriaxone ROCEPHINE®

La ceftriaxone est disponible en 250mg, 500 mg, 1g et 2g en injection IV ou IM. Elle est indiquée dans le traitement des méningites bactériennes, des pneumonies, des otites moyennes aiguës, des infections intra-abdominales, des infections urinaires compliquées, des infections des os, des articulations, de la peau et tissus mous, de la gonorrhée, de la syphilis, de l'endocardite bactérienne, des poussées aiguës de bronchopneumopathie chronique obstructive, de la maladie de Lyme disséminée, des neutropénies fébriles et en prophylaxie préopératoire. Sa posologie est de 1 à 4g/j en une prise chez l'adulte, et 50 à 100mg/kg/j sans dépasser 4g/j chez l'enfant de 15 jours à 12 ans, et 20 à 50mg/kg chez le

nouveau-né de 0 à 14 jours. La ceftriaxone a une **forte fixation plasmatique** jusqu'à **85 %**. Elle est **éliminée de 50 à 60 % sous forme inchangée dans les urines** par filtration glomérulaire, et de 40 à 50% dans la bile. Sa demi-vie d'élimination est de 8h, et sa clairance rénale de la créatinine est de 5 à 12mL/min. **Sa posologie ne doit pas dépasser 2g/j chez l'insuffisant rénal**, dont la valeur de la **créatinine est inférieure à 10mL/min**. La ceftriaxone n'est **pas dialysable** (120).

### III.3.2.4. Céphalosporines de quatrième et cinquième génération (C4G C5G)

#### III.3.2.4.1. Céfépime AXEPIM®

La céfépime existe en 0,5g, 1g, et 2g en poudre pour solution injectable, sous **prescription hospitalière**. Elle est indiquée dans le traitement des infections à germes sensibles des infections respiratoires basses communautaires, des pneumonies sévères, des infections urinaires, et des fièvres neutropéniques. Sa posologie est de 1 à 2g 2 à 3x/j chez l'adulte et l'enfant de plus de 40kg, et 50mg/kg 3x/j chez l'enfant à partir de 2 mois, pendant 7 à 10 jours. La céfépime est peu métabolisée en N-méthylpyrrolidinoxyde à 7%. Elle est **exclusivement éliminée par les reins**, principalement par filtration glomérulaire. Sa demi-vie d'élimination est 2h chez le sujet normo-rénal, 13h chez l'hémodialysé, et 17h sous dialyse péritonéale ambulatoire continue. Sa clairance rénale est 110mL/min chez le sujet sain. La céfépime a fait l'objet d'un rappel aux professionnels de santé en avril 2018 des **risques neurologiques graves**, lors du **non-respect des posologies recommandées**, notamment chez l'**insuffisant rénal** (121). La posologie nécessite une adaptation chez l'insuffisant rénal selon le tableau suivant :

Tableau 7 : Adaptation de posologie de la céfépime chez l'insuffisant rénal.  
Source : (121).

Clairance de la créatinine (mL/min)				
Posologie	30-50	11-29	≤ 10	Hémodialyse
<b>1g 2x/j</b>	1g 1x/j	500mg 1x/j	250mg 1x/j	Dose de charge 1g suivie de 500mg 1x/j
<b>2g 2x/j</b>	2g 1x/j	1g 1x/j	500mg 1x/j	Dose de charge 1g suivie de 500mg 1x/j
<b>2g 3x/j</b>	1g 3x/j	1g 2x/j	1g 1x/j	Dose de charge 1g suivie de 500mg 1x/j
<b>50mg/kg 3x/j</b>	25mg/kg 3x/j	25mg/kg 2x/j	25mg/kg 1x/j	Dose de charge 1g suivie de 500mg 1x/j

#### III.3.2.4.2. Ceftaroline ZINFORO®

La ceftaroline 600mg en poudre pour solution à diluer pour perfusion, est soumise à **prescription hospitalière**. Elle est indiquée dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous, ainsi que des pneumonies communautaires. Sa posologie est de 600mg toutes les 8h ou 12h chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans, 6 à 12mg/kg toutes les 8h chez le nouveau-né et l'enfant de moins de 12 ans selon son âge et l'indication.

La ceftaroline est **principalement éliminée par les reins**. Sa demi-vie d'élimination est de 2,5h. **Chez l'insuffisant rénal la posologie doit être diminuée à 400mg toutes les 8h ou 12h entre 31 et 50mL/min** de clairance de la créatinine, **300mg toutes les 8h ou 12h entre 15 et 30ml/min**, et **200mg toutes les 8h ou 12h**, si elle est **inférieure à 15mL/min** y compris chez le patient **dialysé** (122).

#### III.3.2.4.3. Ceftolozane/Tazobactam ZERBAXA®

Le ceftolozane 1g est associé à un inhibiteur de bêta-lactamases le tazobactam à 0,5g, sous forme de poudre pour solution à diluer pour perfusion. Cette spécialité est soumise à une **prescription hospitalière**. Elle est indiquée dans le traitement des infections intra-abdominales compliquées, des pyélonéphrites aiguës, des infections urinaires compliquées chez l'adulte et l'enfant, et des pneumonies nosocomiales chez l'adulte. Sa posologie est de 1g/0,5g toutes les 8h et 20mg/kg toutes les 8h chez l'enfant sans dépasser 1g/0,5g, pendant 4 à 14 jours. La posologie est doublée chez l'adulte en cas de pneumonies nosocomiales (2g/1g toutes les 8h). Le ceftolozane est **presque exclusivement éliminé par les reins** sous forme inchangée, à 95 % pour le ceftolozane et 80 % pour le tazobactam. Leur demi-vie d'élimination est respectivement de 3h et 1h. La **posologie** doit être **adaptée chez l'insuffisant rénal** dont la clairance à la créatine est inférieure ou égale à 50mL/min. Entre **30 et 50 mL/min**, la dose unitaire sera **divisée par 2** toutes les 8h, et **par 4** entre **15 et 29mL/min** toutes les 8h. Chez l'insuffisant rénal terminal sous **hémodialyse**, le patient reçoit **une dose de charge de 500mg/250mg, suivie 8h plus tard d'une dose d'entretien de 100mg/50mg toutes les 8h juste après la dialyse** (123).

### III.3.3. Carbapénèmes

#### III.3.3.1. Ertapénèm INVANZ®

L'ertapénèm est dosé à 1g sous forme de poudre pour solution à diluer pour perfusion. Il est indiqué dans le traitement des infections intra-abdominales, des pneumonies, des infections gynécologiques aiguës, de la peau et tissus mous du pied diabétique, et en prophylaxie dans les infections post-opératoires colorectales. Sa posologie est de 1g 1x/j chez l'adulte, et de 15mg/kg/j, sans dépasser 1g/j chez l'enfant de 3 mois à 12 ans. L'ertapénèm est **fortement lié aux protéines plasmatiques de 92 à 95 %**. Il est **éliminé à 80 % dans les urines** sous forme inchangée et métabolisée et 10 % dans les fèces. Sa demi-vie d'élimination est de 4h chez l'adulte. L'ertapénèm ne nécessite **pas d'adaptation de posologie dans l'insuffisance rénale légère à modérée** (DFG supérieur à 30mL/min/1,73m<sup>2</sup>). Les **données** sont **insuffisantes** pour un **DFG inférieur à 30mL/min/1,73m<sup>2</sup>**, et chez l'**hémodialysé**, et ne devrait donc pas être utilisé pour cette population. De plus, aucune donnée n'est disponible chez l'**enfant insuffisant rénal** (124).

#### III.3.3.2. Imipénèm/cilastatine TIENAM®

L'association imipénèm/cilastatine 500mg/500mg en poudre pour solution pour perfusion, est soumise à prescription hospitalière. Elle est indiquée dans le traitement des infections intra-abdominales compliquées, des pneumonies sévères, des infections intra et post-partum, des infections urinaires compliquées, des infections de la peau et des tissus mous, et des fièvres neutropéniques. Sa posologie est de 500mg/500mg toutes les 6h ou de 1000mg/1000mg

toutes les 6 à 8h, chez l'adulte et de 15mg/15mg/kg à 25mg/25mg/kg toutes les 6h chez l'enfant à partir d'un an, sans dépasser la dose adulte. L'imipénèm et la cilastatine sont **éliminés de 70 à 80 % sous forme inchangée dans les urines**. La cilastatine est éliminée à 10 % sous forme métabolisée active. Leur demi-vie d'élimination est d'une heure, lorsqu'ils sont administrés séparément. La **posologie est à adapter chez l'insuffisant rénal** en fonction de sa clairance de la créatinine, selon le tableau suivant :

Tableau 8 : Adaptation posologique de l'imipénèm/cilastatine chez l'insuffisant rénal.

Source : (125).

Clairance de la créatinine (mL/min)	2000mg/j	3000mg/j	4000mg/j
≥ 90 (normale)	500mg/6h	1000mg/8h	1000mg/6h
<90 - ≥60	400mg/6h	500mg/6h	750mg/8h
<60 - ≥30	300mg/6h	500mg/8h	500mg/6h
<30 - ≥15 et <15 sous hémodialyse	200mg/6h	500mg/12h	500mg/12h

Les **données** sont **insuffisantes** pour l'adaptation posologique chez les patients sous **dialyse péritonéale**, et chez les **enfants** insuffisants rénaux (125).

### III.3.3.3. Méropénèm PONAXEM® VABOREM®

Le méropénèm est disponible en 500mg et 1g en poudre pour solution injectable ou perfusion, soumis à prescription hospitalière. Il est indiqué dans le traitements des pneumonies sévères, des infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose, des infections des voies urinaires et intra-abdominales compliquées, des infections intra et post-partum, des infections compliquées de la peau et des tissus mous, et des méningites, chez l'adulte et l'enfant à partir de 3 mois. Sa posologie est de 500mg à 2g toutes les 8h chez l'adulte, et 10 à 40mg/kg/j chez l'enfant de 3 mois à 11ans jusqu'à 50kg. Le méropénèm est **éliminé principalement** sous forme inchangée **dans les urines** à 70 %, et 28 % sous forme inactivée. L'élimination fécal ne représente que 2 %. La **posologie doit être adaptée** chez l'insuffisant **rénal** à partir d'une clairance de la créatinine inférieure ou égale à 50mL/min. Entre **26 et 50mL/min** la posologie doit être d'une dose unitaire **normal toutes les 12h au lieu de 8h**, entre **10 et 25mL/min** une **moitié de dose unitaire toutes les 12h**, et **inférieure à 10mL/min** une **moitié de dose unitaire toutes les 24h** (126).

## III.3.4. Monobactames

### III.3.4.1. Azétronam AZACTAM® CAYSTON®

L'azétronam existe en 1g en poudre et solution pour usage parentéral et en 75mg en poudre et solvant pour solution pour inhalation, soumis à prescription hospitalière. Il est indiqué dans le traitement des infections des voies urinaires, des prostatites aiguës, des urétrites gonococciques, et des infections sévères à bactéries Gram - sensibles, à l'exclusion des méningites uniquement chez l'adulte pour la forme injectable, et dans le traitement des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose à partir de 6 ans. L'azétronam est faiblement métabolisé, et **principalement éliminé sous forme inchangée dans les urines à 60-70 %**, et 12 % dans les fèces pour la forme injectable. Cependant par voie inhalée l'azétronam n'est éliminé qu'à 10 % dans les urines. La posologie de l'azétronam sous forme injectable doit être adaptée chez l'**insuffisant rénal sévère**. Entre **10 et 30mL/min** de clairance de la créatinine

la **dose** doit être **divisée par 2, par 4** si elle est **inférieure à 10mL/min**, ou **par 8** chez le **patient hémodialysé après sa séance de dialyse**. En revanche, **aucun ajustement posologique** n'est nécessaire chez l'insuffisance rénale pour la **voie inhalée**, car la concentration systémique est très faible. L'administration doit tout de même se faire avec **précaution**, car il n'y aucune donnée de pharmacocinétique chez l'insuffisant rénal (127,128).

### III.3.5. Macrolides

#### III.3.5.1. Azithromycine ZITHROMAX® ORDIPHA®

L'azithromycine existe en 250mg en comprimés pelliculés, 500mg en comprimé dispersible sécable, 40mg/mL en poudre pour suspension buvable. Elle est indiquée dans le traitement des angines à streptocoque A bêta-hémolytique, des surinfections de bronchites aiguës, des exacerbations de bronchites chroniques, et des infections stomatologiques. Sa posologie est de 500mg/j en 2 prises pendant 3 jours, ou 500mg le premier jour puis 250mg tous les 4 jours suivants dans les pathologies bronchiques, et 20mg/kg/j pendant 3 jours chez l'enfant jusqu'à 25kg. L'azithromycine est métabolisée dans le foie par N-déméthylation, puis **majoritairement éliminée sous forme inchangée dans la bile**, et de façon mineure dans les urines. L'azithromycine ne nécessite **pas d'ajustement de posologie** chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère, dont la **clairance de la créatinine est supérieure à 40 mL/min**. En dessous de 40 ml/min, la prescription d'azithromycine doit être prudente (129,130). L'azithromycine existe aussi en **forme locale** en collyre unidose à 15mg/g, dans le traitement des conjonctivites locales. L'azithromycine administrée localement n'est **pas retrouvée dans le sang**, et ne nécessite par conséquent **aucune adaptation de posologie chez l'insuffisant rénal** (131).

#### III.3.5.2. Clarithromycine ZECLAR®

La clarithromycine existe en 250mg, 500mg, et 500mg à libération prolongée (LP) sous forme de comprimés pelliculés, en 25mg/mL, 50mg/mL en granulés pour suspension buvable, 0,5g poudre pour solution à diluer pour perfusion. Elle est indiquée dans le traitement des angines à streptocoque A bêta-hémolytique, des sinusites aiguës, des exacerbations de bronchites chroniques, des pneumopathies, de l'éradication d'*Helicobacter pylori* en association, de *Mycobacterium avium* chez les patients infectés par le VIH. Sa posologie est de 500mg à 1g 2x/j chez l'adulte, et 15mg/kg/j en 2 prises chez l'enfant, sans dépasser la posologie adulte. La clarithromycine est **fortement liée aux protéines plasmatiques de 67 à 72 %**. Elle est métabolisée en 3 métabolites principaux, la descladinosyl-clarithromycine, la N-déméthyl-clarithromycine et le 14-hydroxyl-clarithromycine actif. La clarithromycine est éliminée par le foie et les reins. L'**augmentation des doses accroît l'élimination urinaire** ainsi que la fraction de clarithromycine inchangée. La posologie de la clarithromycine doit être **réduite de moitié à une seule prise par jour**, pour des valeurs de la **clairance de la créatinine inférieures à 30 ml/min**, et ne pas excéder 14 jours (132,133).

### III.3.5.3. Érythromycine ÉRY®

L'érythromycine est disponible sous plusieurs formes et dosages : 500mg en comprimé, 125, 250, en granulés pour solution buvable en sachet dose, 500mg et 1g en injection IV ou en solution à diluer pour perfusion. Elle est indiquée dans le traitement des angines à streptocoque A bêta-hémolytique, des sinusites aiguës, des surinfections de bronchites aiguës, des exacerbations de bronchites chroniques, des pneumopathies, des infections cutanées bénignes, stomatologiques, et génitales. Sa posologie est de 1 à 3g/j en 2 à 3 prises par jour chez l'adulte, et 30 à 50mg/kg/j chez l'enfant, pendant 10 jours. L'érythromycine est **fortement liée aux protéines plasmatiques à 92 %**. Elle est majoritairement métabolisée par le foie et **éliminée dans la bile**, une très petite partie est éliminée dans les urines. La posologie doit être de **2g d'érythromycine maximum** chez l'adulte, en cas d'**insuffisance rénale modérée à sévère** (à partir de 2,0mg/dL de créatinine sérique). L'érythromycine n'est pas dialysable (134–136). L'érythromycine existe aussi sous **forme locale** à 4% en gel ÉRYTHROGEL® ou solution cutanée ÉRYFLUID®, dans le traitement de l'acné. L'**absorption par la peau est très limitée**, et ne nécessite donc **pas d'adaptation de posologie** chez l'insuffisant rénal (137).

### III.3.5.4. Josamycine JOSACINE®

La josamycine existe en 500mg en comprimé pelliculé, 1000mg en comprimé dispersible, 125mg/5mL, 250mg/5mL et 500mg/mL en granulés pour suspension buvable. Elle est indiquée dans le traitement des angines à streptocoques A bêta-hémolytiques, des sinusites aiguës, exacerbations des bronchites chroniques, des pneumopathies, des infections cutanées bénignes, stomatologiques, génitales. Sa posologie est de 1 à 2g/j en 2 prises chez l'adulte, et 50mg/kg/j en 2 prises chez l'enfant. La josamycine est métabolisée à 40 à 50 %, en 2 métabolites hydroxylés actifs. Elle est **éliminée** principalement dans la bile et les fèces à 90 %, et à **seulement 10 % dans les urines**. Sa demi-vie d'élimination est de 2 heures. **Aucune donnée chez l'insuffisant rénal** n'est mentionnée (138,139).

### III.3.5.5. Roxithromycine RULID®

La roxithromycine est disponible en 50mg en comprimé sécable pour suspension buvable, 100mg et 150mg en comprimés pelliculés. Elle est indiquée dans le traitement des angines à streptocoque A bêta-hémolytique, des sinusites aiguës, des surinfections de bronchites aiguës, des exacerbations de bronchites chroniques, des pneumopathies, des infections cutanées bénignes, stomatologiques, et génitales. Sa posologie est 150mg 2x/j chez l'adulte, et 5 à 8mg/kg/j en 2 prises chez l'enfant de 6 à 40kg. La roxithromycine est **fortement liée aux protéines plasmatiques à 96 %**. Elle est **principalement éliminée dans les fèces** sous forme inchangée, et dans les urines. Elle est peu métabolisée (CYP3A4), majoritairement en des-cladinose roxithromycine, mais aussi en N-mono et N-didéméthyles roxithromycine, minoritaires. Elle ne nécessite **pas d'adaptation de posologie chez l'insuffisant rénal**, car l'élimination rénale est faible (140,141).

### III.3.5.6. Spiramycine ROVAMYCINE®

La spiramycine existe en 1,5 M.U.I. et 3 M.U.I. en comprimé pelliculé, et 1,5 M.U.I. en lyophilisat pour usage parentéral. Elle est indiquée dans le traitement des angines à streptocoques A bêta-hémolytiques, des sinusites aiguës, des surinfections des bronchites aiguës, des exacerbations des bronchites chroniques, des pneumopathies communautaires, des infections cutanées bénignes, stomatologiques, génitales, de la toxoplasmose femme enceinte, et en prophylaxie des méningites à méningocoques si contre-indication à la rifampicine. Sa posologie est 6 à 9 M.U.I./j chez l'adulte, et 1,5 à 3 M.U.I. par 10 kg de poids et par jour, en 2 à 3 prises. La spiramycine est métabolisée, et **éliminée principalement dans la bile**, et à 10 % dans les urines. La spiramycine est également associée au métronidazole dans les spécialité RODOXYL® 125mg/0,75M.U.I., BIRODOXYL® et BI-MISSILOR® 250mg/1,5M.U.I., dans le traitement des infections odonto-stomatologiques (250mg 2 à 3x/j). **Aucun ajustement de posologie** n'est requis chez l'**insuffisant rénal** (142,143).

## III.3.6. Dérivés des macrolides

### III.3.6.1. Lincosamides

#### III.3.6.1.1. Clindamycine DALACINE®

La clindamycine est disponible sous plusieurs formes et dosages : 75mg, 150mg, 300mg en gélules, 600mg et 900mg en solution injectable. La forme injectable est réservée à l'usage hospitalier. Elle est indiquée dans le traitement des infections ORL, bronchopulmonaires, stomatologiques, cutanées, génitales, ostéoarticulaires, abdominales post-chirurgicales, septicémies, et en prophylaxie endocardite infectieuse soins dentaires. Sa posologie est de 600 à 2400mg/j en 2,3 ou 4 prises, et de 8 à 40mg/kg/j en 3 à 4 prises chez l'enfant. La clindamycine est fortement liée aux protéines de 80 à 94%. Elle est métabolisée par le CYP3A4 et le CYP3A5 en sulfoxyde de clindamycine et en un métabolite mineur la N-desméthylclindamycine. La clindamycine est **principalement éliminée dans la bile** et de façon mineure dans les urines. Une **augmentation de l'intervalle de prise** (toutes les 8h à 12h) peut être nécessaire en fonction de la concentration plasmatique de clindamycine, uniquement dans l'**insuffisance rénale sévère** ou l'**anurie**. De plus la clindamycine n'est pas dialysable (144,145). La clindamycine existe aussi sous **forme locale** à 1 %, en solution pour application cutanée DALACINE T TOPIC®, en gel seule ZINDACLIN®, ou associée à la trétinoïne ZANEA®, dans le traitement de l'acné. Au vu de la **faible dose**, l'insuffisance rénale ne devrait pas conduire à une augmentation de l'exposition (146).

### III.3.6.2. Synergistines (Streptogramines)

#### III.3.6.2.1. Pristinamycine PYOSTACINE®

La pristinamycine existe en 250 ou 500mg en comprimés pelliculés. Elle est indiquée dans le traitement des sinusites maxillaires aiguës, des exacerbations aiguës de bronchites aiguës, des pneumonies communautaires légères à modérées, et des infections de la peau et des tissus mous. Sa posologie est de 1g à 2g en 2 à 3 prises par jour (max 4g/j), pendant 4 à 14 jours, et 50mg/kg/j à 100mg/kg/j chez l'enfant en 2 à 3 prises. La pristinamycine est **principalement éliminée dans la bile**, et très peu dans les urines. **Aucun ajustement de posologie** n'est donc nécessaire chez l'**insuffisant rénal** (147).

### III.3.7. Quinolones

#### III.3.7.1. Fluoroquinolones de deuxième génération

##### III.3.7.1.1. Ciprofloxacin CIFLOX®

La ciprofloxacin est disponible sous plusieurs formes et dosages : 250mg, 500, 750mg en comprimés pelliculés, 500mg/5mL en granulés et solvant pour suspension buvable, 200mg/100mL, et 400mg/200mL en solution pour perfusion. La forme pour perfusion est réservée à l'usage hospitalier. Elle est indiquée dans le traitement des infections des voies basses à bactéries Gram négatif, des otites moyennes chroniques purulentes, des exacerbations aiguës de sinusite chronique, des infections urinaires, génitales, gastro-intestinales, des infections de la peau et des tissus mous, des otites malignes externes, des infections ostéoarticulaires, de la maladie du charbon, en prophylaxie des infections invasives à *Neisseria meningitidis*, et dans le traitement des infections broncho-pulmonaires dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les enfants et adolescents atteints de mucoviscidose. Sa posologie varie en fonction de l'indication entre 250 et 750mg 2x /j, et de 10 à 20mg/kg 2x/jour chez l'enfant. La ciprofloxacin est en partie métabolisée en 4 métabolites actifs : la deséthylène-ciprofloxacin, la sulfociprofloxacin, l'oxociprofloxacin et la formylciprofloxacin. Cependant, elle est **principalement éliminée sous forme inchangée dans les urines**, et à un moindre degré dans les fèces. Sa demi-vie d'élimination de 4 à 7 heures, et sa clairance rénale est de 180 à 300 mL/kg/h. Chez l'insuffisant rénale avec une clairance de la créatinine **entre 30 et 60mL/min**, la posologie ne doit pas dépasser **250 à 500mg toutes les 12h**. Lorsque la clairance de la créatinine est **inférieure à 30mL/min**, la posologie ne doit pas dépasser **250 à 500mg toutes les 24h**, l'intervalle de prises augmente. La ciprofloxacin est **hémodialysable**, et doit être par conséquent prise après l'hémodialyse (148). La ciprofloxacin existe aussi sous forme locale à 0,3% en collyre ou pommade ophtalmique CILOXAN®, ou associée à la dexaméthasone à 3mg/1mg/mL en suspension pour instillation auriculaire CILOXADEx®. Ces spécialités sont respectivement indiquées dans le traitement local des infections oculaires sévères, et dans le traitement des otorrhées sur aérateurs trans-tympaniques, et des otites aiguës externes. L'**exposition systémique** de la ciprofloxacin **sous forme locale** reste **faible**, même en cas de dysfonction rénale. L'**adaptation de posologie** chez l'**insuffisant rénal** n'est donc **pas nécessaire** (149,150).

##### III.3.7.1.2. Norfloxacin

La norfloxacin 400mg en comprimé pelliculé est indiquée dans le traitement des cystites aiguës, des urétrites et des cervicites gonococciques, des prostatites, et des pyélonéphrites aiguës non compliquées, cystites aiguës non compliquées. Sa posologie est de 800mg/j en 2 prises 3 jours ou plus si nécessaire dans les autres infections. La norfloxacin est partiellement en 6 métabolites faiblement actifs à 30 %. Elle est **éliminée principalement dans les fèces** à 60-65 % et dans les urines à 35-40 %. Sa clairance rénale 275mL/min à 320mL/min. La norfloxacin ne nécessite **pas d'adaptation de posologie** lorsque la clairance de la créatinine est **supérieure à 30 mL/min**. **Au-dessous** de ce seuil, les **modalités d'adaptation de posologie** n'ont **pas été établies** (151). La norfloxacin existe aussi sous **forme locale** en collyre à 3 % CHIBROXINE®, dans le traitement des infections oculaires sévères à germes sensibles. La norfloxacin administrée sous forme de collyre n'a **pas été retrouvée dans le sang**, et ne nécessite **donc pas d'adaptation de posologie** chez l'**insuffisant rénal** (152).

### III.3.7.1.3. Ofloxacin OFLOCET®

L'ofloxacin existe en 200mg en comprimé pelliculé sécable en officine, et en 200mg/40mL en solution pour perfusion réservée à l'usage hospitalier. Elle est indiquée dans le traitement des pyélonéphrites aiguës, des infections compliquées urinaires, des prostatites, des orchidépидидymites, des pathologies inflammatoires pelviennes en association, et dans d'autres infections quand les autres traitements antibiotiques sont inappropriés. Sa posologie est de 400mg/j en 2 prises par jour, et de 10 à 15mg/kg/j en 2 prises chez l'enfant, sans dépasser la posologie adulte. L'ofloxacin **est essentiellement éliminée dans les urines** sous forme inchangée à 80 %. Lorsque la clairance de la créatinine est **supérieure à 20 mL/min**, la posologie est réduite à **une seule prise par jour de 200 mg**. **En dessous** de ce seuil, la posologie n'est plus que de **200mg un jour sur deux ou 100mg/j**. Le **contrôle des taux sanguins** d'ofloxacin chez les insuffisants rénaux et les hémodialysés est conseillé (153). L'ofloxacin existe aussi sous forme locale en collyre à 0,3 % EXOCINE®, en collyre unidose 1,5mg/0,5mL QUINOFREE®, et en solution auriculaire unidose 1,5mg/0,5mL OFLOCET®. Ces spécialités sont respectivement indiquées dans le traitement locale des infections oculaires sévères, et dans le traitement des otorrhées purulentes. Le **passage systémique** de l'ofloxacin **sous forme locale est négligeable**. **Aucune adaptation de posologie** n'est donc nécessaire chez l'**insuffisant rénal** pour les formes locales (154,155).

### III.3.7.2. Fluoroquinolones de troisième et quatrième générations

#### III.3.7.2.1. Lévofoxacin TAVANIC®

La lévofoxacin existe en 500mg en comprimé en officine, et en 5mg/mL en solution pour perfusion, réservée à l'usage hospitalier. Elle est indiquée dans le traitement des pyélonéphrites aiguës, des infections compliquées des voies urinaires, des prostatites chroniques, de la maladie du charbon, et dans d'autres infections lorsque les traitements habituels sont jugés inappropriés. Sa posologie est de 250 à 500mg 1 à 2x/j, pendant 7 à 14 jours jusqu'à 8 semaines en fonction de l'indication. La lévofoxacin est réservée à l'adulte, car elle est contre-indiquée chez l'enfant en croissance. La lévofoxacin est très peu métabolisée en la déméthyl-lévofoxacin et la lévofoxacin N-oxyde. Elle est **principalement éliminée par voie rénale** sous forme inchangée à plus de 85%. La posologie est **divisée par 2** chez l'insuffisant rénale avec une **clairance de la créatinine entre 20 et 50mL/min**, et **par 4** lorsque la **clairance à la créatinine est inférieure à 20mL/min**. De plus, la lévofoxacin n'est **pas dialysable** (156).

#### III.3.7.2.2. Moxifloxacin IZILOX®

La moxifloxacin existe en 400mg en comprimé pelliculé en officine, et en 400mg/250mL en solution pour perfusion réservée à l'usage hospitalier. Elle est indiquée dans le traitement des sinusite aiguë d'origine bactérienne, des exacerbations bronchiques aiguës, et dans d'autres infections quand les autres antibiotiques sont jugés inappropriés. Sa posologie est de 400mg en une prise par jour chez l'adulte, pendant 7 à 14 jours. En effet, la moxifloxacin est contre-indiquée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. La moxifloxacin est métabolisée et **éliminée principalement dans les fèces**, mais aussi dans les urines. Sa demi-vie est de 12 heures, et sa clairance rénale est de 24 à 53 mL/min. **Aucune adaptation de posologie** n'est nécessaire chez l'**insuffisant rénal** (157).

### III.3.8. Aminosides

#### III.3.8.1. Gentamicine

La gentamicine existe en 10mg, 40mg, 80mg, et 160mg en solution injectable. Elle est indiquée dans le traitement des infections urinaires, des endocardites, des méningites, des infections ostéoarticulaires, des listérioses, et en prophylaxie des infections post-opératoires, généralement en association d'autres antibiotiques (bêta-lactamines). Sa posologie est de 3 à 8 mg/kg/jour en une prise par jour, ou 2 à 3 injections par jour dans les endocardites, pendant 5 jours maximum. La gentamicine est **principalement éliminée par voie rénale** sous forme inchangée, par filtration glomérulaire. Les aminosides sont **utilisés** chez l'insuffisant rénal que s'ils n'ont **pas d'alternative non-néphrotoxique**. La gentamicine nécessite une **augmentation de l'intervalle de prise** chez l'**insuffisant rénal** en fonction du taux résiduel. La réinjection se fait uniquement lorsque le **taux résiduel est inférieur au seuil de toxicité** (0,5 mg/L). Sans possibilité de mesure du taux résiduel, la gentamicine doit être injectée toutes les 36h pour une clairance à la créatinine entre 40 et 60mL/min, toutes les 48h entre 20 et 40mL/min, et en dessous de ce seuil le dosage du taux résiduel est obligatoire. La même dose que chez le sujet sain est réinjectée, sauf s'il y a une adaptation unitaire d'après le dosage du pic (30 à 40mg/L). De plus, la gentamicine doit être injectée **2 à 4h avant la dialyse** pour **diminuer le potentiel de toxicité** (158).

#### III.3.8.2. Néomycine

La néomycine est présente dans de nombreuses spécialités à usage local en association : ANTIBIO SYNALAR<sup>®</sup>, POLYDEXA<sup>®</sup> PANOTILE<sup>®</sup> en solution pour instillation auriculaire MAXIDROL<sup>®</sup> en collyre et en pommade ophtalmique solution auriculaire POLYGYNAX capsule vaginale. La néomycine utilisée dans les infections oculaires est absorbée par voie systémique, mais est principalement excrétée de manière inchangée dans les selles à 97 %. Alors qu'il n'y a pas de passage systémique de la néomycine utilisée dans le traitement des otites externes si le tympan n'est pas percé. Il n'y a pas de données sur l'élimination des capsules vaginales dans le traitement des vaginites. Par conséquent, **aucune adaptation de posologie** n'est nécessaire chez l'**insuffisant rénal** pour les **formes locales**.

#### III.3.8.3. Tobramycine NEBCINE<sup>®</sup>

La tobramycine est disponible en 25mg, 75mg, et 100mg en solution injectable, indiquée dans le traitement des infections rénales, urologiques, génitales, septicémiques, des endocardiques, méningées, respiratoires, cutanées, et articulaires. Sa posologie est de 3 à 5mg/kg/j en 3 injections chez l'adulte, l'enfant et en 1 à 2 injections par jour chez le nourrisson IM (max 5mg/kg/j), nouveau-né 3 à 4mg/kg/j en 2 injections. La tobramycine est **presque exclusivement éliminée sous forme inchangée par les reins**, par filtration glomérulaire. La tobramycine n'est à **utiliser chez l'insuffisant rénal qu'en cas de réelle nécessité**, en **adaptant la posologie en fonction** de la concentration sanguine résiduelle de tobramycine (inférieure à 2µg/mL) (159). La tobramycine existe aussi sous forme locale en solution ou poudre en gélule pour inhalation (TOBI<sup>®</sup> 300mg/5mL TOBI PODHALER<sup>®</sup> 28mg), en collyre et/ou pommade ophtalmiques (TOBEX<sup>®</sup> 0,3%, TOBRADEX<sup>®</sup> 0,3g/0,1g et dexaméthasone). La forme inhalation est soumise à prescription hospitalière semestrielle. Il ne semble **pas** y avoir de **toxicité rénale** avec les **formes locales**, mais le patient doit être **surveillé pour la forme inhalée** pendant au moins 6 cycles de traitement (160,161).

### III.3.9. Cyclines

#### III.3.9.1. Cyclines de première génération

##### III.3.9.1.1. Chlortétracycline Auréomycine®

La chlortétracycline existe uniquement sous forme locale en pommade à 3 %, et en gel ophtalmique à 1%. Elle est indiquée dans les infections de la peau à staphylocoque et streptocoque ou des infections oculaires. Il n'y a pas de donnée de pharmacocinétique, ni de donnée chez l'insuffisant rénal (162,163).

##### III.3.9.1.2. Oxytétracycline

L'oxytétracycline est présente dans deux spécialités en association : AURICULARUM® (+polymyxine B, dexaméthasone, nystatine) en poudre et solvant pour instillation auriculaire dans le traitement des otites externes, et STERDEX® (+dexaméthasone) en pommade ophtalmique unidose, dans le traitement des infections oculaires. L'oxytétracycline **ne passe pas dans la circulation sanguine** sans brèche tympanique pour les gouttes auriculaires, et aucune donnée n'est disponible pour la pommade ophtalmique. **Aucune adaptation de posologie** n'est donc préconisée chez l'insuffisant rénal (164,165).

#### III.3.9.2. Cyclines de deuxième génération

##### III.3.9.2.1. Doxycycline DOXY® TOLEXINE®

La doxycycline existe en 50mg, 100mg en comprimé sécable, et 100mg en solution injectable en IV et perfusion VIBRAVEINEUSE®. Elle est indiquée dans le traitement des brucelloses, des pasteurelloses, des infections à *Chlamydiae*, à mycoplasmes, des rickettsioses, à *Coxiella burnetii*, des gonococcies, des infections à *Haemophilus influenzae*, à spirochètes (maladie de Lyme, leptospirose), du choléra, de l'acné, des parodontites agressives, de la maladie du charbon, et en prophylaxie du paludisme en cas de résistance ou contre-indication (DOXYPALU®). Sa posologie est 100 à 300mg/j en une prise chez l'adulte, 100mg/j en une prise pour les enfants de plus de 40kg, et 50mg/j chez l'enfant de plus de 8 ans et de moins de 40kg. La doxycycline est éliminée à 40 % sous forme active dans les urines et à 32 % dans les fèces. Chez l'insuffisant rénal, en cas d'**insuffisance rénale, l'élimination urinaire diminue, au profit de l'élimination fécale**, et la demi-vie d'élimination en reste inchangée. **Aucune adaptation de posologie** chez l'insuffisant rénal ne semble nécessaire. La doxycycline n'est **pas hémodialysable** (166).

##### III.3.9.3. Lymécycline TETRALYSAL®

La lymécycline est disponible en 150mg, et 300mg en équivalent de tétracycline base (408mg pour le générique équivalent à 300mg). Elle est indiquée dans le traitement de l'acné inflammatoire sévère et moyenne. Sa posologie est de 150 à 300mg/j 3 mois uniquement chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans, car il y a un risque d'hypoplasie de l'émail, et de coloration permanente de l'émail chez l'enfant de moins de 8 ans. La lymécycline est **principalement éliminée par les urines** et accessoirement par la bile. La lymécycline **est à utiliser avec précaution chez l'insuffisant rénal**, mais **aucune modalité d'adaptation de posologie** n'est préconisée (167).

#### III.3.9.4. Méthylèncycline PHYSIOMYCINE®

La méthylèncycline 300mg en gélules est indiquée dans le traitement des infections odontostomatologiques, parodontologiques, systémiques, respiratoires et génito-urinaires, limitées à certains germes. Sa posologie est de 600mg 2x/j chez l'adulte, ou 300mg/j dans l'acné pendant 10 à 15 jours puis tous les deux jours, et de 75 à 150mg/10kg chez l'enfant à partir de 8ans. La méthylèncycline est fortement liée aux protéines plasmatiques à 78 %. Elle est éliminée dans les fèces à 65 % dans les urines à 35 %. La méthylène cycline doit être utilisée avec **précaution** chez l'**insuffisant rénal**, par manque de données (168).

#### III.3.9.5. Minocycline MYNOCINE®

La minocycline 100mg en gélule est indiquée dans le traitement des infections résistantes aux autres cyclines. Sa posologie est de 100mg 2x/j chez l'adulte et 4mg/kg/j en deux prises chez l'enfant de plus de 8 ans. La minocycline est fortement liée aux protéines plasmatiques à 70-80 %. Elle est partiellement métabolisée en 9-hydroxymincycline, et éliminée à 60-70% dans les fèces et à 30-40 % dans les urines. La dose de **200mg** ne doit **pas** être **dépassée** chez l'insuffisant rénal, car les **tétracyclines** peuvent entraîner une **augmentation de l'urée sanguine** chez ce dernier (169). La minocycline est aussi présente sous forme de gel dentaire à 2 % PAROCLINE®, réservé à l'usage professionnel (170).

#### III.3.9.6. Tigécycline TYGACIL®

La tigécycline 50mg en poudre pour solution en perfusion, est indiquée dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous à l'exception du pied diabétique, ainsi que des infections compliquées intra-abdominales. Sa posologie est de 50 à 100mg 2x/j chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans, et de 1,2mg/kg 2x/j chez l'enfant, pendant 5 à 14 jours. La tigécycline est très liée aux protéines plasmatique entre 71 et 89 %. Elle est faiblement métabolisée à 20 %, et éliminée à **2/3 dans les fèces**, et 1/3 dans les urines. Sa demi-vie est de 42h. **Aucune adaptation de posologie** n'est nécessaire pour ce traitement chez l'**insuffisant rénal** (171).

### III.3.10. Sulfamides

#### III.3.10.1. Sulfadiazine ADIAZINE®

La sulfadiazine 500mg en comprimé est indiquée dans le traitement des nocardioses, de la toxoplasmose chez l'immunodéprimé en association à la pyriméthamine, et en prévention des rechutes de toxoplasmose viscérale. Sa posologie est de 8 à 12 comprimés par jour chez l'adulte, et 150mg/kg/jour chez l'enfant de plus de 10kg (1an), en 4 à 6 prises par jour. La sulfadiazine est partiellement métabolisée à 30% en dérivés acétylés inactifs, et éliminée élimination essentiellement par les reins. Elle est dialysable, 25% est éliminé après 4h d'ultrafiltration. La **posologie** doit être **réduite**, en cas d'insuffisance rénale légère à modérée, avec un DFG compris entre **30 et 89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>**. La sulfadiazine en association sous forme locale de crème (FLAMMACERIUM®, FLAMMAZINE®) passe dans la circulation systémique dans le traitement des infections dans les brûlures étendues avec des lésions profondes, et nécessite une **surveillance chez l'insuffisant rénal**. Néanmoins, **aucune modalité d'adaptation de posologie** n'est préconisée (172,173).

### III.3.10.2. Sulfadoxine/Pyriméthamine FANSIDAR®

La sulfadoxine/pyriméthamine 500mg/25mg en comprimé quadrisécable est indiquée dans le traitement des accès palustres non compliqués à *Plasmodium falciparum* en cas de résistance ou de contre-indication aux autres antipaludiques. Sa posologie est de 2 à 3 comprimés en une seule prise chez l'adulte, et de ½ à 2 comprimés qui peuvent être écrasés, chez l'enfant en fonction du poids. Le délai entre deux prises est de 8 jours. La sulfadoxine et la pyriméthamine sont **éliminées dans les urines**, en partie sous forme de métabolites pour la pyriméthamine. Leur demi-vie d'élimination est d'environ 4 jours pour la pyriméthamine et de 8 jours pour la sulfadoxine. Ce traitement est **contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale**, sauf s'il n'y a aucune alternative (174).

### III.3.10.3. Sulfaméthoxazole/Triméthoprim BACTRIM®

Le sulfaméthoxazole/triméthoprim existe en 400mg/80mg en comprimé sécable, en solution injectable pour perfusion réservée à l'usage hospitalier, en 40mg/8mg en suspension buvable, et en 800mg/160mg en comprimé (BACTRIM FORTE®). Ils sont indiqués dans le traitement des infections à *Pneumocystis jirovecii* et prévention chez l'immunodéprimé, dans le traitement des infections uro-génitales, des otites, des sinusites, de certaines infections broncho-pulmonaires, des infections digestives, et de la fièvre typhoïde. Sa posologie est de 800mg/160mg 2 à 3x/j, de 2400mg/480mg en monodose pour la cystite aiguë non compliquée. Pour les enfants, la posologie est de 10mL de suspension buvable 2x/j de 6 à 12 ans, 5mL 2x/j de 6 mois à 5 ans, et 2,5mL 2x/j de 6 semaines à 5 mois. Le sulfaméthoxazole/triméthoprim est **principalement éliminé dans les urines à 80%** sous forme métabolisée et sous forme inchangée et accessoirement dans les fèces. La **posologie** doit être **divisée par 2** avec plus qu'une **seule prise par jour**, chez l'insuffisant rénal avec une clairance de la **créatinine inférieure à 30 ml/min**. Ce traitement est administré chez l'**insuffisant rénal terminal après la dialyse**, avec une **vérification régulière des concentrations plasmatiques** de sulfaméthoxazole/triméthoprim (175,176).

### III.3.10.4. Sulfasalazine SALAZOPYRINE®

La sulfasalazine 500mg en comprimé gastro-résistant est indiquée dans le traitement d'attaque des poussées et en prévention des rechutes de la rectocolite hémorragique, dans le traitement de la maladie de Crohn au niveau colique, et de la polyarthrite rhumatoïde. Sa posologie varie entre 2 et 6g/j en plusieurs prises, et de 50 à 150mg/kg/j chez l'enfant de plus de 6 ans, par paliers plus progressifs chez les acétyleurs lents. La sulfasalazine subit une transformation par les bactéries intestinales en acide-5-aminosalicylique éliminé dans les selles et en sulfapyridine éliminée dans les urines. L'administration de la sulfasalazine doit se faire avec **précaution et sous surveillance chez l'insuffisant rénal**, sans recommandations précises de posologie (177).

### III.3.10.5. Triméthoprim DELPRIM®

Le triméthoprim existe aussi seul à 300mg en comprimé sécable dans le traitement des infections urinaires chez la femme adulte et l'adolescente. Sa posologie est de 300mg en une prise par jour pendant 3 jours. Cette dose est divisée par deux en cas de prophylaxie des cystites récidivantes. Le triméthoprim, comme vu précédemment est éliminé principalement dans les urines à 80 %. Ce traitement est **contre-indiqué** en cas

d'insuffisance rénale terminale, où la **clairance de la créatinine est inférieure à 15mL/min**. Il n'y a **pas de schéma d'administration optimal** établi chez l'**insuffisant rénal**, au vu de la faible durée du traitement (178).

### III.3.11. Glycopeptides

#### III.3.11.1. Teicoplanine TARGOCID®

La teicoplanine existe en 100mg, 200mg, 400mg en poudre et solvant pour solution injectable/perfusion ou solution buvable. Elle est indiquée dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous, des infections ostéoarticulaires, des pneumonies, des infections urinaires compliquées, de l'endocardite infectieuse, de la péritonite associée à une dialyse péritonéale continue. Sa posologie est de 6 à 12mg/kg 1 fois par jour en dose entretien, avec 3 à 5 doses de charge toutes les 12h. La posologie chez l'enfant est de 8 à 16 mg/kg en une dose par jour pour le nouveau-né et le nourrisson jusqu'à 2mois, et de 6 à 10mg/kg une fois par jour chez l'enfant de 2 mois à 12 ans. Dans le traitement de la péritonite associée à une dialyse péritonéale continue, il y a un protocole particulier avec une dose de charge IV de 6 mg/kg, puis 20 mg/L dans chaque poche de solution de dialyse la première semaine, dans une poche sur deux la seconde semaine, et enfin uniquement dans la poche de nuit la troisième semaine. La teicoplanine est fortement liée aux protéines plasmatique entre 87,6 et 90,8 %. Elle est **éliminée principalement sous forme inchangée dans les urines** à 80 %, et à 2,7 % dans les fèces. Sa demi-vie d'élimination est longue de 100 à 170h, et sa clairance rénale est de 8 à 12mL/h/kg. La posologie doit être réduite de moitié, soit **une administration 1 jour sur 2** pour une clairance de la créatinine entre **30 à 80 mL/min**, et une administration **1 jour sur 3** si elle est **inférieure à 30mL/min**. La teicoplanine n'est **pas hémodialysable** (179).

#### III.3.11.2. Vancomycine

La vancomycine existe en 125mg, 250mg, 500mg, et 1g en poudre pour solution à diluer pour perfusion ou pour solution buvable. Elle est indiquée dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous, des infections ostéoarticulaires, des pneumonies, des endocardites, et des méningites. Sa posologie est de 15 à 20mg/kg toutes les 8 à 12 h, sans dépasser 2g par dose chez l'adulte et l'enfant de plus de 12ans, et de 10 à 15mg/kg toutes les 6 à 24h chez les nouveau-nés et les enfants de moins de 12ans. La vancomycine est faiblement métabolisée, puis **éliminée de 75 à 90 % par les reins**, par filtration glomérulaire. Sa demi-vie d'élimination est de 4 à 6h, et sa clairance rénale est de 0,048L/kg/h. Chez l'**insuffisant rénal** la **posologie** doit être **adaptée en fonction des taux plasmatiques résiduels de vancomycine** (10-20 mg/L), plutôt que de recourir à un schéma d'administration planifié, en particulier chez les patients avec une insuffisance rénale sévère et/ou dialysés, où beaucoup de facteurs cinétiques sont variables. La dose unitaire reste généralement la même, mais l'**intervalle de prises est augmenté**. Elle sera administrée **après** la séance de **dialyse**. En effet, la vancomycine est peu dialysable par hémodialyse intermittente, mais peut l'être davantage par traitement substitutif rénal continu (180).

### III.3.12. Polypeptidiques

#### III.3.12.1. Colistine

La colistine existe en 1.000.000, et 3.000.000 U.I. en poudre et solvant pour solution injectable, ou pour inhalation, soumise à prescription hospitalière. Elle est indiquée dans le traitement des infections sévères dues à des bactéries aérobies à Gram négatif sensibles, et dans le traitement des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez le patient atteint de mucoviscidose en inhalation. Sa posologie est de 9 à 12 M.U.I./j en 2 à 3 prises par jour chez l'adolescent et l'adulte, et 75 000 à 150 000 U.I. chez l'enfant de moins de 40kg en injection. Sa posologie en inhalation est de 1 à 2 M.U.I. 2 à 3x/j chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans, et 0,5 à 1 M.U.I. 2x/j chez l'enfant de moins de 2 ans. La transformation du colistiméthate sodique en colistine passe de 30% chez le sujet normo-rénal à 60-70% chez l'insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine <30 mL/min) 30% 60-70%. Le colistiméthate sodique est **principalement éliminé par les reins** par filtration glomérulaire, sous forme inchangée. La colistine active subit une réabsorption tubulaire rénale importante et éliminée par voie rénale ou non-rénal. La colistine ne nécessite **pas d'adaptation de posologie sous forme inhalée**, car il y a moins de risque d'accumulation de colistine dans les reins au vu de sa posologie, malgré sa **néphrotoxicité**. Cependant, la colistine sous **forme injectée nécessite une adaptation de posologie**, mais les **données pharmacocinétiques** chez l'insuffisant rénal sont **limitées**. Des **ajustements à titre indicatif** sont proposés : 5,5 à 7,5 M.U.I./j de 30 à 49mL/min de clairance de la créatinine, 4,5 à 5,5 M.U.I./j de 10 à 29mL/min et 3,5 M.U.I. si la clairance de la créatinine est inférieure à 10mL/min, en 2 prises quotidiennes. La colistine est **hémodialysable**, et une adaptation de posologie peut être envisager selon le protocole suivant : 2,25 MUI/jour les jours sans hémodialyse, 3 MUI/jour les jours d'hémodialyse, à administrer après la séance, en 2 prises quotidiennes pour l'hémodialyse intermittente et 3 pour l'hémodialyse continue (181,182).

#### III.3.12.2. Polymyxine B

La polymyxine B est présente en association dans de nombreuses spécialité à usage local : ANTIBIO SYNALAR®, PANOTILE®, POLYDEXA® en solution pour instillation auriculaire, AURICULARUM® en poudre et solvant pour instillation auriculaire, MAXIDROL® en collyre et pommade ophtalmique, et POLYGYNAX® en capsule vaginale. Les formes auriculaires prescrites dans le traitement de l'otite externe ne passent pas dans la circulation systémique, sauf si le tympan est percé. Pour les formes oculaires, la polymyxine B est éliminée par voie non rénale. Il n'y a aucune donnée sur un éventuel passage de la muqueuse vaginale pour la forme capsule. **Aucune adaptation de posologie** n'est donc nécessaire chez l'**insuffisant rénal** pour la polymyxine B à **usage local** (183–185).

### III.3.13. Phénicolés

#### III.3.13.1. Thiamphénicol

Le thiamphénicol 750mg en poudre et solvant pour préparation injectable est indiqué dans le traitement de certaines infections aiguës des voies respiratoires à germes résistants aux autres antibiotiques, dans certaines infections digestives et hépatobiliaires, des urétrites, des méningites à hémophiles, et des infections à germes anaérobies résistants aux autres antibiotiques. Sa posologie est de 1,5 à 3g/j chez l'adulte, et de 30 à 100mg/kg/j chez

l'enfant. Le thiamphénicol est éliminé sous forme inchangée dans les urines à 70 %, et dans les selles à 20 %. Le thiamphénicol est **contre-indiqué** dans l'**insuffisance rénale grave**. Dans l'insuffisance rénale de gravité moyenne, dont la clairance de la créatinine est de **30 à 60mL/min**, la posologie préconisée est de **0,5g 2x/j**, et **0,5g 1x/j** dans l'insuffisance rénale plus sévère entre **10 et 30mL/min** (186).

### III.3.14. 5-nitro-imidazoles

#### III.3.14.1. Métronidazole FLAGYL®

Le métronidazole est disponible en 250mg et 500mg en comprimé pelliculé, en 125mg/5mL suspension buvable en officine, et 0,5% en solution pour perfusion, réservée à l'usage hospitalier. Il est indiqué dans le traitement des amibiases, des trichomonases urogénitales, des lamblases, et des infections à germes anaérobies sensibles. Sa posologie est de 1 à 1,5g chez l'adulte et de 30 à 40mg/j chez l'enfant en 2 à 3 prises. Le métronidazole est métabolisé par le foie et **éliminé principalement dans les urines** de 35 à 65 %. Le métronidazole est également associé à la spiramycine dans les spécialité RODOGLY® 125mg/0,75M.U.I., BIRODOGLY® et BI-MISSILOR® 250mg/1,5M.U.I., dans le traitement des infections odonto-stomatologiques (250mg 2 à 3x/j). Il n'y a **aucune information chez l'insuffisant rénal** pour le métronidazole (187,143). Le métronidazole 125mg est également présent en association à 140mg de sous-citrate de bismuth potassique et 125mg de tétracycline en gélule, dans le traitement de l'éradication d'*Helicobacter pylori*. La posologie sera dans ce cas-là de 3 gélules 4x/j associées à de l'oméprazole 20mg matin et soir pendant 10 jours. **PYLERA®** est **contre-indiqué chez l'insuffisant rénal**, car il n'y a pas eu d'études chez ce dernier (188). Enfin, le métronidazole existe aussi sous forme locale en ovule vaginal 500mg dans les vaginites, ou 0,75% en gel ROZAGEL®, en crème ou en émulsion ROZEX® dans le traitement de la rosacée. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible pour la forme ovule. Le **passage systémique** de la voie cutanée **est très faible** de 2% lorsque celui-ci était mesurable. **Aucune adaptation de posologie** ne semble donc nécessaire chez l'**insuffisant rénal** pour les **formes locales** (189,190).

#### III.3.14.2. Secnidazole SECNOL®

Le secnidazole 2g sous forme de granulés en sachet-dose est indiqué dans le traitement des urétrites et vaginites à *Trichomonas vaginalis*, des vaginoses, des amibiases intestinales et hépatiques, et des giardiases. Sa posologie est de 2g chez l'adulte, en une prise unique. L'élimination du secnidazole est lente et essentiellement urinaire. Le secnidazole est en **dose unique** et n'est **pas contre-indiqué** chez l'**insuffisant rénal** (191).

#### III.3.14.3. Tinidazole FASIGYNE®

Le tinidazole 500mg en comprimé enrobé est indiqué dans le traitement des trichomonases urogénitales, des vaginites, des lamblases, des amibiases, et en prévention des germes anaérobies sensibles lors d'interventions chirurgicales. Sa posologie est de 2g en une prise ou 1,5g en une prise par jour pendant 4 à 5 jours dans le traitement des amibiases, et 50 à 70mg/kg en une prise sans dépasser 2g chez l'enfant. Le tinidazole est **éliminé de 60 à 65% par le rein et par le foie**. Il n'y a pas de modification significative des paramètres

pharmacocinétiques chez l'insuffisant rénal, avec une clairance de la créatinine inférieure à 22mL/min, donc **aucune adaptation de posologie** n'est nécessaire (192).

### III.3.15. Nitrofuranes

#### III.3.15.1. Nitrofurantoïne FURADANTINE®

La nitrofurantoïne 50mg en gélules est indiquée dans le traitement des cystites chez la femme, l'adolescente et la petite fille à partir de 6ans. Sa posologie est de 100mg 3x/j chez la femme, et de 5 à 7mg/kg/j en 3 prises chez la jeune fille sans dépasser la dose adulte, pendant 5 à 7 jours. La nitrofurantoïne est à moitié métabolisée, puis éliminée en majeure partie par voie intestinale, et à **40 % sous forme inchangée dans les urines**. Ce traitement est **contre-indiqué** chez l'**insuffisant rénale**, avec une **clairance de la créatinine inférieure à 45mL/min** (193).

### III.3.16. Oxazolidinones

#### III.3.16.1. Linézolide ZYVOXID®

Le linézolide est sous forme de comprimé pelliculé en 600mg, de granulés pour suspension buvable 100mg/5mL, et en solution pour perfusion en 2mg/mL. Il est indiqué dans le traitement des pneumonies nosocomiales et communautaires, et des infections de la peau et des tissus mous uniquement à Gram + sensibles. Sa posologie est de 600mg 2x/j pendant 10 à 14 jours chez l'adulte. Le linézolide est **majoritairement éliminé dans les urines** sous forme de métabolites : l'hydroxyéthyle de glycine à 40 %, l'amino-étho-oxyacétique à 10 %, et sous forme inchangée 30 %. Sa demi-vie d'élimination est de 5 à 7h. **Aucune adaptation de posologie** n'est nécessaire chez l'**insuffisant rénal**, malgré une exposition jusqu'à 10 fois supérieure aux métabolites du linézolide chez l'insuffisant rénal sévère. Le linézolide est **hémodialysable**, pas de données sur la dialyse péritonéale. Ce traitement est à utiliser avec **précaution** par manque de données, en respectant la **balance bénéfice/risque** (194).

#### III.3.16.2. Tédizolide SIVEXTRO®

Le tédzolide en 200mg en comprimé est indiqué dans le traitement des infections de la peau et des tissus mous chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans. Sa posologie est de 200mg en une prise par jour pendant 6 jours. Le tédzolide est très lié aux protéines plasmatiques à 70-90 %. Il est métabolisé et **principalement éliminé dans les selles** à plus de 85 %, et dans les urines à 18 %. Sa demi-vie d'élimination est de 12h. **Aucune adaptation posologique** n'est nécessaire chez l'**insuffisant rénal** (195).

### III.3.17. Autres antibiotiques

#### III.3.17.1. Acide fusidique FUCIDINE®

L'acide fusidique existe en 100mg/2mL et en 250mg/5mL en suspension buvable. Il est indiqué dans les infections staphylococciques cutanées, osseuses et articulaires. Sa posologie est de 40 à 60 mg/kg/j en 2 à 3 prises par jour. L'acide fusidique est fortement lié aux protéines plasmatiques à plus de 90 %. Il est éliminé principalement par la bile sous

forme métabolisée inactive. L'**élimination urinaire** est **pratiquement nulle**, à moins de 1 %. Sa demi-vie d'élimination est de 2 à 3h. Il n'y **aucune donnée chez l'insuffisant rénal** ni pour la forme en suspension buvable, ni pour la forme crème à 2 %, ni pour le gel ophtalmique à 1 % (FUCITHALMIC®) (196–198).

### III.3.17.2. Daptomycine CUBICIN®

La daptomycine est réservée à l'**usage hospitalier**, et est sous forme de poudre pour solution injectable ou perfusion en 350mg et 500mg. Elle est indiquée dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous, des bactériémies à Staphylococcus aureus chez l'adulte et l'enfant à partir d'un an, et de l'endocardite chez l'adulte. Sa posologie est de 4 à 6mg/kg en une prise par jour chez l'adulte et de 5 à 12mg/kg/j chez l'enfant selon l'âge et l'indication. La daptomycine est **essentiellement éliminée par les reins**. Sa clairance rénale est de 4 à 7mL/h/kg. La **posologie est diminuée de moitié à une prise toutes les 48h** chez l'insuffisant rénal sévère, dont la **clairance à la créatinine est inférieure à 30mL/min**. Cependant, il n'y a que peu de données chez l'insuffisant rénal. La daptomycine doit être par conséquent utilisée que si le bénéfice attendu est supérieur au risque, avec une **surveillance** de la fonction rénale (199).

### III.3.17.3. Fosfomycine disodique FOMICYT®

La fosfomycine disodique 2 et 4g en poudre pour solution à diluer pour perfusion, est indiquée dans le traitement des infections compliquées des voies urinaires, de l'endocardite, des infections osseuses et articulaires, de la pneumonie nosocomiale, des infections compliquées de la peau et des tissus mous, de la méningite, et des infections intra-abdominales compliquées. Sa posologie est de 12 à 24g/j en 2 à 3 prises chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans et/ou de 40kg, et de 100 à 400mg/kg/j en 2 à 4 prises chez l'enfant de moins de 12 ans. La fosfomycine disodique est éliminée à 80-90 % par les reins sous forme inchangée. La **posologie est adaptée chez l'insuffisant rénal**, dont la **clairance de la créatinine est inférieure à 40mL/min**. La posologie quotidienne recommandée est de 70% de la dose normale entre 30 et 39mL/min, 60 % entre 20 et 29mL/min, 40 % entre 10 et 19mL/min en 2 à 3 prises, et 20 % en-dessous de 10mL/min en 1 à 2 prises. Les patients sous dialyse intermittente chronique, toutes les 48 heures, doivent recevoir 2g de fosfomycine à la **fin** de chaque **séance de dialyse**. Aucune adaptation de posologie n'est nécessaire en cas d'hémodialyse continue (200).

### III.3.17.4. Fosfomycine trométamol MONURIL®

La fosfomycine trométamol 3g, sous forme de granulés pour solution buvable en sachet, est indiquée dans le traitement de la cystite aiguë non compliquée femmes et adolescentes de plus de 12 ans. Sa posologie est de 3g en dose unique. La fosfomycine trométamol est éliminée sous forme inchangée **principalement dans les urines** entre 40 et 50 %, et 18 à 28 % dans les selles. Sa demi-vie d'élimination est de 4h. L'**utilisation** de la fosfomycine trométamol n'est **pas recommandée** chez l'insuffisant rénal, dont la **clairance de la créatinine est inférieure à 10 mL/min**. **Aucune adaptation de posologie** n'est recommandée au-dessus de ce seuil (201).

### III.3.17.5. Mupirocine MUPIDERM®

La mupirocine est réservée exclusivement à l'usage local, car elle est peu absorbée par voie orale, et rapidement métabolisée en composés inactifs. Elle existe en pommade à 2 % ou en pommade nasale (BACTROBAN®), indiquée dans les infections de la peau à staphylocoque et à streptocoque ou du portage nasal de *Staphylococcus aureus*. La mupirocine n'est **pas absorbée** dans la **circulation systémique** ou très peu, donc **aucune adaptation n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal** (202,203).

### III.3.18. Antituberculeux

Les antituberculeux sont toujours associés par 3 ou 4 (tri ou quadrithérapie) pour que le traitement soit efficace.

#### III.3.18.1. Éthambutol MYAMBUTOL® DEXAMBUTOL®

L'éthambutol est disponible en 400mg en comprimé pelliculé sécable, en 500mg en comprimé pelliculé, et en 1000mg/10mL en ampoules injectables IV et IM. Il est indiqué dans le traitement et la prophylaxie de la tuberculose, ainsi que dans le traitement des infections à mycobactéries atypiques et sensibles. Sa posologie est de 15 à 20mg/kg/j en une prise, et jusqu'à 25mg/kg/j en cas de rechutes, chez l'adulte et l'enfant à partir de 3 mois. L'éthambutol est **éliminé à 80 % par voie rénale**. Sa demi-vie d'élimination est de 9 à 12h, mais elle augmente en cas d'insuffisance rénale, et l'éthambutol risque de s'accumuler. La posologie chez l'insuffisant rénal est **adaptée** en fonction des taux sériques d'éthambutol. Pour une clairance supérieure à 100mL/min la posologie est généralement de 20mg/kg/j, 15mg/kg/j entre 70 et 100mL/min, et **10mg/kg/j** pour une **clairance de la créatinine inférieure à 70mL/min**. Chez le sujet **hémodialysé** la posologie sera de **5mg/kg/j, augmenté à 7,5mg/kg/j les jours de dialyse** (204).

#### III.3.18.2. Isoniazide RIMIFON®

L'isoniazide existe en 50mg et 150mg en comprimé, ainsi qu'en 500mg/5mL en solution injectable pour perfusion. Il est indiqué dans le traitement et la prophylaxie de la tuberculose, infections à mycobactéries atypiques sensibles. Sa posologie est de 4 à 5mg/kg/j, et 10 à 15mg/kg/j en une prise quotidienne sans dépasser 300mg par jour. L'isoniazide est principalement **éliminé sous forme métabolisée** en acétylisoniazide **par la bile**, et de 10 à 30% par voie urinaire (acétyleur lent ou rapide). L'isoniazide est à administrer avec **précaution** en cas d'insuffisance rénale modérée, entre **30 et 60 mL/min de clairance de la créatinine**. De plus, il est administré en **fin de séance** chez les **patients dialysés** (205).

#### III.3.18.3. Rifampicine RIFADINE® RIMACTAN®

La rifampicine est disponible en 300mg en gélules, en suspension buvable à 2 %, et en 600mg en poudre et solvant pour solution pour perfusion. Elle est indiquée dans le traitement curatif et la prophylaxie de la tuberculose, dans le traitement des infections à mycobactéries sensibles, de la lèpre, de la brucellose, des infections graves milieu hospitalier Gram + ou Gram – sensibles, et en prophylaxie des méningites à méningocoque. Sa posologie est de 8 à 12mg/kg/j chez l'adulte, et de 10 à 20mg/kg/jj chez l'enfant à partir de 3 mois sans dépasser 600mg/j, en 2 prises en dehors des repas. La rifampicine est principalement métabolisée en désacétyl-rifampicine actif, puis **éliminée par voie biliaire à 80 %**.

La rifampicine est aussi excrétée de 4 à 18% dans les urines sous forme inchangée, et en quantités infimes dans le lait et la salive. La **posologie** de la rifampicine est à **adapter chez l'insuffisant rénal**, en particulier quand elle est utilisée à **fortes doses** dans le traitement des infections graves à germes Gram + ou Gram -. Dans l'insuffisance rénale modérée, entre **30 et 60mL/min** de clairance à la créatinine, il faudra surveiller la **rifampicinémie** au 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> jour de prise, et **espacer les prises en fonction**. Dans l'insuffisance rénale sévère, **en dessous de 30mL/min** l'espacement des prises est **indispensable**. De plus, la posologie le jour de l'hémodialyse sera identique à celle du sujet non-insuffisant rénal (206).

#### III.3.18.4. Pyrazinamide PIRILENE®

La pyrazinamide 500mg en comprimé est indiquée dans le traitement de la tuberculose en association à d'autres antituberculeux. Sa posologie est de 30mg/kg/j, soit 3 à 4 comprimés chez l'adulte, et entre 30 et 40mg/kg/j chez l'enfant à partir de 6 ans, en une prise quotidienne. La pyrazinamide est métabolisé par le foie en acide pyrazinoïque, lui-même dégradé en acide 5-hydroxy-pyrazinoïque. Puis ces métabolites sont **presque exclusivement éliminés par les reins**. La demi-vie d'élimination de la pyrazinamide est de 9h. La pyrazinamide est contre-indiquée chez l'insuffisant rénal, sauf en cas d'absolu nécessité en milieu spécialisé. Un bilan mensuel de la fonction rénal est nécessaire (207).

#### III.3.18.5. Antituberculeux en association

La rifampicine 300mg est associée à l'isoniazide 150mg dans la spécialité RIFINAH® en comprimé enrobé. Cette spécialité est réservée à l'adulte et l'enfant de plus de 50kg, en une seule prise de 2 comprimés par jour (208). La rifampicine 120mg est aussi associée à l'isoniazide 50mg, et au pyrazinamide 300mg dans la spécialité RIFATER® en comprimé. Sa posologie est de 3 comprimés par jour entre 30 et 39kg, 4 comprimés par jour entre 40 et 49kg, 5 comprimé par jour entre 50 et 65 kg, 6 comprimé par jour au-delà de 65kg. **Aucun ajustement de posologie** n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal pour ces deux spécialités, mais elles doivent être utilisées avec **précaution** (209).

Les **pénicillines** sont éliminées majoritairement par voie rénale. Les pénicillines G, V et l'oxacilline n'ont pas d'adaptation de posologie chez l'IRC. Alors que la posologie des autres pénicillines et la clarithromycine doit divisée par 2 en dessous de 30mL/min/1,73m<sup>2</sup> de clairance de la créatinine. Les **céphalosporines**, les **quinolones** (sauf norfloxacine et moxifloxacine), et les **aminosides** sont principalement éliminés par voie urinaire, et nécessitent de plus importantes adaptations de posologie divisée par 2, 4 ou même 8 en fonction du DFG. Les **aminosides** requiert en plus une mesure du taux résiduel au regard de leur importante néphrotoxicité. Les **macrolides** (sauf la clarithromycine) et certaines quinolones (norfloxacine, moxifloxacine) principalement éliminés par la bile ne nécessite pas d'adaptation de posologie. Les **cyclines** sont fortement liées aux protéines plasmatiques, et éliminées en partie par les reins. Elles doivent donc être utilisées avec précautions. Les **glycopeptides** sont principalement éliminés par les reins, leur intervalle de prise devra être augmenté. Les **traitements en monodose**, ou les **traitements locaux**, s'il ne passe pas ou peu dans la circulation sanguine ne nécessitent pas d'adaptation de posologie chez l'IRC. Pour finir, l'instauration d'un traitement par **antituberculeux** nécessite un bilan rénal au préalable ainsi qu'un suivi rénal mensuel. Chez l'insuffisant rénal les antituberculeux sont à utiliser avec précaution, et les posologies sont à adapter en cas de fortes doses.

## Conclusion

---

En conclusion l'insuffisance rénale chronique toucherait jusqu'à 10 % de la population. Or, l'insuffisance rénale chronique est silencieuse très longtemps. Les symptômes n'apparaissent que lorsque les reins ne fonctionnent plus qu'à moins de 25 %. Il est important de sensibiliser la population à se faire dépister, par exemple lors de la semaine du rein du 5 au 12 mars 2022. Un dosage de la créatinine et une estimation du DFG est rarement demandé juste avant la prescription d'un antibiotique. De plus, même si une prise de sang pour évaluer la fonction rénale a été faite récemment, aucune mention n'est portée sur l'ordonnance pour l'adaptation de posologie chez l'insuffisant rénal. Le développement de l'espace santé par l'Assurance Maladie pourrait apporter une solution, pour pouvoir échanger plus facilement et plus rapidement avec le médecin traitant. Cependant, d'autres plateformes comme le DMP (Dossier Médical Partagé) ont été des échecs et finalement abandonnées. Une révision des RCP serait nécessaire pour harmoniser la méthode de calcul du DFG. La formule CKD-EPI est la plus précise dans la population générale. La formule MDRD est quant à elle plus précise dans certains états physio-pathologique comme la vieillesse, l'obésité, ou chez le transplanté rénal. Dans beaucoup de RCP, la clairance rénale est exprimée en mL/min/1,73m<sup>2</sup> à la place des mL/min. La façon dont est obtenue cette clairance à la créatinine est rarement développée. Les données pharmacocinétiques et d'adaptation de posologie chez l'insuffisant rénal sont souvent absentes. Il y a beaucoup de suppositions, mais pas toujours d'études concluantes. Il est tout de même rassurant de souligner que les médecins et les pharmaciens sont de plus en plus sensibilisés à ce sujet. Le sous-dosage est plus souvent observé chez l'insuffisant rénal, par crainte du surdosage. Il ne faut donc pas systématiquement diviser la posologie par deux chez l'insuffisant rénal léger ou modéré, tout dépend de la molécule et de l'indication. Un traitement doit être pris à dose efficace. Dans notre cas les antibiotiques, nous cherchons à éviter l'apparition de résistances aux antibiotiques, chez un patient qui a déjà une immunité diminuée par l'insuffisance rénale chronique. Les antibiotiques qui sont principalement éliminés par les reins sont les plus susceptibles de s'accumuler dans l'organisme, chez l'insuffisant rénal, et d'être néphrotoxiques. Les formes systémiques nécessiteront une adaptation de posologie, ce qui n'est pas le cas des formes locales. Il y a de plus en plus de documents en collaboration avec des hôpitaux (OMEDIT Pays de la Loire), mais également de sites internet (sitegpr.com, antibiolic.com), plus interactifs, pour permettre d'adapter les posologies chez l'insuffisant rénal. Pourtant, dans certains cas la surveillance du taux résiduel d'antibiotique dans le sang est indispensable pour adapter la posologie chez l'insuffisant rénal chronique, mais également chez le patient hémodialysé ou traité par dialyse péritonéale, dont la pharmacocinétique est très variable. De plus certains médicaments sont hémodialysable et/ou dialysable, et doivent être administrés en fin de dialyse. Des outils permettent de simplifier l'adaptation de posologie des antibiotiques chez l'insuffisant rénal chronique, mais cette adaptation reste du cas par cas. Par exemple au CHU (Centre hospitalier et universitaire) de Limoges, dans le service de pharmacologie biologique et de pharmacocinétique, l'adaptation de posologies des aminosides et de la vancomycine est réalisée par estimation bayésienne par le logiciel PK-JUST.

## Références bibliographiques

---

1. #. En France, les prescriptions médicamenteuses chez les enfants se maintiennent à des niveaux élevés [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2021 [cité 27 sept 2022]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/en-france-les-prescriptions-medicamenteuses-chez-les-enfants-se-maintiennent-a-des-niveaux-eleves/43431/>
2. Durand-Fontanier S, Mabit C, Valleix D. Anatomie générale. cours de PACES; 2015.
3. Lacour B, Belon JP. Physiologie. Elsevier Masson; 2015. 163-194 p.
4. Marieb E, Hoehn K. Anatomie et physiologie humaines. 11e éd. Pearson; 2019. 1125-1168 p.
5. Yardin C. Embryologie. cours de PACES; 2016.
6. Tortora J, Derrickson B. Anatomie et physiologie humaines. 6e éd. Deboeck supérieur; 2022. 1042-1086 p.
7. Bourthoumiou S, Durand-Fontanier S. Organogenèse de l'appareil génital. cours de PACES; 2016.
8. Billet F. Physiologie du rein et des voies urinaires. cours de DFGSP2; 2017.
9. Les reins : qu'est-ce que c'est et à quoi ça sert ? [Internet]. Renaloo. 2009 [cité 31 août 2022]. Disponible sur: <https://renaloo.com/fonction-des-reins/>
10. Gougoux A. Physiologie des reins et des liquides corporels. 2ème. Multimondes; 2009. 1-346 p.
11. Desmoulière A. Etude de lames d'histologie. cours de DFGSP2; 2017.
12. Durand-Fontanier S. Petit bassin et appareil reproducteur. cours de PACES; 2016.
13. Allard J. Filtration glomérulaire. cours DFASP1; 2019.
14. Silbernagl S, Despopoulos A. Atlas de poche physiologie. 5ème. Lavoisier; 2017. 156-196 p.
15. Gueutin V, Deray G, Isnard-Bagnis C. [Renal physiology]. Bull Cancer (Paris). 1 mars 2012;99(3):237-49.
16. Bessaguet F, Desmoulière A. Les reins. Actual Pharm. 1 avr 2020;59(595):57-60.
17. Lacour B. Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales. Rev Francoph Lab. 1 avr 2013;2013(451):25-37.
18. Desmoulière A. Physiologie, homéostasie et chronobiologie. cours de DFGSP2; 2017.
19. Verhoest G, Dolley-Hitze T, Jouan F, Bensalah K, Arlot-Bonnemains Y, Dugay F, et al. Système rénine-angiotensine et cancers urologiques. Prog En Urol. 1 févr 2014;24(2):73-9.
20. Les fonctions du rein [Internet]. France Rein. [cité 8 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.francerein.org/vivre-avec-la-maladie/maladies-et-traitements/les-fonctions-du-rein/>

21. Reins - Troubles rénaux et des voies urinaires [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 8 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-r%C3%A9naux-et-des-voies-urinaires/biologie-du-rein-et-des-voies-urinaires/reins>
22. Maladie rénale chronique et insuffisance rénale : définition et causes [Internet]. [cité 8 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-normandie/assure/sante/themes/maladie-renale-chronique/comprendre-maladie-renale-chronique>
23. Allard J. Homéostasie calcique. cours DFASP1; 2019.
24. Parathyroid hormone PTH, parathormone or parathyrin vector... [Internet]. iStock. [cité 9 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.istockphoto.com/fr/vectorel/hormone-parathyro%C3%AFde-pt-h-parathormone-ou-illustration-vectorelle-de-parathyrine-gm1253472920-366078753>
25. Allard J. Eau : distribution et régulation des échanges. cours DFASP1; 2019.
26. Allard J. Homéostasie du sodium et régulation du volume extracellulaire. cours DFASP1; 2019.
27. Allard J. Homéostasie potassique. cours DFASP1; 2019.
28. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. févr 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
29. L'insuffisance rénale [Internet]. France Rein. [cité 26 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.francerein.org/vivre-avec-la-maladie/maladies-et-traitements/linsuffisance-renale/>
30. Insuffisance rénale aiguë de l'adulte - La maladie | Recommandations | VIDAL Campus [Internet]. [cité 29 sept 2022]. Disponible sur: [https://campus.vidal.fr/recommandations/4049/insuffisance\\_renale\\_aigue\\_de\\_l\\_adulte/la\\_maladie/](https://campus.vidal.fr/recommandations/4049/insuffisance_renale_aigue_de_l_adulte/la_maladie/)
31. Insuffisance rénale · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 20 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/insuffisance-renale/>
32. Le Neindre C, Bricard D, Sermet C, Bayer F, Couchoud C, Lassalle M. Atlas de l'insuffisance rénale chronique terminale en France. Ouvrage Irdes [Internet]. 1 oct 2018 [cité 14 déc 2022];(4). Disponible sur: <https://www.irdes.fr/recherche/2018/ouvrage-004-atlas-de-l-insuffisance-renale-chronique-terminale-en-france.html>
33. Marre-Fournier F. Insuffisances rénales, syndrome néphrotique : explorations. cours DFASP1; 2019.
34. Jungers P, Man NK, Joly D, Legendre C. L'insuffisance rénale chronique : prévention et traitement. Lavoisier; 2011. 337 p.
35. Maladie rénale chronique - Troubles génito-urinaires [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 20 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-g%C3%A9nito-urinaires/maladie-r%C3%A9nale-chronique/maladie-r%C3%A9nale->

chronique?query=Pr%C3%A9sensation%20de%20l%E2%80%99insuffisance%20r%C3%A9nale

36. Haute Autorité de Santé - Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l'adulte (MRC) [Internet]. [cité 23 sept 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3288950/fr/guide-du-parcours-de-soins-maladie-renale-chronique-de-l-adulte-mrc](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3288950/fr/guide-du-parcours-de-soins-maladie-renale-chronique-de-l-adulte-mrc)
37. [evaluation\\_du\\_debit\\_de\\_filtration\\_glomerulaire\\_et\\_du\\_dosage\\_de\\_la\\_creatininemie\\_dans\\_le\\_diagnostic\\_de\\_la\\_maladie\\_renale\\_chronique\\_chez\\_ladulte\\_-\\_fiche\\_buts.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-10/evaluation_du_debit_de_filtration_glomerulaire_et_du_dosage_de_la_creatininemie_dans_le_diagnostic_de_la_maladie_renale_chronique_chez_ladulte_-_fiche_buts.pdf) [Internet]. [cité 1 sept 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-10/evaluation\\_du\\_debit\\_de\\_filtration\\_glomerulaire\\_et\\_du\\_dosage\\_de\\_la\\_creatininemie\\_dans\\_le\\_diagnostic\\_de\\_la\\_maladie\\_renale\\_chronique\\_chez\\_ladulte\\_-\\_fiche\\_buts.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-10/evaluation_du_debit_de_filtration_glomerulaire_et_du_dosage_de_la_creatininemie_dans_le_diagnostic_de_la_maladie_renale_chronique_chez_ladulte_-_fiche_buts.pdf)
38. Maladie rénale chronique - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/article/maladie-renale-chronique>
39. incidence - Définitions, synonymes, conjugaison, exemples | Dico en ligne Le Robert [Internet]. [cité 31 août 2022]. Disponible sur: <https://dictionnaire.lerobert.com/definition/incidence>
40. [rapport\\_rein\\_2019\\_2021-10-14.pdf](https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2019_2021-10-14.pdf) [Internet]. [cité 31 août 2022]. Disponible sur: [https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport\\_rein\\_2019\\_2021-10-14.pdf](https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2019_2021-10-14.pdf)
41. prévalence - Définitions, synonymes, conjugaison, exemples | Dico en ligne Le Robert [Internet]. [cité 31 août 2022]. Disponible sur: <https://dictionnaire.lerobert.com/definition/prevalence>
42. Connaître la Polykystose – Association PolyKystose France [Internet]. [cité 1 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.polykystose.org/la-polykystose/connaitre-la-polykystose/>
43. Insuffisance rénale chronique - symptômes, causes, traitements et prévention [Internet]. VIDAL. [cité 20 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/reins-voies-urinaires/insuffisance-renale-chronique.html>
44. Présentation de l'insuffisance rénale - Troubles rénaux et des voies urinaires [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 20 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-r%C3%A9naux-et-des-voies-urinaires/insuffisance-r%C3%A9nale/pr%C3%A9sensation-de-l-insuffisance-r%C3%A9nale>
45. Maladie rénale chronique: diagnostic et évolution [Internet]. [cité 1 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-vienne/assure/sante/themes/maladie-renale-chronique/symptomes-diagnostic-evolution>
46. Infectiologie et insuffisance rénale [Internet]. SiteGPR. [cité 1 sept 2022]. Disponible sur: <http://sitegpr.com/fr/rein/en-savoir-plus/infectiologie-et-insuffisance-renale/>
47. KDIGO Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease Guideline Summary [Internet]. Guideline Central. [cité 23 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.guidelinecentral.com/guideline/25092>

48. Labtest - Urée [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <http://www.labtestsonline.fr/tests/BUN.html?tab=2>
49. Les maladies rénales [Internet]. Renaloo. 2009 [cité 31 août 2022]. Disponible sur: <https://renaloo.com/les-maladies-renaales/>
50. Recommandations Insuffisance rénale chronique [Internet]. VIDAL. [cité 23 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/insuffisance-renale-chronique-1832.html>
51. Nathalie P. Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l’adulte (MRC) HAS. 2021;85.
52. Prévenir et dépister la maladie rénale chronique [Internet]. [cité 23 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/maladie-renale-chronique/prevention-depistage>
53. Dardim K. Prise en charge de la maladie rénale chronique Maniement des médicaments chez l’IRC et dialysé. cours DFASP1; 2020.
54. Diététique et insuffisance rénale – Fondation du rein [Internet]. [cité 23 sept 2022]. Disponible sur: <https://fondation-du-rein.org/dietetique-et-insuffisance-renale/>
55. Diététique [Internet]. France Rein. [cité 23 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.francerein.org/vivre-avec-la-maladie/au-quotidien/la-dietetique/>
56. Prévenir l’aggravation ou les complications des maladies rénales [Internet]. Renaloo. 2011 [cité 31 août 2022]. Disponible sur: <https://renaloo.com/prevenir-laggravation-ou-les-complications-des-maladies-renaales/>
57. Toto RD. Conventional measurement of renal function utilizing serum creatinine, creatinine clearance, inulin and para-aminohippuric acid clearance. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* nov 1995;4(6):505-9; discussion 503-504.
58. Masson E. Mesure et estimation du débit de filtration glomérulaire [Internet]. EM-Consulte. [cité 29 août 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/863576/mesure-et-estimation-du-debit-de-filtration-glomer>
59. Delanaye P, Maillard N, Thibaudin L, Mariat C. Exploration de la fonction glomérulaire rénale (I). Méthodes de référence et créatinine sérique. *EMC - Néphrologie.* 1 janv 2006;1:1-10.
60. MDRDs - CKD-EPI - Cockcroft | SFNDT [Internet]. [cité 21 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.sfndt.org/professionnels/calculateurs/mdrds-ckd-epi-cockcroft>
61. Imai E, Horio M, Nitta K, Yamagata K, Iseki K, Hara S, et al. Estimation of glomerular filtration rate by the MDRD study equation modified for Japanese patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* mars 2007;11(1):41-50.
62. Ma YC, Zuo L, Chen JH, Luo Q, Yu XQ, Li Y, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol JASN.* oct 2006;17(10):2937-44.
63. Évaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l’adulte. Recommandations pour la pratique clinique. *Néphrologie Thérapeutique.* 1 juill 2009;5(4):302-5.

64. Évaluation du débit de filtration glomérulaire, et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte - Rapport d'évaluation [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 21 juill 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1064297/fr/evaluation-du-debit-de-filtration-glomerulaire-et-du-dosage-de-la-creatininemie-dans-le-diagnostic-de-la-maladie-renale-chronique-chez-l-adulte-rapport-d-evaluation](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1064297/fr/evaluation-du-debit-de-filtration-glomerulaire-et-du-dosage-de-la-creatininemie-dans-le-diagnostic-de-la-maladie-renale-chronique-chez-l-adulte-rapport-d-evaluation)
65. ckd\_evaluation\_classification\_stratification.pdf [Internet]. [cité 31 août 2022]. Disponible sur: [https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/ckd\\_evaluation\\_classification\\_stratification.pdf](https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/ckd_evaluation_classification_stratification.pdf)
66. Berdougou J, Delorivière É, Deray G, Launay-Vacher V. Clarification de la méthode utilisée pour adapter la posologie des médicaments chez les patients insuffisants rénaux : étude CLEAR. *Néphrologie Thérapeutique*. févr 2020;16(1):59-64.
67. Marquet P. Pharmacocinétique. cours de PACES; 2015.
68. Paramètres pharmacocinétiques - Dr saleh - oran [Internet]. [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: <http://4pharma.blogspot.com/2017/08/parametres-pharmacocinetiques-dr-saleh.html>
69. Cochat P, Dubourg L. Rein et médicaments. *EMC - Pédiatrie*. 1 mai 2004;1(2):171-85.
70. Naud J, Dumayne C, Nolin TD, Leblond FA, Pichette V. Pharmacocinétique des médicaments en insuffisance rénale : nouveautés. *Néphrologie Thérapeutique*. 1 juin 2015;11(3):144-51.
71. Nolin TD, Frye RF, Le P, Sadr H, Naud J, Leblond FA, et al. ESRD impairs nonrenal clearance of fexofenadine but not midazolam. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(10):2269-76.
72. Huang ZH, Murakami T, Okochi A, Yumoto R, Nagai J, Takano M. Expression and function of P-glycoprotein in rats with glycerol-induced acute renal failure. *Eur J Pharmacol*. 20 oct 2000;406(3):453-60.
73. Murakami T, Yumoto R, Nagai J, Takano M. Factors affecting the expression and function of P-glycoprotein in rats: Drug treatments and diseased states. *Pharmazie*. 2002;57(2):102-7.
74. Naud J, Michaud J, Boisvert C, Desbiens K, Leblond FA, Mitchell A, et al. Down-Regulation of Intestinal Drug Transporters in Chronic Renal Failure in Rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1 mars 2007;320(3):978-85.
75. Prescription et populations particulières : Médicaments et fonction rénale - Généralités | Recommandations | VIDAL Campus [Internet]. [cité 26 sept 2022]. Disponible sur: [https://campus.vidal.fr/recommandations/4044/prescription\\_et\\_populations\\_particulieres\\_medicaments\\_et\\_fonction\\_renale/generalites/](https://campus.vidal.fr/recommandations/4044/prescription_et_populations_particulieres_medicaments_et_fonction_renale/generalites/)
76. Breton G, Froissart M, Janus N, Launay-Vacher V, Berr C, Tzourio C, et al. Inappropriate drug use and mortality in community-dwelling elderly with impaired kidney function--the Three-City population-based study. *Nephrol Dial Transplant*. sept 2011;26(9):2852-9.
77. Allard J. Néphropathies médicamenteuses. cours DFASP1; 2019.
78. Karie S, Launay-Vacher V, Deray G, Isnard-Bagnis C. Toxicité rénale des médicaments. *Néphrologie Thérapeutique*. 1 févr 2010;6(1):58-74.

79. Leriverend H, Clere N, Faure S. Insuffisance rénale et néphrotoxicité médicamenteuse. Actual Pharm. 1 juin 2016;55(557):23-30.
80. 123bio.net - COURS - Les différentes classes d'antibiotiques [Internet]. [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: <http://www.123bio.net/cours/antibio/modedaction.html>
81. Jambut C. Les antibiotiques. cours de DFGSP3; 2019.
82. Bêta-lactamines (pénicillines - céphalosporines) [Internet]. [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-lactamines-penicillines-cephalosporines>
83. Macrolides - Maladies infectieuses [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/bact%C3%A9riens-et-m%C3%A9dicaments-antibact%C3%A9riens/macrolides>
84. Quinolones [Internet]. [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/quinolones>
85. Aminocyclitolés [Internet]. [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/aminocyclitolés>
86. Sulfamides antibactériens [Internet]. [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/sulfamides-antibacteriens>
87. Glycopeptides [Internet]. [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/glycopeptides>
88. Labtest - Coloration de Gram [Internet]. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <http://www.labtestsonline.fr/tests/coloration-de-gram.html?tab=2>
89. Choix et durées d'antibiothérapie préconisées dans les infections bactériennes courantes [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3278764/fr/choix-et-durees-d-antibiotherapie-preconisees-dans-les-infections-bacteriennes-courantes](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3278764/fr/choix-et-durees-d-antibiotherapie-preconisees-dans-les-infections-bacteriennes-courantes)
90. Sirtin » Pourquoi le savon n'entraîne pas de résistance chez les bactéries ? [Internet]. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.sirtin.fr/2012/04/17/pourquoi-le-savon-entraîne-pas-de-resistance-chez-les-bacteries/>
91. Résumé des caractéristiques du produit - PENICILLINE G PANPHARMA 1 000 000 UI, poudre pour usage parentéral - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60243544&typedoc=R>
92. Résumé des caractéristiques du produit - ORACILLINE 1 000 000 UI, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67151899&typedoc=R>
93. Résumé des caractéristiques du produit - CLOXACILLINE BIOGARAN 500 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63416987&typedoc=R>

94. Résumé des caractéristiques du produit - ISTOPEN 1 g/5 ml, poudre et solvant pour solution injectable (IV) - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69443560&typedoc=R>
95. Résumé des caractéristiques du produit - AMOXICILLINE BGR 1 g, comprimé dispersible - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66511789&typedoc=R>
96. Résumé des caractéristiques du produit - AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE BGR 500 mg/62,5 mg ADULTES, comprimé pelliculé (Rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1) - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66921126&typedoc=R>
97. Résumé des caractéristiques du produit - AMPICILLINE PANPHARMA 2 g, poudre et solution pour préparation injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65378446&typedoc=R>
98. Résumé des caractéristiques du produit - UNACIM INJECTABLE 0,5 g/1 g, poudre pour usage parentéral - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69057530&typedoc=R>
99. Résumé des caractéristiques du produit - NEGABAN 1 g, poudre pour solution injectable/pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62424059&typedoc=R>
100. Résumé des caractéristiques du produit - CLAVENTIN 3 g/200 mg, poudre pour solution injectable (I.V.) - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67951898&typedoc=R>
101. Résumé des caractéristiques du produit - PIPERACILLINE PANPHARMA 1 g, poudre pour solution injectable (I.M., I.V.) - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60251352&typedoc=R>
102. Résumé des caractéristiques du produit - TAZOCILLINE 4 g/0,5 g, poudre pour solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60445784&typedoc=R>
103. Résumé des caractéristiques du produit - SELEXID 200 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60670489&typedoc=R>
104. Résumé des caractéristiques du produit - ALFATIL 250 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60670489&typedoc=R>

- 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61926913&typedoc=R>
105. Résumé des caractéristiques du produit - ALFATIL LP 500 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66470506&typedoc=R>
106. Résumé des caractéristiques du produit - CEFADROXIL BIOGARAN 500 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62069124&typedoc=R>
107. Résumé des caractéristiques du produit - KEFORAL 500 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68446571&typedoc=R>
108. Résumé des caractéristiques du produit - CEFAZOLINE VIATRIS 1 g, poudre pour solution injectable (IM-IV) - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61242331&typedoc=R>
109. Résumé des caractéristiques du produit - ZINNAT 250 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69634836&typedoc=R>
110. Résumé des caractéristiques du produit - ICECA 50 mg, poudre pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69607764&typedoc=R>
111. Résumé des caractéristiques du produit - CEFAMANDOLE FLAVELAB 750 mg, poudre pour solution injectable (IM - IV) - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66119133&typedoc=R>
112. Résumé des caractéristiques du produit - CEFOXITINE PANPHARMA 1 g, poudre pour solution injectable (IV) - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69084488&typedoc=R>
113. Résumé des caractéristiques du produit - OROKEN 200 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67393849&typedoc=R>
114. Résumé des caractéristiques du produit - OROKEN ENFANTS 100 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable en flacon - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66907450&typedoc=R>

115. Résumé des caractéristiques du produit - CEFOTAXIME VIATRIS 1 g, poudre pour solution injectable (IM-IV) - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65053285&typedoc=R>
116. Résumé des caractéristiques du produit - FORTUM 1 g, poudre pour solution injectable (IM, IV) ou pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62481430&typedoc=R>
117. anx\_150378\_fr.pdf [Internet]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210211150378/anx\\_150378\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210211150378/anx_150378_fr.pdf)
118. Résumé des caractéristiques du produit - ORELOX 100 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65528337&typedoc=R>
119. Résumé des caractéristiques du produit - ORELOX ENFANTS ET NOURRISSONS 40 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61923059&typedoc=R>
120. Résumé des caractéristiques du produit - ROCEPHINE 1 g/10 ml, poudre et solvant pour solution injectable (IV) - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68732658&typedoc=R>
121. Résumé des caractéristiques du produit - AXEPIM 0,5 g, poudre pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67461944&typedoc=R>
122. anx\_154745\_fr.pdf [Internet]. [cité 8 oct 2022]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220127154745/anx\\_154745\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220127154745/anx_154745_fr.pdf)
123. anx\_156361\_fr.pdf [Internet]. [cité 8 oct 2022]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220725156361/anx\\_156361\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220725156361/anx_156361_fr.pdf)
124. Fiche info - INVANZ 1 g, poudre pour solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65077051#>
125. Résumé des caractéristiques du produit - TIENAM 500 mg/500 mg, poudre pour solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69552232&typedoc=R>
126. Résumé des caractéristiques du produit - MEROPENEM KABI 1 g, poudre pour solution injectable ou pour perfusion - Base de données publique des médicaments

- [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61226028&typedoc=R>
127. Résumé des caractéristiques du produit - AZACTAM 1 g, poudre et solution pour usage parentéral - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63918096&typedoc=R>
128. Fiche info - CAYSTON 75 mg, poudre et solvant pour solution pour inhalation - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61054849#>
129. Résumé des caractéristiques du produit - AZITHROMYCINE BIOGARAN 250 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62953322&typedoc=R>
130. Résumé des caractéristiques du produit - ZITHROMAX 40 mg/ml ENFANTS, poudre pour suspension buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67287098&typedoc=R>
131. Résumé des caractéristiques du produit - AZYTER 15 mg/g, collyre en solution en récipient unidose - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69326767&typedoc=R>
132. Résumé des caractéristiques du produit - CLARITHROMYCINE BIOGARAN 500 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65441220&typedoc=R>
133. Résumé des caractéristiques du produit - CLARITHROMYCINE VIATRIS 50 mg/ml, granulés pour suspension buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61594165&typedoc=R>
134. Résumé des caractéristiques du produit - ERY NOURRISSONS 125 mg, granulés en sachet - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65371633&typedoc=R>
135. Résumé des caractéristiques du produit - ERY ENFANTS 250 mg, granulés en sachet - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62936337&typedoc=R>
136. Résumé des caractéristiques du produit - ERYTHROCINE 1 g I.V., lyophilisat pour préparation injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64620665&typedoc=R>
137. Résumé des caractéristiques du produit - ERYFLUID, lotion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61054849#>

donnees-

publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61096983&typedoc=R

138. Résumé des caractéristiques du produit - JOSACINE 1000 mg, comprimé dispersible - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60212424&typedoc=R>
139. Résumé des caractéristiques du produit - JOSACINE 250 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66113600&typedoc=R>
140. Résumé des caractéristiques du produit - ROXITHROMYCINE BIOGARAN 150 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61042206&typedoc=R>
141. Résumé des caractéristiques du produit - RULID 50 mg, comprimé sécable pour suspension buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68658161&typedoc=R>
142. Résumé des caractéristiques du produit - ROVAMYCINE 1 500 000 UI, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64212005&typedoc=R>
143. Résumé des caractéristiques du produit - BIRODOGYL, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64483490&typedoc=R>
144. Résumé des caractéristiques du produit - DALACINE 600 mg, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69913330&typedoc=R>
145. Résumé des caractéristiques du produit - CLINDAMYCINE MYLAN 300 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69886424&typedoc=R>
146. Résumé des caractéristiques du produit - ZANEA 10 mg/0,25 mg par g, gel - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66109897&typedoc=R>
147. Résumé des caractéristiques du produit - PYOSTACINE 500 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63728481&typedoc=R>

148. Résumé des caractéristiques du produit - CIPROFLOXACINE BIOGARAN 250 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69093245&typedoc=R>
149. Résumé des caractéristiques du produit - CILOXADEX 3 mg/1 mg par mL, suspension pour instillation auriculaire - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68601502&typedoc=R>
150. Résumé des caractéristiques du produit - CILOXAN 0,3 %, pommade ophtalmique - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69358697&typedoc=R>
151. Résumé des caractéristiques du produit - NORFLOXACINE BIOGARAN 400 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62866052&typedoc=R>
152. Résumé des caractéristiques du produit - CHIBROXINE 0,3 POUR CENT, collyre en solution - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61062600&typedoc=R>
153. Résumé des caractéristiques du produit - OFLOXACINE BIOGARAN 200 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60151697&typedoc=R>
154. Résumé des caractéristiques du produit - EXOCINE 0,3 POUR CENT, collyre - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61784766&typedoc=R>
155. Résumé des caractéristiques du produit - OFLOCET 1,5 mg/0,5 ml, solution auriculaire en récipient unidose - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68399214&typedoc=R>
156. Résumé des caractéristiques du produit - LEVOFLOXACINE BIOGARAN 500 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61684812&typedoc=R>
157. Résumé des caractéristiques du produit - MOXIFLOXACINE BIOGARAN 400 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69147038&typedoc=R>
158. Résumé des caractéristiques du produit - GENTAMICINE PANPHARMA 10 mg, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64477733&typedoc=R>

159. Résumé des caractéristiques du produit - NEBCINE 25 mg, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67923265&typedoc=R>
160. Résumé des caractéristiques du produit - TOBI 300 mg/5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65832685&typedoc=R>
161. Résumé des caractéristiques du produit - TOBREX 0,3 %, collyre en solution - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67299307&typedoc=R>
162. Résumé des caractéristiques du produit - AUREOMYCINE EVANS 3 %, pommade - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61168404&typedoc=R>
163. Résumé des caractéristiques du produit - AUREOMYCINE EVANS 1 POUR CENT, pommade ophtalmique - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65889234&typedoc=R>
164. Résumé des caractéristiques du produit - AURICULARUM, poudre et solvant pour suspension pour instillation auriculaire - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66592652&typedoc=R>
165. Résumé des caractéristiques du produit - STERDEX, pommade ophtalmique en récipient unidose - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69497177&typedoc=R>
166. Résumé des caractéristiques du produit - DOXY 100 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61722191&typedoc=R>
167. Résumé des caractéristiques du produit - TETRALYSAL 150 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60061171&typedoc=R>
168. Résumé des caractéristiques du produit - PHYSIOMYCINE, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65655224&typedoc=R>
169. Résumé des caractéristiques du produit - MYNOCINE 100 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60929447&typedoc=R>

170. Résumé des caractéristiques du produit - PAROCLINE 2 %, gel pour usage dentaire - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66680127&typedoc=R>
171. anx\_151518\_fr.pdf [Internet]. [cité 7 oct 2022]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210510151518/anx\\_151518\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210510151518/anx_151518_fr.pdf)
172. Résumé des caractéristiques du produit - ADIAZINE 500 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66265330&typedoc=R>
173. Résumé des caractéristiques du produit - FLAMMACERIUM, crème stérile - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64748615&typedoc=R>
174. Résumé des caractéristiques du produit - FANSIDAR, comprimé quadrisécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61856062&typedoc=R>
175. Résumé des caractéristiques du produit - BACTRIM 40 mg/mL + 8 mg/mL, suspension buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69464049&typedoc=R>
176. Résumé des caractéristiques du produit - BACTRIM FORTE, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64121235&typedoc=R>
177. Résumé des caractéristiques du produit - SALAZOPYRINE 500 mg, comprimé enrobé gastro-résistant - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67124724&typedoc=R>
178. Résumé des caractéristiques du produit - DELPRIM 300 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66142235&typedoc=R>
179. Résumé des caractéristiques du produit - TARGOCID 200 mg, poudre et solvant pour solution injectable/pour perfusion ou solution buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69006105&typedoc=R>
180. Résumé des caractéristiques du produit - VANCOMYCINE VIATRIS 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion ou pour solution buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69031610&typedoc=R>

181. Résumé des caractéristiques du produit - COLISTIMETHATE SODIQUE PANPHARMA 1.000.000 U.I., poudre pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61836184&typedoc=R>
182. Résumé des caractéristiques du produit - COLISTIMETHATE SODIQUE SANOFI 1 MUI, poudre et solvant pour inhalation par nébuliseur - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65231841&typedoc=R>
183. Résumé des caractéristiques du produit - ANTIBIO SYNALAR, solution pour instillation auriculaire - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60798567&typedoc=R>
184. Résumé des caractéristiques du produit - MAXIDROL, collyre - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61605665&typedoc=R>
185. Résumé des caractéristiques du produit - POLYGYNAX, capsule vaginale - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66085108&typedoc=R>
186. Résumé des caractéristiques du produit - THIOPHENICOL 750 mg, poudre et solvant pour préparation injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63686801&typedoc=R>
187. Résumé des caractéristiques du produit - FLAGYL 500 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61659061&typedoc=R>
188. Résumé des caractéristiques du produit - PYLERA 140 mg/125 mg/125 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63941426&typedoc=R>
189. Résumé des caractéristiques du produit - FLAGYL 500 mg, ovule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62708127&typedoc=R>
190. Résumé des caractéristiques du produit - ROZEX 0,75 %, crème - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67763113&typedoc=R>
191. Résumé des caractéristiques du produit - SECNOL 2 g, granulés en sachet-dose - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur:

<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63820798&typedoc=R>

192. Résumé des caractéristiques du produit - FASIGYNE 500 mg, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66090799&typedoc=R>
193. Résumé des caractéristiques du produit - FURADANTINE 50 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62013296&typedoc=R>
194. Résumé des caractéristiques du produit - ZYVOXID 600 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68311278&typedoc=R>
195. [anx\\_154881\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220204154881/anx_154881_fr.pdf) [Internet]. [cité 7 oct 2022]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220204154881/anx\\_154881\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220204154881/anx_154881_fr.pdf)
196. Résumé des caractéristiques du produit - FUCIDINE ENFANTS 250 mg/5 ml, suspension buvable en flacon - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61051721&typedoc=R>
197. Résumé des caractéristiques du produit - FUCIDINE 2 POUR CENT, crème - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60330586&typedoc=R>
198. Résumé des caractéristiques du produit - FUCITHALMIC 1 POUR CENT, gel ophtalmique - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69088419&typedoc=R>
199. Résumé des caractéristiques du produit - DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61183947&typedoc=R>
200. Résumé des caractéristiques du produit - FOMICYT 2 g I.V., poudre pour solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62832018&typedoc=R>
201. Résumé des caractéristiques du produit - FOSFOMYCINE BIOGARAN 3 g, granulés pour solution buvable en sachet - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66806921&typedoc=R>
202. Résumé des caractéristiques du produit - MUPIDERM 2 %, pommade - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur:

<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69265691&typedoc=R>

203. Résumé des caractéristiques du produit - BACTROBAN 2 %, pommade nasale - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66325311&typedoc=R>
204. Résumé des caractéristiques du produit - MYAMBUTOL 400 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69861990&typedoc=R>
205. Résumé des caractéristiques du produit - RIMIFON 150 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69568222&typedoc=R>
206. Résumé des caractéristiques du produit - RIFADINE 300 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67876901&typedoc=R>
207. Résumé des caractéristiques du produit - PIRILENE 500 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66454982&typedoc=R>
208. Résumé des caractéristiques du produit - RIFINAH 300 mg/150 mg, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63898512&typedoc=R>
209. Résumé des caractéristiques du produit - RIFATER, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64208131&typedoc=R>
210. Uehlinger DE. Insuffisance rénale médicamenteuse dans la pratique clinique quotidienne. 2018 1832. 8 août 2018;18(32):628-35.
211. Antibiotiques : outils de Bon usage [Internet]. OMEDIT. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/bon-usage-des-produits-de-sante/medicaments/antibiotiques/antibiotiques-outils-de-bon-usage/>

## Annexes

---

Annexe 1. Néphropathies induites par les médicaments .....	113
Annexe 2. Recommandations du bon Usage des antibiotiques en France. ....	115
Annexe 3. Adaptation de posologie de ZAVICEFTA® chez l'insuffisant rénal.....	119
Annexe 4. Adaptation de posologie des antibiotiques chez l'insuffisant rénal en ville .....	120

## Annexe 1. Néphropathies induites par les médicaments (210).

Classe thérapeutiques	Médicaments	Atteintes rénales
Analgésiques Anti-inflammatoires	Paracétamol acide acétylsalicylique	Néphrite interstitielle chronique
	Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Altération de l'hémodynamique glomérulaire Néphrite interstitielle aiguë/chronique Glomérulonéphrite
Antibiotiques	Aminoglycosides	Toxicité des cellules tubulaires
	Bêtalactamines (pénicilline, céphalosporine)	Néphrite interstitielle aiguë Toxicité tubulaire Glomérulonéphrite (ampicilline, pénicilline)
	Quinolones	Néphrite interstitielle aiguë Néphropathie cristalline (ciprofloxacine)
	Macrolides Rifampicine Sulfonamides Tétracyclines Vancomycine	Néphrite interstitielle aiguë
Antidépresseurs	Amitriptyline, doxépine, fluoxétine	Rhabdomyolyse
	Lithium	Néphrite interstitielle chronique Diabète insipide rénal
Antihistaminiques	Diphénhydramine Doxylamine	Rhabdomyolyse
Antihypertenseurs	IEC, ARAII	Altération de l'hémodynamique glomérulaire
Antipaludéens	Quinine	Microangiopathie thrombotique
Antimycosiques	Amphotéricine B	Toxicité tubulaire Altération de l'hémodynamique glomérulaire
Benzodiazépines	Benzodiazépines	Rhabdomyolyse
Bisphosphonates	Acide pamidronique	Glomérulonéphrite
	Acide zolédronique	Toxicité tubulaire
Chimiothérapie	Ciclosporine, Tacrolimus	Modification de l'hémodynamique glomérulaire Néphrite interstitielle chronique Microangiopathie thrombotique
	Carmustine Sémustine	Néphrite interstitielle chronique
	Cisplatine	Néphrite interstitielle chronique

		Toxicité tubulaire
	Gemcitabine	Microangiopathie thrombotique
	Interféron-alpha	Glomérulonéphrite Microangiopathie thrombotique
	Méthotrexate	Néphropathie cristalline
	Mitomycine-C	Microangiopathie thrombotique
<b>Diurétiques</b>	Diurétiques de l'anse et thiazidiques	Altération de l'hémodynamique glomérulaire Néphrite interstitielle aiguë
	Triamtèrene	Néphropathie cristalline
<b>Produits de contraste</b>	Produits de contraste iodés	Toxicité tubulaire
<b>Inhibiteurs de la pompe à protons</b>	Lansoprazole Oméprazole Pantoprazole Esomeprazole	Néphrite interstitielle aiguë
<b>Psychotropes</b>	Halopéridol	Rhabdomyolyse
	Phénytoïne	Néphrite interstitielle aiguë
<b>Hypolipémiantes</b>	Statines (Fibrates moins)	Rhabdomyolyse
<b>Clopidogrel</b>	Clopidogrel	Microangiopathie thrombotique
<b>Hypo-uricémiants</b>	Allopurinol	Néphrite interstitielle aiguë
<b>Antiviraux</b>	Aciclovir	Néphrite interstitielle aiguë Néphropathie cristalline
	Foscarnet	Néphropathie cristalline Toxicité tubulaire
	Ganciclovir	Néphropathie cristalline
	Adéfovir Cidofovir Ténofovir	Toxicité tubulaire
	Indinavir	Néphrite interstitielle aiguë Néphropathie cristalline

## Annexe 2. Recommandations du bon Usage des antibiotiques en France (89).

### RECOMMANDER LES BONNES PRATIQUES

## SYNTHÈSE

# Choix et durées d'antibiothérapie préconisées dans les infections bactériennes courantes

Validée par le Collège le 15 juillet 2021

**La réduction de la durée de traitement antibiotique pour les pathologies bactériennes courantes représente une des stratégies pour lutter contre les résistances bactériennes.**

Cette fiche de synthèse mentionne l'antibiothérapie de première intention et sa durée préconisée dans 19 infections bactériennes courantes de ville.

- Infections urinaires de la femme
- Infections ORL de l'enfant et de l'adulte
- Infections bactériennes cutanées
- Infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte
- Diverticulite aiguë sigmoïdienne non compliquée
- Urétrites et cervicites non compliquées

Pour des informations détaillées et complètes, des fiches distinctes par infection bactérienne sont disponibles sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

## Infections urinaires de la femme

<b>Cystite aiguë simple</b> (aucun facteur de risque de complication)	
fosfomycine-trométamol	<b>Prise unique</b>
<b>Cystite aiguë à risque de complications</b> (au moins 1 facteur de risque)	
<b>Traitement probabiliste</b> (adaptation secondaire systématique à l'antibiogramme) nitrofurantoïne <sup>1</sup>	<b>7 jours</b>
<b>Traitement adapté à l'antibiogramme</b> amoxicilline	<b>7 jours</b>
<b>Cystite aiguë récidivante</b> (au moins 4 épisodes pendant une période de 12 mois)	
<b>Le traitement curatif d'un épisode de cystite récidivante est celui d'une cystite</b>	
<b>Antibioprophylaxie si au moins 1 épisode par mois</b> fosfomycine-trométamol	<b>Prise unique :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• tous les 7 jours au maximum</li><li>• dans les 2 heures avant ou après le rapport sexuel si cystites post-coïtales</li></ul>
OU triméthoprime	<ul style="list-style-type: none"><li>• 150 mg par jour (1 fois par jour maximum, au coucher)</li><li>• dans les 2 heures avant ou après le rapport sexuel si cystites post-coïtales</li></ul>
<b>Colonisation urinaire de la femme enceinte</b>	
<b>Pas de traitement probabiliste, traitement d'emblée adapté à l'antibiogramme</b> amoxicilline	<b>7 jours</b>
<b>Cystite aiguë de la femme enceinte</b>	
<b>Traitement probabiliste</b> fosfomycine-trométamol	<b>Prise unique</b>
<b>En cas d'échec ou de résistance</b> amoxicilline	<b>7 jours</b>

1. Nitrofurantoïne : contre-indication en cas d'insuffisance rénale avec un débit de filtration glomérulaire < 45 ml/min ou de traitements itératifs

<b>Pyélonéphrite aiguë simple</b> (aucun facteur de risque de complication)	
<b>Traitement probabiliste en attendant l'antibiogramme</b> En l'absence de traitement par quinolone dans les 6 mois : ciprofloxacine ou lévofloxacine	Jusqu'au résultat de l'antibiogramme
<b>Traitement de relais</b> amoxicilline (à utiliser prioritairement sur souche sensible) Sinon désescalade pour la molécule active avec le spectre le plus étroit	10 jours
<b>Pyélonéphrite aiguë à risque de complications</b> (sans signe de gravité)	
<b>Traitements antibiotiques, probabilistes ou de relais</b> : ce sont ceux de la PNA simple, sans signe de gravité	10 jours

## Infections ORL de l'adulte

<b>Otite moyenne aiguë purulente</b>	
amoxicilline	5 jours
<b>Sinusite maxillaire aiguë purulente</b> (suspicion d'infection bactérienne)	
amoxicilline	7 jours
<b>Sinusite maxillaire unilatérale associée à une infection dentaire</b>	
amoxicilline-acide clavulanique	7 jours
<b>Sinusite frontale, éthmoïdale, sphénoïdale</b>	
<b>Avis ORL sans retarder la mise en place du traitement antibiotique</b> amoxicilline-acide clavulanique	7 jours
<b>Sinusite grave, à risque de complications</b>	
<b>Hospitalisation en urgence pour un avis spécialisé</b>	-
<b>Rhinopharyngite aiguë</b>	
Pas d'antibiotique	-
<b>Angine aiguë</b>	
<b>Score de Mac Isaac &lt; 2 ou score de Mac Isaac ≥ 2 et test de diagnostic rapide négatif</b> Pas d'antibiotique	-
<b>Score de Mac Isaac ≥ 2 et test de diagnostic rapide positif</b> amoxicilline	6 jours

## Infections ORL de l'enfant

<b>Otite moyenne aiguë (OMA) congestive ou séro-muqueuse</b>	
Pas d'antibiotique	-
<b>OMA purulente : enfant &lt; 3 mois</b>	
<b>Avis spécialisé</b> : service hospitalier de pédiatrie générale	-
<b>OMA purulente : enfant de 3 mois à 2 ans</b>	
amoxicilline	10 jours
<b>OMA purulente : enfant &gt; 2 ans avec symptômes modérés</b>	
Pas d'antibiotique en 1 <sup>re</sup> intention	Réévaluation à 48/72h
<b>OMA purulente : enfant &gt; 2 ans avec symptômes importants</b>	
amoxicilline	5 jours
<b>si otorrhée ou otite récidivante</b> : amoxicilline	10 jours
<b>Sinusite maxillaire non liée à une origine dentaire ou frontale aiguë</b>	
amoxicilline	10 jours
<b>Sinusite maxillaire aiguë d'origine dentaire</b>	
amoxicilline-acide clavulanique	10 jours

...

<b>Sinusite sphénoïdale, ethmoïdale ou frontale compliquée</b>	
Avis spécialisé : ORL ou pédiatrie en urgence	-
<b>Rhinopharyngite aiguë</b>	
Pas d'antibiotique	-
<b>Angine aiguë</b>	
Enfant < 3 ans et enfant ≥ 3 ans et test de diagnostic rapide négatif	-
Pas d'antibiotique	-
Enfant ≥ 3 ans et test de diagnostic rapide positif	6 jours
amoxicilline	

## Infections bactériennes cutanées

<b>Dermohypodermites bactériennes non nécrosantes (DHBNN) chez l'adulte</b>	
<b>DHBNN non compliquée</b> amoxicilline	7 jours. Ne pas prolonger l'antibiothérapie
<b>Plaie par morsure animale</b> amoxicilline-acide clavulanique	7 jours
<b>Prévention des récurrences</b> Antibioprophylaxie : benzyl-pénicilline G retard 2,4 MUI IM	Toutes les 2 à 4 semaines
<b>Dermohypodermites bactériennes non nécrosantes (DHBNN) chez l'enfant</b>	
<b>Pas d'antibiothérapie locale</b> amoxicilline-acide clavulanique	7 jours
<b>Abcès cutanés</b>	
<b>Traitement chirurgical</b> Incision/drainage chirurgical	-
<b>Traitement médical</b> clindamycine ou pristinamycine	5 jours
<b>Furonculose</b>	
<b>Traitement de la poussée</b> clindamycine ou pristinamycine	7 jours
<b>Décolonisation des gîtes</b> mupirocine en application nasale	7 jours
<b>Furoncle isolé et non compliqué chez l'adulte et chez l'enfant</b>	
Ne pas traiter par antibiothérapie locale ou générale	-
<b>Furoncle compliqué ou à risque de complications</b>	
<b>Adulte</b> clindamycine ou pristinamycine	5 jours
<b>Enfant</b> amoxicilline-acide clavulanique	5 jours
<b>Impétigos localisés ou peu étendus</b>	
Pas d'antibiothérapie par voie générale Antibiothérapie locale : mupirocine	5 jours
<b>Formes graves d'impétigo (rares)</b>	
<b>Antibiothérapie par voie générale recommandée</b> → À réévaluer selon résultats des prélèvements bactériologiques. <b>Ne pas associer d'antibiothérapie locale</b>	
<b>Adulte</b> pristinamycine <i>per os</i>	7 jours
<b>Enfant</b> amoxicilline-acide clavulanique	7 jours

## Infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte

<b>1. Traitement probabiliste de 1<sup>re</sup> intention</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• IPP</li> <li>• amoxicilline</li> <li>• clarithromycine</li> <li>• métronidazole</li> </ul>		14 jours
<b>Ou en cas de prise antérieure de macrolides ou allergie à l'amoxicilline</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oméprazole</li> <li>• Pylera® (sous-citrate de bismuth + métronidazole + tétracycline)</li> </ul>		10 jours
<b>2. Traitement guidé : souche sensible à la clarithromycine</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• IPP</li> <li>• amoxicilline</li> <li>• clarithromycine</li> </ul>		10 jours
<b>3. Traitement guidé : souche résistante à la clarithromycine</b>		
<b>Souche sensible à la lévofloxacine</b>		<b>Souche résistante à la lévofloxacine</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• IPP</li> <li>• amoxicilline</li> <li>• lévofloxacine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• oméprazole</li> <li>• Pylera® (sous-citrate de bismuth + métronidazole + tétracycline)</li> </ul>	10 jours

## Diverticulite aiguë sigmoïdienne non compliquée

<b>Traitement sans antibiotique</b>		
<b>En l'absence de signes de gravité</b> Traitement symptomatique sans antibiotique recommandé		-
<b>Antibiothérapie par voie orale</b>		
<b>En cas de non-réponse au traitement symptomatique</b> amoxicilline-acide clavulanique		7 jours
<b>En cas d'allergie</b> ciprofloxacine ou lévofloxacine		7 jours

## Urétrites et cervicites non compliquées

<b>Traitement antibiotique probabiliste associant</b>			
<b>Traitement antigonococcique</b>		<b>Traitement anti-<i>Chlamydiae</i></b>	
ceftriaxone	Une seule injection	doxycycline ou azithromycine	7 jours Dose unique

Ce document présente les points essentiels de la publication :  
**Choix et durées d'antibiothérapie préconisées dans les infections bactériennes courantes - Juillet 2021**

Toutes nos publications sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

**Annexe 3. Adaptation de posologie de ZAVICEFTA® chez l'insuffisant rénal (117).**

<b>Groupe d'âges</b>	<b>Clairance rénale estimée (mL/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	<b>Posologie</b>
<b>Adultes</b>	31-50	1g/0,25g toutes les 8h
	16-30	0,75g/0,1875g toutes les 12h
	6-15	0,75g/0,1875g toutes les 24h
	<6, et hémodialyse	0,75g/0,1875g toutes les 48h
<b>Enfants de 2 ans à 18ans</b>	31-50	25mg/6,25mg/kg jusqu'à maximum 1g/0,5g toutes les 8h
	16-30	18,75mg/4,75mg/kg jusqu'à maximum 0,75g/0,1875g toutes les 12h
	6-15	18,75mg/4,75mg/kg jusqu'à maximum 0,75g/0,1875g toutes les 24h
	<6, et hémodialyse	18,75mg/4,75mg/kg (max 0,75g/0,1875g) toutes les 48h
<b>Enfants de 6mois à 2ans</b>	31-50	25mg/6,25mg/kg toutes les 8h
	16-30	18,75mg/4,75mg/kg toutes les 12h
<b>Enfants de 3 à 6 mois</b>	31-50	20mg/5mg/kg toutes les 8h
	16-30	15mg/3,75mg/kg toutes les 12h

## Annexe 4. Adaptation de posologie des antibiotiques chez l'insuffisant rénal en ville (211).

# omedit PAYS DE LA LOIRE ANTIBIOTIQUES ET INSUFFISANCE RENALE

DFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Adulte normorénale	IRC légère 89 → 60	IRC modérée 59 → 45	IRC modérée 44 → 30	IRC sévère 29 → 15	IRC terminale < 15
<b>Pénicillines (+inhibiteurs bêta lactamases)</b>						
Amoxicilline PO	1 g/8h				DC de 1 g puis 500 mg/8h	DC de 1 g puis 750 mg/24h
	1 g/12h				DC de 1 g puis 500 mg/12h	DC de 1 g puis 500 mg/24h
	2 g/8h				3 g/24h	1,5 g/24h
Amoxicilline IV	100 mg/kg/24h				50 mg/kg/24h	25 mg/kg/24h
	200 mg/kg/24h				100 mg/kg/24h	50 mg/kg/24h
Amoxicilline + Acide Clavulanique	1 g/8h				DC de 1 g puis 500 mg/8h	DC de 1 g puis 750 mg/24h
	2 g/8h				3 g/24h	1,5 g/24h
	<i>exprimé en g d'amoxicilline ; acide clavulanique max 200 mg/inj et 1200 mg/24h</i>					
Cloxacilline PO	50 mg/kg/24h (sans dépasser 4 g/24h)				Pas de données	
Oxacilline IV	100 à 200 mg/kg/24h					
Phénoxy- méthylpénicilline	1 MUI/8h					Pas de données
Pivmecillinam	400 mg/8 à 12h				DC de 400 mg puis 200 mg/8 à 12h	DC de 400 mg puis 200 mg/24h
<b>Céphalosporines</b>						
Céfador	250 mg LI toutes les 8h ou 375 mg LP toutes les 12h Poso max : 1500 mg/24h				250 à 500 mg/12h	250 à 500 mg/24h
Céfixime	200 mg/12h					200 mg/24h
Cefpodoxime	100 à 200 mg/12h	100 à 200 mg/12 à 24h			100 à 200 mg/24h	
Ceftriaxone	Infection modérée : 1 à 2 g/24h. Infection sévère : 2 à 4 g/24h (infection méningée : 75 à 100 mg/kg/24h, pas de données chez l'insuffisant rénal)					
Cefuroxime PO	250 à 500 mg/12h				250 à 500 mg/24h	250 à 500 mg/48h
<b>Fluoroquinolones</b>						
Ciprofloxacine PO	500 ou 750 mg/8 à 12h	500 ou 750 mg/12 à 24h			500 à 750 mg/24h	
Levofloxacine	500 mg/12 à 24h	DC de 500 mg puis 250 mg/12 à 24h			DC de 500 mg puis 250 mg/24 à 48h	DC de 500 mg puis 125 à 250 mg/48h
Moxifloxacine	400 mg/24h					
Norfloxacine	400 mg/12 à 24h				400 mg/24h	
Ofloxacine	200 mg/12h		200 mg/24h			200 mg/48h
	400 mg/12h		400 mg/24h			200 mg/24h ou 400 mg/48h
	200 mg/8h		100 mg/8h			150 mg/24h
<b>Macrolides, lincosamides, streptogramines</b>						
Azithromycine	Selon indication : 1 g en prise unique ou 500 mg à J1 puis 250 ou 500 mg/24h					
Clarithromycine	500 mg/24h				250 mg/24h	
	500 mg/12h				500 mg/24h	
	1000 mg/12h				1000 mg/24h	
Clindamycine	600 mg/6 à 8h					
Erythromycine	1 g/8 à 12h					500 à 750 mg /8 à 12h
Josamycine	500 à 1000 mg/12h					
Pristinamycine	1 g/8h (max 4 g/24h)	Pas de données				
Roxithromycine	150 mg/12h					150 mg/24h
Spiramycine	PO : 3 MUI/8 à 12h					
<b>Tétracyclines</b>						
Doxycycline	Patient > 60 kg : 200 mg/24h					
	Patient < 60 kg : DC de 200 mg puis 100 mg/24h					

DFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Adulte normorénale	IRC légère 89 → 60	IRC modérée 59 → 45	IRC modérée 44 → 30	IRC sévère 29 → 15	IRC terminale < 15
<b>Sulfamides</b>						
Cotrimoxazole	80-100 mg/kg/24h				40-50 mg/kg/24h	20-25 mg/kg/24h
	400/80 mg/24h ou 800/160 mg 3 fois par semaine				400/80 mg/48h	400/80 mg/96h ou 2 fois/semaine
	800/160 mg/8 à 12h				800/160 mg/24h	800/160 mg/48h
<i>Exprimé en g de Sulfaméthoxazole</i>						
Sulfadiazine	Préventif : 2 g/24h Curatif : 4 à 6 g/24h	Pas de données				
<b>Phénicolés</b>						
Thiamphénicol	500 à 1000 mg/8h		500 mg/12h		500 mg/24h	500 mg/48h
<b>Autres</b>						
Acide Fusidique	500 mg/8 à 12h					
Nitrofurantoïne	100 mg/8h	Déconseillé			Contre-indiqué	
<b>Antituberculeux</b>						
Ethambutol	15 à 20 mg/kg/24h				15 à 20 mg/kg/48h	
Isoniazide	3 à 5 mg/kg/24h				Max 200 mg/24h	
Pyrazinamide	30 mg/kg/24h				30 mg/kg/48h	
Rifampicine	8 à 12 mg/kg/24h					
	20 à 30 mg/kg/24h					

Ce tableau des adaptations posologiques à la fonction rénale des principaux antibiotiques disponibles en ville (chez l'adulte) reprend les données du site <http://sitegpr.com/fr/> au 15/06/2021, dont les indications, voies d'administration et posologies usuelles ont été revues et validées dans le cadre d'un travail conjoint SPILF-SiteGPR en 2016 - 2017. Ce document a pour objectif de regrouper toutes les informations sur un support visuel imprimable. Nous vous recommandons de consulter le site GPR pour obtenir plus d'informations et les dernières mises à jour.

**Abréviations :**

DC : dose de charge

LI : libération immédiate

DFG : débit de filtration glomérulaire

LP : libération prolongée

La version pour l'adaptation de posologie des antibiotiques chez l'insuffisant rénal en milieu hospitalier est également disponible (211).

## Serment De Galien

---

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

## Adaptation de posologie des antibiotiques chez l'insuffisant rénal chronique

---

En 2019, 91 875 patients sont traités pour une insuffisance rénale chronique terminale. Or 5 à 10 % de la population serait atteint de maladie rénale chronique. En effet, le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique est souvent tardif, car les symptômes cliniques n'apparaissent que lorsque 75 % de la fonction rénale est détruite. Les antibiotiques sont une des classes les plus prescrites dans la pratique quotidienne. La posologie des antibiotiques doit être suffisante pour éliminer toutes les bactéries et éviter les résistances. Néanmoins, elle ne doit pas être toxique pour le patient, en particulier chez l'insuffisant rénal chronique. Les antibiotiques peuvent être néphrotoxiques. De plus, la pharmacocinétique des médicaments est modifiée chez l'insuffisant rénal chronique. Il est donc important de pouvoir au mieux adapter la posologie des antibiotiques pour ces patients. La posologie des antibiotiques est souvent divisée par 2 chez l'insuffisant rénal chronique, mais pas toujours. Certains antibiotiques comme les macrolides (sauf la clarithromycine) ne nécessitent pas d'adaptation de posologie. Alors que la posologie des aminosides doit être adaptée en fonction de leur taux résiduel dans le sang. La posologie des antibiotiques chez l'insuffisant rénal chronique ne doit pas être ni sur-dosée, ni sous-dosée par peur du surdosage.

---

Mots-clés : adaptation de posologie, antibiotiques, maladie rénale chronique, néphrotoxicité médicamenteuse

### Dosage adjustment of antibiotics in chronic kidney disease

---

In 2019, 91,875 patients are being treated for chronic renal failure. However, 5 to 10% of the population is thought to suffer from chronic kidney disease. Indeed, the diagnosis of chronic kidney disease is often delayed, as clinical symptoms only appear when 75% of the renal function has been destroyed. Antibiotics are one of the most prescribed classes in daily practice. The dosage of antibiotics must be sufficient to eliminate all bacteria and avoid resistance. However, it shouldn't be toxic to the patient, especially in chronic kidney disease. Antibiotics can be nephrotoxic. In addition, the pharmacokinetics of drugs are altered in patients with chronic kidney disease. It is therefore important to be able to adapt the dosage of antibiotics for these patients. The dosage of antibiotics is often divided by 2 in chronic kidney disease, but not always. Some antibiotics such as macrolides (except clarithromycin) do not require dosage adjustment. However, the dosage of aminoglycosides must be adapted according to their residual level in the blood. Antibiotic dosing in chronic renal failure shouldn't be over- or under-dosed for fear of overdosing.

---

Keywords : dosage adjustment, antibiotics, chronic renal disease, drug nephrotoxicity

