



HAL
open science

Adaptation posologique de médicaments prescrits en odontologie chez l'insuffisant rénal et l'insuffisant hépatique

Jonathan Levy

► **To cite this version:**

Jonathan Levy. Adaptation posologique de médicaments prescrits en odontologie chez l'insuffisant rénal et l'insuffisant hépatique. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00909618

HAL Id: dumas-00909618

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00909618>

Submitted on 9 Dec 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS
UFR D'ODONTOLOGIE
24 avenue des Diabes Bleus
06357 Nice cedex 04

**ADAPTATION POSOLOGIQUE DE MEDICAMENTS PRESCRITS EN
ODONTOLOGIE CHEZ L'INSUFFISANT RENAL ET L'INSUFFISANT HEPATIQUE**

Année 2013

Thèse n°42.57.13.14

THESE

Présentée et publiquement soutenue devant la faculté dentaire de
l'Université de Nice Sophia-Antipolis le mardi 09 juillet 2013

Par

Monsieur Jonathan LEVY

Né le 29 mai 1986 à St Rémy en Bresse (Saône-et-Loire)

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE
(Diplôme d'Etat)

Examineurs de la thèse :

Président du jury : Monsieur le Professeur Patrick MAHLER

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Yordan BENHAMOU

Assesseur : Monsieur le Docteur René LE ROY

Assesseur : Madame le Docteur Claire LASSAUZAY

CORPS ENSEIGNANT

* : Responsable

56ème section : DEVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PREVENTION

Sous-section 01 : ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE

Professeur des Universités : Mme MULLER-BOLLA Michèle
Maître de Conférences des Universités : Mme JOSEPH Clara *
Assistante Hospitalier Universitaire : Mme CALLEJAS Gabrièle

Sous-section 02 : ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

Professeur des Universités : Mme MANIERE-EZVAN Armelle *
Maître de Conférences des Universités : M. FAVOT Pierre
Assistant Hospitalier Universitaire : Mlle TABET Caroline
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme AUBRON Ngoc-Mai

Sous-section 03 : PREVENTION, EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE, ODONTOLOGIE LEGALE

Professeur des Universités : Mme LUPI-PEGURIER Laurence *
Assistant Hospitalier Universitaire : Mlle CUCCHI Céline

57ème section : SCIENCES BIOLOGIQUES, MEDECINE ET CHIRURGIE BUCCALES

Sous-section 01 : PARODONTOLOGIE

Maître de conférences des Universités : M. CHARBIT Yves *
Maître de conférences des Universités : Mme VINCENT-BUGNAS Sèverine
Assistant Hospitalier Universitaire : M. SURMENIAN Jérôme
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme LAMURE Julie

Sous-section 02 : CHIRURGIE BUCCALE, PATHOLOGIE ET THERAPEUTIQUE, ANESTHESIE ET REANIMATION

Maître de conférences des Universités : M. COCHAIS Patrice *
Maître de conférences des Universités : M. HARNET Jean-Claude
Assistant Hospitalier Universitaire : M. BENHAMOU Yordan

Sous-section 03 : SCIENCES BIOLOGIQUES (Biochimie, Immunologie, Histologie, Embryologie, Génétique, Anatomie pathologique, Bactériologie, Pharmacologie)

Professeur des Universités : Mme PRECHEUR Isabelle
Maître de conférences des Universités : Mme RAYBAUD Hélène*
Maître de conférences des Universités : Mme VOHA Christine

CORPS ENSEIGNANT

* : Responsable

58ème section : SCIENCES PHYSIQUES ET PHYSIOLOGIE ENDODONTIQUES ET PROTHETIQUE

Sous-section 01 : ODONTOLOGIE CONSERVATRICE, ENDODONTIE

Professeur des Universités : Mlle BERTRAND Marie-France *

Professeur des Universités : M. ROCCA Jean-Paul

Maître de conférences des Universités : Mme BRULAT-BOUCHARD Nathalie

Maître de conférences des Universités : M. MEDIONI Etienne

Assistant Hospitalier Universitaire : M. CEINOS Romain

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme DESCHODT-TOQUE Delphine

Assistant Hospitalier Universitaire : M. SIONNEAU Rémi

Sous-section 02 : PROTHESES (Conjointe, Adjointe Partielle, Complète, Maxillo-Faciale)

Maître de conférences des Universités : M. ALLARD Yves

Maître de conférences des Universités : Mme LASSAUZAY Claire*

Maître de conférences des Universités : M. LAPLANCHE Olivier

Maître de conférences des Universités : Mme POUYSSEGUR Valérie

Assistant hospitalier Universitaire : Mme ASSAYAG Martine

Assistant hospitalier Universitaire : M. CASAGRANDE Nicolas

Assistant hospitalier Universitaire : M. CHOWANSKI Mickaël

Assistant hospitalier Universitaire : Mme DURELLE-LAUPIE Shanti

Sous-section 03 : SCIENCES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES, OCCLUSODONTIQUES, BIOMATERIAUX, BIOPHYSIQUE, RADIOLOGIE

Professeur des Universités : M. BOLLA Marc

Professeur des Universités : M. MAHLER Patrick

Maître de conférences des Universités : M. LEFORESTIER Eric *

Assistant hospitalier Universitaire : Mme CANCEL Bénédicte

Assistant hospitalier Universitaire : Mlle EHRMANN Elodie

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

M. MAHLER Patrick
Docteur en chirurgie-dentaire
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Sous-section Sciences Anatomiques
Chef de service d'Odontologie du C.H.U. St Roch de Nice

Je vous remercie de présider ce jury de thèse. Je sais que nous n'avons que peu travaillé ensemble et cela renforce l'image d'attachement et de respect que vous avez envers le monde étudiant et que vous symbolisez par votre implication auprès de ceux qui viennent vers vous comme
pour moi ce soir.

Je vous remercie encore pour votre confiance et votre présence qui m'honore.

M. BENHAMOU Yordan
Docteur en chirurgie-dentaire
Assistant Hospitalo-Universitaire, Praticien Hospitalier
Sous-section Chirurgie buccale, pathologie et thérapeutique, anesthésie et réanimation

Cher Yordan, ce travail a été une vraie aventure comme on me l'avait dit.... Je suis venu vers toi et tu n'as pas hésité à accepter de diriger ma thèse. Cette aventure a mis un peu de temps à se dessiner mais grâce à ta confiance et merci pour cette CONFIANCE on a démarré. Cette fin de travail a été épique, mais sans ce soucis du détail et de vouloir apporter quelque chose de concret que tu as motivé je n'aurais peut-être pas eu l'envie d'aller loin et de fourrer mon nez dans des domaines qui ne me paraissaient pas évident Alors merci d'avoir été un ami qui m'a fait confiance, un directeur dont l'exigence aspire à l'excellence.

Mme LASSAUZAY Claire
Docteur en chirurgie-dentaire
Maître de conférences, Praticien Hospitalier
Sous-section Prothèses
Responsable de la sous-section Prothèses

Vous avez marqué mes études en D3 et T1 par votre implication dans les traitements, votre aide jusqu'au laboratoire, vos techniques et astuces ainsi que par vos conseils et renseignements n'hésitant pas à appeler Clermont pour moi et ma petite amie.
Je suis heureux que vous ayez accepté avec tant spontanéité et de sincérité ma demande pour siéger dans ce jury.

M. LE ROY René
Docteur en chirurgie-dentaire
Spécialiste en Chirurgie Orale
Praticien Hospitalier

Alors là c'est un peu compliqué...
J'ai vraiment découvert la chirurgie avec vous. A ma demande vous avez répondu positivement, j'ai regardé pendant des semaines, puis tout est allé très vite. La chirurgie à vos côté est quelque chose d'exceptionnel, d'excitant, c'est un challenge permanent, celui de la reconnaissance d'un chirurgien et homme d'exception qui sait donner en clinique et recevoir jusqu'à sa maison. Vous êtes quelqu'un d'entier qui n'hésite pas à me corriger 50fois pour ma tenue de ciseaux, de me congratuler quand je le mérite et de vouloir partager. C'est ce partage que je veux saluer ce soir, vous avoir dans mon jury était l'évidence même. C'est un honneur, et je veux que tout le monde sache ce que vous avez pu m'apporter : la connaissance, la reconnaissance et la confiance. Merci....

TO MY PEOPLE

Je t'aime mon amour...

U know how i can only express myself in english when i'm drowned with emotions.

U where there from the bottom, now we here ☺. Ca été long, et tu as toujours été là . De mes fameuses courses d'amphi pour positionnement tactique avec mon gros sac à dos, en passant par mes moments de doutes, mes redoublements, jusqu'à ce soir, tu as toujours été là, tu m'as soutenue mais tu t'es surtout toujours comportée comme une femme exceptionnelle de part ce que tu dis et pense de moi au quotidien, tu es mon image et sans toi je n'aurais pas réussi à accomplir ce que j'ai pu accomplir à la fac comme dans ma vie privée, je suis ta réussite. Tu as été là pour moi, pour ma famille, ton implication et ton amour à la maison, ta nouillerie, tu es tout pour moi, tu m'as façonné et ce soir tu es la personne avec laquelle je veux partager notre réussite.

A Ma Mère...

Qui m'a tant donné, tu es un exemple de réussite, tu donnes tellement, tellement plus que je ne suis capable de recevoir. HEY EVERYONE MY MOM IS AWESOME ! Je suis fier d'être ton fils, fier d'avoir cette famille que tu m'as donnée et fier de ta force, de notre amour pudique et qu'on s'en sorte enfin tous ensemble en famille après avoir souffert en famille.

A Mon Père...

Un papa qui m'a pris dans ses bras, qui m'a tenue la main sur la route vers Paris, sur les cours de tennis et de ping, qui a toujours voulu que son aîné réussisse à aller loin et me faire confiance me guidant sur mon chemin. Je suis heureux de t'avoir papa avec moi, à qui je dois une GRANDE PARTIE de mon caractère et dat need to spread love.

A mon Frère Toinou...

Là aussi c'est dur de dire en quelques lignes l'amour que j'ai pour toi. La force et l'unité que nous formons est invincible, tu me manques tellement ici, ca a été un moment difficile car tu as toujours été mon partenaire et mon pote. My brother next door qui est d'un soutien immense pour moi. Merci pour tout, pendant ces années fac et avant. Je t'aime Toinou.

A Hanna ma sœur, Simon et Aaron mes frères....

En ce moment important je pense évidemment à vous qui à l'image de Papa et Caro, êtes des bébés d'amour! Si vous saviez à quel point je suis heureux de vous voir et de vous menacer avec mes jets et envie de vous manger. J'ai hâte de vous voir grandir et de vous tenir la main ... Je serais toujours là pour vous trois et je vous aime ma sœur, mes frères.

A Caro...

Tu m'as vu grandir de mon adolescence à ma vie adulte et moi je t'ai vu me soutenir, m'encourager et désirer ma réussite. Je t'ai vu changer et te remplir de sagesse, de tendresse alors je suis fier que nous soyons de la même famille. Merci Caro pour ce soutien durant mes années fac et pour l'amour que tu donnes à cette famille au quotidien.

A mes Grands-Parents...

Je suis heureux de tous ce que vous m'avez apporté, l'amour de la famille avant tout. Aimer et soutenir no matter what c'est ce qui est important dans cette famille, c'est ce qui nous unie, c'est notre héritage, de Netanya à Coublanc. Je vous aime et vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour moi.

A toute ma famille, de Pékin, Paris, Toulon, Israël, Avignon, Nice....

A Manue, Xav, David, Frédéric, Dan, Brigitte, Mika et David Z., Nathanel, Uriel, Sarah, Maurice, Arlette, Laurent, Natacha, le Jérôme, Aurélie, Chloé, Ulysse, Adrien, Louis, Juju, Tom, Nono... Toute ma famille que j'aime et que je ne vois jamais assez....

A la famille Guessoum (en partie bientôt Grandvallet)

Hamid, Dahbia, Amine, Kenza, Mus, Sarah...

Je vous remercie de votre accueil, de ce que vous faites pour Ines, de l'amour que vous savez donner. J'ai toujours été extrêmement bien accueilli, considéré, respecté et aimé par vous tous et je souhaite ce soir témoigner de cette bienveillance sur Ines et moi-même pendant toutes ces années de réussite pour moi comme pour vous. Je suis fier de vous connaître et heureux de partager mon bonheur avec vous.

NB : Pour Océane un grand Maseltov !

A la famille Souci...

Vous m'avez beaucoup soutenu et vous faites partie de mon parcours, merci pour ces années de présence et de partage.

Au Dr Gérard Bordone...

Je veux te remercier pour tout ce que tu as pu apporter à cette famille par ta présence, ton implication et tes conseils. Je suis heureux que tu sois là avec moi ce soir Gérard.

A mes enseignants pré-fac...

M. **Fassi**, Mme **Pastorelli**, Mme **Faure**, M. **Bassoleil**, qui m'ont tiré vers le haut, qui savent donner dans leurs enseignements et qui ont su m'apporter leur soutien, leur amitié et de qui je tiens ma réussite.

Aux enseignants universitaires...

A **Jane**, vous avez toujours été plus que la prof d'anglais, vous m'avez permis d'entretenir ma passion pour l'anglais et d'avoir un échange unique avec une femme que j'apprécie énormément, merci pour tous ces bons moments en France et U.S.A., cette amitié.

A **Valérie** qui est la personne la plus juste et la plus humaine qui sait être exigeante et soutenir ceux qui en ont besoin.

A **Mike**, Pr **Ceinos**, **Rémi**, **Céline**, **Caro**, **Julie**, **Jérôme** qui m'ont énormément soutenu, avec qui j'ai passé de supers moments de vos fins d'études jusqu'à aujourd'hui. Je pense à vous et vous remercie d'être là avec moi.

A **Hélène**, qui a toujours su me guider en pédo, tu m'as énormément apporté et je te remercie d'avoir été l'enseignante que tu as été. Merci Hélène.

Au Dr Cormouls-Houles Olivier...

Vous êtes mon modèle, un homme exceptionnel, la personne qui a ouvert mes yeux sur la dentisterie et qui m'a donné envie de faire ce métier, de persévérer... vous ainsi que **Nadine et Sophie** m'avaient tous toujours soutenu et tous ces échanges grâce à vous m'ont apporté énormément et m'ont montré la voie que je veux suivre... je vous dois un GRAND MERCI.

A mes anciens collègues, mes PILIERS...

RYU, ROBERT, ANTOINE, GREG, YOAV, vous êtes mes potes, vous avez été les plus belles surprises de ces années fac, des amis sur lesquels je peux compter et qui savent ce qu'est l'amitié... **Ryu** tu es un ami fidèle et j'espère que ta gaité contagieuse continuera à être ta marque de fabrique et à **Romy**, je te remercie de faire enfin comprendre à ce renois ce qu'être en couple avec une fille bien veut dire. **Robert** tu es celui qui m'a montré que je n'étais pas le seul mégalomane qui veut conquérir le monde et ton amitié m'est chère, j'espère que tu réussiras dans tes projets, make it nasty ! **Antoine**, un ami fidèle, quelqu'un de droit, qui a des valeurs et je suis fier de t'avoir parmi mes amis, tu as **Caro** à tes côtés que j'estime bcp, tu es une fille replie d'une joie contagieuse qui fait du bien. A **Greg** mon renois le plus pudique qui ne mérite pas de pisser à travers les rambardes (LOOL) mais qui mérite mon amitié, mon respect par ta rage de vaincre, c'est toujours un plaisir énorme de te revoir, de partager des moments avec toi my friend. **Yoav** avec toi on en a passé du temps...de la 635 à mon diplôme tu as toujours été un super ami, un grand déconneur, on a énormément partagé de chose jusqu'à Dam et au-delà WOAN !

Aux Dr Villedieu, Moreno et à Annick....

Je vous remercie pour votre accueil, pour m'avoir fait confiance dès le début et de m'avoir permis de me lancer réellement dans la vie professionnelle, je vous apprécie tous les trois et je suis heureux car la chance m'a souri en m'amenant chez vous....

A tous mes amis de fac et d'ailleurs...

Crico, Fanny, Arnaud P., Christelle et David (une fille géniale, super humour, qui aime vivre, un mec bien, généreux, smart ☺ merci de votre présence), **Gwendoline** (Podium attitude!) **Arthur** (JTB sur terre !), **Adrien P.** (quel coquin ce chirurgien), **Anna** (Sangria and Ping-pong...), **Jean-Guy and Rachel** (let love rule), **Hong Lien** (pour les rires et moments passés), **Monika** (toujours le sourire, une battante), **Laura et Robin** (bonne humeur et Glisse^{Fr3}), **Valentine, Nico W.** (parce que tu es un ami qui a compté ds mes années fac à l'humour fracassant), **Marine A.** (une fille avec qui j'ai partagé bp de supers moments et qui fait partie de notre vie) **Yshai** (cousin N**** WOAN), **Alexia** (une véritable amie, tu es une fille bien et je suis heureux de te connaître et de te compter parmi mes amies), **Paolo** (real G), **Thomas et Alyzée** (Un humour fracassant, de super goût musicaux T.G.), **Olivier** dit OBUBU (encore un blond fêtard comme je les aime), **Marie et Manu** (merci pour votre super accueil Strasbourgeois, vous êtes supers tous les deux et j'espère qu'il y aura de nombreux autres bons moments avec vous...), **Romain** (parce que la Vodka, les prothèses de bites et le hip-hop, un vrai bon ami), **Enzo** (ami de toujours, un lien unique entre toi et moi et pour toujours....)

To my people across the Atlantic...

To **Joe, Carol, Chris, Marie, Henry, Lee family** You are part of what made me the way I am, y'all opened your homes to me and shared your world... This love you need to share is what touched me the most, so thank you...

Mes Amis de T1...

Marie, Marine B. et P., Rémi, Luc, Chloé, Maxime, NicoRichard, Guillaume E., Kamila (my sushi Monday companion), **Elodie et Arnaud** (chut c'est secret), **Angela** (u got it a day before i do), **Guillaume et Pauline, Mathieu et Emilie, Sylvain et Marianne, Marion et Anthony** (la blonde attitude), **Julie M.** (found your way yet ?), **Julie Laplau** (co-travailleuse du Jeudi matin !), **Audrey** (Zen attitude, vivement Tatich !), **PY COCO LEA PAYOU RONNY** (je n'ai su vous apprécier à votre juste valeur que cette année et je le regrette sincèrement)

Mes amis de D3...

Andrea et Brice, Arthur, Emilie Alegria, Franck, Diane, Gwen (motherF, toi t'es le seul bon renois de D3, je suis content de t'avoir avec moi ce soir), **Joss, Solène, JB, Delphine.**

Mes amis de D2...

Anthony M., Maher, Kim, Léa F. et K., Pierre, Guigui Larousse, Cyrille, Steven Maiche (pas Maïche), **Thomas** (un bon renois), **Marine Guillot, Marine Riccard(i), Lola, JB, Apolline** (Gucci !) **Mathieu** (avec la raie sur le côté...), **Célie** et tous les autres que j'ai évidemment oublié....

A mes collègues de boulot préférés...

Nabu tu es un vrai sketch, tu nous fais tous énormément rire et tu es un casse-couille de première quand tu veux, tu es entier et la franchise est ta plus grande qualité, c'est sûr que ni moi ni aucun autre étudiant ne peut t'oublier.

Steph, Val, Nath, Denise, Pat, Mercé, Karine, Christelle, merci pour votre bonne humeur au quotidien, grâce à vous le travail est plus facile et surtout plus agréable, continuez à être tels que vous êtes et continuez à nous transmettre votre bonne humeur dont on a tous besoin !

Aux amis de la famille....

A **Domi et Anne**, je vous connais depuis toujours et vous m'avez accompagné depuis mon enfance, je suis heureux de vous avoir à mes côtés ce soir.

Maryline, Francis, Didier, je suis content que vous soyez là ce soir avec moi pour célébrer la fin de mes études et d'être des personnes si présentes pour ma mère....

Toute la famille **Irls, Bruno, Didier, Florian, Jo et Nanou...** Vous êtes importants pour ma famille et pour moi, vous me connaissez depuis toujours et malgré l'éloignement les liens sont forts et je pense aussi à vous tous ce soir....

A Yoann et Lauren....

Je termine par vous car vous êtes parmi les personnes les plus importantes dans ma vie et dans mon cœur. Il y a tellement de choses à dire...mais je ne parlerais que de l'amour que l'on se porte car il s'agit bien d'amour, je vous aime vous deux et malgré vos déplacements on ne se perd jamais de vue et surtout on se manque tellement... j'adorerais avoir plus de soirées Pancakes et circoncision (hum hum), de vacances loupées à cause d'une eau de mer à plus de 30 ahah ! Yoann tu as été présent depuis la D1 et ça a été très fou très vite, Lauren je t'ai débauché en Avril 2009, il t'a rendu folle en Mai, tu es une fille exceptionnelle, agréable, tellement chaleureuse, vivante, aimante, je suis heureux pour Yoann qu'il t'ai trouvé et heureux pour moi de vous avoir dans ma vie.... Merci mes renois N#1 !!!

**ADAPTATION
POSOLOGIQUE DE
MEDICAMENTS PRESCRITS
EN ODONTOLOGIE CHEZ
L'INSUFFISANT RENAL ET
L'INSUFFISANT HEPATIQUE**

Table des matières

1-Généralités.....	14
1-1-Introduction :	14
1-2-Définitions :	14
2-Bases fondamentales :	15
2-1-Physiologie hépatique et rénale	15
2-1-1-Le foie :.....	15
2-1-2-Les reins:.....	17
2-2-Bases de pharmacologie fondamentale :	19
2-2-1-Pharmacocinétique :.....	19
2-2-2-Pharmacodynamique :.....	22
2-3-Variations individuelles de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique	22
2-3-1-Variations physiologiques :.....	22
2-3-2-Variations physiopathologiques :.....	26
2-4- La douleur et l'inflammation	32
2-4-1-Rappels physiologiques sur la douleur :.....	32
2-4-2-Mécanismes d'action des antalgiques utilisés en odontologie :.....	33
2-4-3-Pharmacocinétique des antalgiques et des anti-inflammatoires :.....	34
2-5-L'infection :	35
2-5-1-Mécanismes d'action des antibiotiques utilisés en odontologie :.....	35
2-5-2-Pharmacocinétique des principaux antibiotiques utilisés en odontologie :.....	37
3-Comment adapter la posologie ? Revue de la littérature :	38
3-1-La toxicité médicamenteuse :	38
3-2-Adaptation posologique chez l'insuffisant hépatique (revue de la littérature) :	39
3-2-1-Antalgiques et anti-inflammatoires :.....	39
3-2-2-Antibiotiques :.....	42
3-3-Adaptation posologique chez l'insuffisant rénal (revue de la littérature) :	43
3-3-1-Antalgiques et anti-inflammatoires :.....	43
3-3-2-Antibiotiques :.....	45
4-Synthèse et recommandations à destination des chirurgiens dentistes	47
4-1-Principes généraux de l'adaptation posologique :	47
4-1-1-En cas d'insuffisance hépatique :.....	47
4-1-2-En cas d'insuffisance rénale :.....	49
4-2-Adaptation posologique recommandée chez l'insuffisant hépatique :	51
4-2-1-Antalgiques.....	51
4-2-2-Anti-inflammatoires :.....	53
4-2-3-Antibiotiques :.....	53
4-3-Adaptation posologique recommandée chez l'insuffisant rénal:	55
4-3-1-Antalgiques :.....	55
4-3-2-Anti-inflammatoires :.....	56
4-3-3-Antibiotiques :.....	57
5-Conclusions.....	60
Bibliographie	63
Illustrations.....	67

1-Généralités

1-1-Introduction :

Au cours de son exercice quotidien, le chirurgien-dentiste est régulièrement amené à pratiquer des soins, interventions chirurgicales ou prescriptions chez des patients dont le terrain peut être modifié par un état physiologique ou altéré par une pathologie. Toutes ces variations individuelles, en particulier les insuffisances rénale et hépatique, ont pour effet de modifier le circuit métabolique du médicament dans l'organisme, exposant le patient à un risque de surdosage. La conduite à tenir classiquement décrite, est une adaptation posologique dont les modalités (espacement des prises, diminution des doses) ne sont pas expliquées ni décrites dans les recommandations de la profession. Le problème est pourtant sérieux, la HAS ayant publié un bulletin de vigilance face à la iatrogénèse médicamenteuse conduisant à près de 100.000 hospitalisations en urgence chaque année en France²⁴ et plus de 75.000 en Angleterre³⁹.

A travers une explication de la physiopathologie de ces insuffisances et de leur impact sur la pharmacocinétique des principaux médicaments prescrits en chirurgie dentaire, l'objectif de ce travail est de constituer un outil d'aide à la prescription chez les patients insuffisants rénaux et/ou hépatiques. L'intérêt est multiple, permettant de réduire les risques de iatrogénèse médicamenteuse et donc améliorer le pronostic ainsi que le coût individuel et collectif de la prise en charge de cette population.

Ce travail se limitera aux prescriptions les plus fréquentes dans les différentes classes de médicaments utilisées en chirurgie dentaire. Il ne traitera que des insuffisants hépatiques et rénaux adultes chroniques, la prise en charge des enfants, dont la physiologie diffère, devra être développée dans un autre travail. Enfin, dans un souci de simplification, il ne décrira pas les méthodes d'évaluation pharmacocinétique à plusieurs compartiments.

1-2-Définitions :

L'insuffisance rénale³³ est définie par une diminution du débit de filtration glomérulaire (D.F.G.) et en particulier celui de la créatinine, depuis plus de 3 mois avec (insuffisance rénale chronique) ou sans diminution de taille des reins (insuffisance rénale aiguë).

L'insuffisance hépatique²⁷ désigne :

- soit un syndrome : insuffisance hépatocellulaire, cholestase, hypertension portale
- soit une maladie : cirrhose (alcoolique, biliaire), hépatite (alcoolique, toxique, virale, aiguë ou chronique).

L'intervalle thérapeutique :

C'est l'intervalle entre la concentration minimale efficace du médicament (qui produit un effet thérapeutique) et la dose maximale tolérée dans le plasma. Il intervient dans le traitement des sujets à risque et pour les médicaments à intervalle thérapeutique étroit, pour ne pas les exposer aux effets toxiques induits par des concentrations plasmatiques supra thérapeutiques.

L'adaptation posologique :

Fait partie de la Surveillance Thérapeutique Pharmacologique (STP) chez les sujets concernés par des variations individuelles physiologiques ou pathologiques. Elle consiste à adapter la prescription à l'état du patient au lieu d'appliquer les doses standard. Cette adaptation peut se faire soit en réduisant la dose journalière soit en espaçant les prises ou les deux.

2-Bases fondamentales

2-1-Physiologie hépatique et rénale

Les rappels relatifs à l'anatomie, aux fonctionnements et rôles du foie et des reins seront traités dans cette partie. Le but étant de poser les bases physiologiques afin de mieux pouvoir aborder les mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique.

2-1-1-Le foie :

a-Physiologie hépatique :

Le foie est un organe unique, situé dans l'hypochondre droit, constitué des cellules hépatiques épithéliales : hépatocytes (60% des cellules) et des cellules du système réticuloendothélial ; les cellules de Kupffer (40% des cellules) qui ont un rôle de macrophage.

Ces cellules s'articulent autour des canalicules biliaires, artérioles et veinules hépatiques pour former des lobules hépatiques; le lobule étant l'unité fonctionnelle du foie^{2,48}.

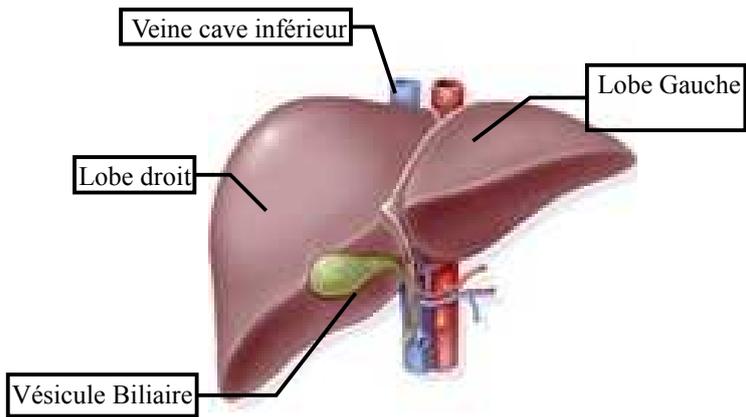


Figure 1 : Schéma d'un foie humain

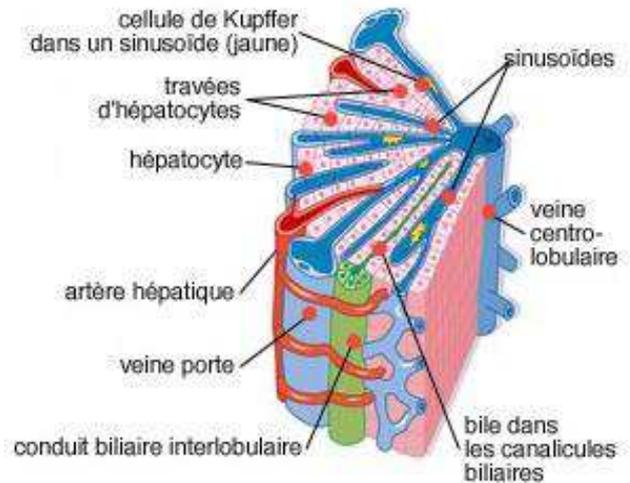


Figure 2 : Schéma d'un lobule hépatique

b-Fonctions hépatiques :

Fonction nutritionnelle :

- Métabolisme des glucides : lieu de la néoglucogénèse et de la glycolyse
- Métabolisme des lipides : lieu de synthèse et de dégradation du cholestérol, de la production de triglycérides ainsi que de lipoprotéines

Fonction hématologique :

- Production de certains facteurs de la coagulation : II, V, VII, IX, X
- Destruction d'hématies et leucocytes

Fonction martiale :

- Stockage de nombreuses substances dont la vitamine B12, D, A, du fer, du cuivre et du glucose

Lieu de sécrétion de la bile :

- Sécrétée par les hépatocytes, la bile sera excrétée par les canaux biliaires excréteurs vers le tube digestif ou stockée dans la vésicule biliaire².

Fonction antitoxique :

- Conversion de l'ammoniac (toxique) en urée
 - Destruction des toxines et médicaments^{34,59,60} :
 - Effet de premier passage hépatique : Après administration per os d'un médicament, ce dernier va subir l'effet de « premier passage hépatique », c'est-à-dire qu'il sera capté directement par la veine porte amenant au foie et subira une première captation et métabolisation. Cet effet peut être shunté par une administration intra-musculaire ou intra-veineuse. Shunter ce passage permet de minimiser l'effet du médicament à métabolisme hépatique sur le foie et ainsi de limiter l'hépatotoxicité du médicament.
 - Métabolisation hépatique : les médicaments à métabolisation hépatique subiront deux phases :
 - La phase I qui correspond à une succession de réactions d'oxydation, hydroxylation, acylation par la famille des cytochromes P450.
 - La phase II qui concerne la plupart des médicaments et qui consiste à rattacher un radical polaire et modifier la structure moléculaire permettant l'élimination rénale, c'est la conjugaison.
- Une atteinte hépatique se traduira par une diminution des cytochromes P450 et donc une diminution de la capacité du foie à métaboliser les médicaments.

2-1-2-Les reins:

a-Physiologie rénale :

Le rein est un organe double, chaque organe décrit deux régions : une région externe sombre, le cortex, et une région interne plus pâle, la médullaire qui se décompose en différentes zones, les pyramides rénales.

L'unité fonctionnelle du rein est le néphron, chaque rein en contient près d'un million. Le néphron est un tube dont l'extrémité forme la capsule de Bowman qui entoure le peloton de capillaires (le glomérule). On évalue le fonctionnement du rein par le DFG qui est mesuré par la clairance de la créatinine (quantité de sang en mL épuré de créatinine en une minute). La clairance constitue un indicateur fiable de la santé et de l'efficacité rénale, sa diminution indiquera une insuffisance rénale⁴.

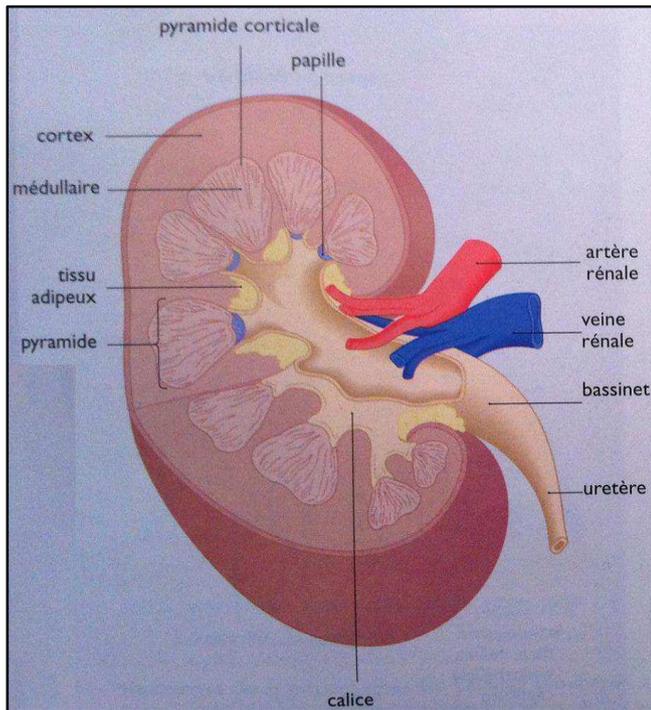


Figure 3 : Schéma d'un rein humain

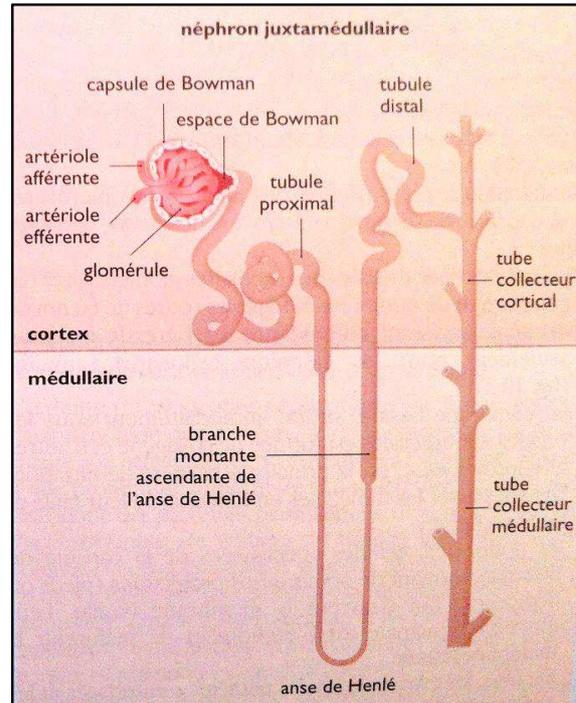


Figure 4 : Schéma d'un néphron

b-Fonctions rénales :

Éliminer les déchets et l'eau

Les reins éliminent, via les filtres que sont les glomérules, les déchets et le liquide en excès véhiculés par le sang.

Équilibrer la quantité de liquide

En éliminant l'eau en excès, les reins participent à la régulation hydrique de l'organisme dont l'équilibre est établi à 55% du poids total chez les femmes et de 60% chez les hommes.

Réguler la pression artérielle

Les reins synthétisent des hormones telles que l'angiotensine et la rénine qui servent à réguler la quantité de sodium et de liquide de l'organisme ainsi que les phénomènes de vasodilatation et vasoconstriction. A travers ces mécanismes, ils participent à la régulation de la pression artérielle.

Participer à la formation de globules rouges

Une autre hormone essentielle, l'erythropoïétine (EPO), est synthétisée par le rein. Une fois conduite par le sang vers la moelle osseuse, cette hormone va stimuler la production de globules rouges.

Maintenir les os sains et solides

La solidité des os est quant à elle assurée par une autre hormone rénale : le Calcitriol. Celle-ci permet de maintenir un taux adapté de calcium et de phosphate dans le sang et les os^{4,2}.

2-2-Bases de pharmacologie fondamentale :

Pharmacocinétique :

La pharmacocinétique est l'étude du devenir des médicaments dans l'organisme et se décompose en 4 phases depuis l'Absorption, la Distribution, jusqu'au Métabolisme et à l'Élimination des médicaments et de leurs métabolites dans l'organisme¹.

Pharmacodynamique :

La pharmacodynamique quantifie l'effet pharmacologique d'une molécule sur l'organisme¹.

A travers ces deux notions les bases posologiques peuvent être posées et adaptées en fonctions de l'état physiologique du patient. D'autres paramètres liés cette fois-ci aux médicaments et à leurs cibles interviennent également dans le calcul des posologies.

2-2-1-La Pharmacocinétique :

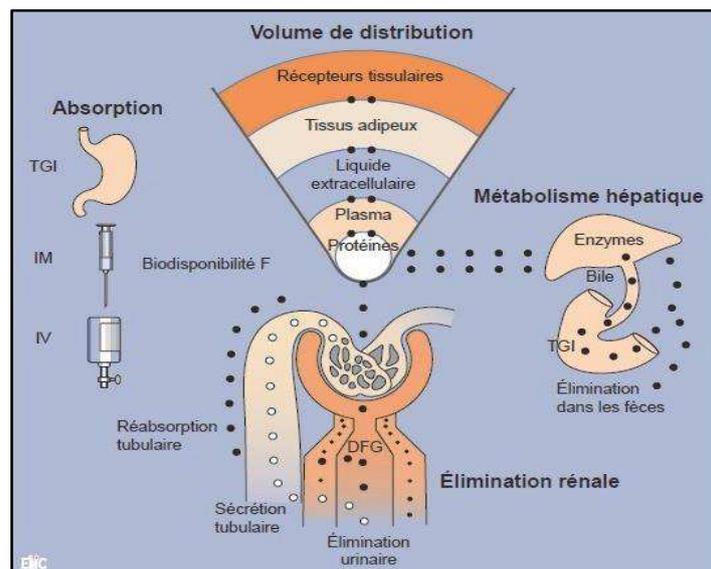


Figure 5 : Schéma de la pharmacocinétique des médicaments

TGI : Tractus gastro-intestinal (administration per os) ; IM : Administration intramusculaire ; IV : Administration intraveineuse ; DFG : Débit de filtration glomérulaire.

a-Absorption :

Le choix de la voie d'administration d'un médicament doit permettre de favoriser la prise et dépendra donc du sujet (âge, état physiologique, fonctionnel et psychologique). Elle revêt également une importance capitale dans la rapidité d'action et dans le champ d'action (local, loco-régional ou général) du médicament

Généralement en odontologie les médicaments prescrits ont une voie d'administration orale (per os) mais leur galénique peut être adaptée au sujet (comprimés de dimensions variables, solution buvable, gélules).

L'administration per os implique une absorption du médicament via le système digestif.

L'absorption va être sujette à d'importantes variables d'ordre chimique et physiologique telles que la solubilité et la nature chimique (ionisée, non ionisée) de la molécule, son poids moléculaire, la motilité gastrique, l'ingestion avec ou sans aliments, la circulation sanguine...

Une molécule traversera les membranes biologiques d'autant plus facilement que cette dernière a un faible poids moléculaire et qu'elle est non ionisée.

b-Distribution :

La distribution dans les différents espaces biologiques (volume apparent de distribution) dépendra de plusieurs facteurs dont le rapport fraction liée/fraction libre du médicament à d'autres molécules sanguines telles que l'albumine qui est le principal transporteur de médicaments (sécrétée par le foie).

c-Métabolisme :

Le métabolisme d'un médicament correspond à sa transformation enzymatique en plusieurs composés, appelés métabolites.

Cette transformation aura principalement lieu dans le foie mais pourra se produire dans le sang, les reins et tous les tissus exprimant les enzymes auxquelles sont sensibles les molécules médicamenteuses.

d-Elimination :

Les médicaments peuvent être éliminés par plusieurs voies : rénale, pulmonaire, sudoripare, intestinale et via le lait maternel mais l'élimination à travers les urines est majoritaire.

Ainsi une altération des fonctions rénales peut entraîner une augmentation de la toxicité^{14,3,4}.

Afin d'explorer les fonctions rénales, la clairance en créatinine est calculée selon l'algorithme de Cockcroft et Gault :

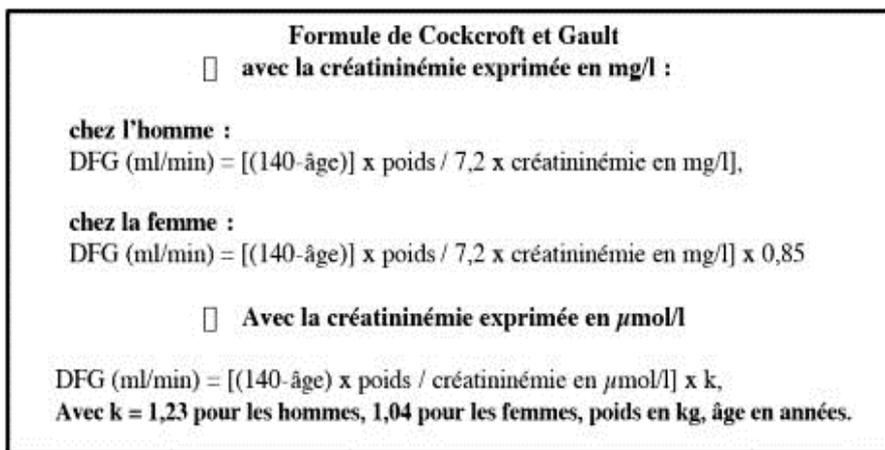


Figure 6 : Formule de Cockcroft et Gault

De l'étude des différentes phases du devenir d'un médicament dans l'organisme, découlent des modèles de quantification de la concentration dans l'organisme de la molécule active en fonction du temps.

Ces modèles pharmacocinétiques sont à la base de la posologie. En effet, il faut s'efforcer d'avoir un impact adapté sur l'organisme en se situant entre concentration minimale efficace et toxicité, et ce, pendant toute la durée du traitement. Le modèle ouvert à un compartiment est un modèle simple, accessible qui permet une approche pharmacocinétique intéressante³.

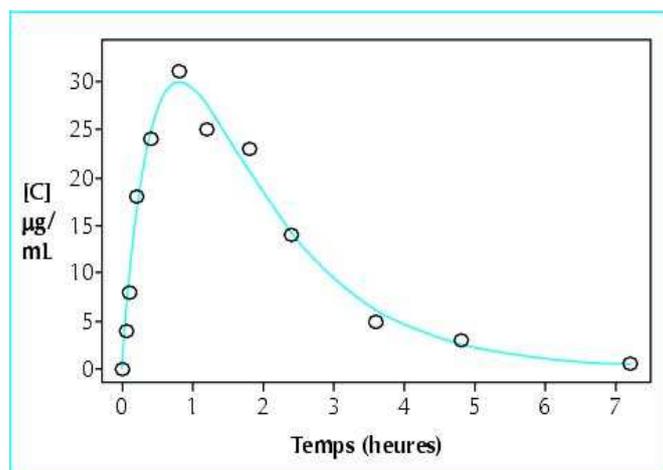


Figure 7 : Modèle pharmacocinétique à un compartiment

2-2-2-La Pharmacodynamique :

C'est l'effet primaire du médicament sur l'organisme par l'intermédiaire de ses récepteurs. Cet effet sera directement lié à la concentration plasmatique de la molécule active et aux mécanismes cellulaires membranaires, cytoplasmiques et nucléaires, de transduction du signal. Plus le récepteur du médicament est ubiquiste dans l'organisme, plus ce dernier aura des effets secondaires/indésirables sur d'autres organes/tissus.

L'étude de la pharmacodynamique correspond à l'étude des relations avec la pharmacocinétique ainsi que la quantification de l'effet induit recherché.

Ces modèles trop complexes pour le chirurgien-dentiste ne seront pas décrits, seuls les résultats de leurs études et leurs implications seront discutés.

2-3-Variations individuelles :

2-3-1-Variations physiologiques :

Des modifications physiologiques importantes vont accompagner la grossesse ainsi que le vieillissement du corps humain. Ces changements affectent l'ensemble de l'organisme et décrivent certaines particularités auxquelles le chirurgien-dentiste devra s'adapter afin de proposer une prise en charge optimale. Comme précisé dans les limites de ce travail (voir introduction), nous ne traiterons pas de la physiologie propre à l'enfant.

a-La femme enceinte :

Les modifications physiologiques de la grossesse vont entraîner des modifications pharmacocinétiques à prendre en compte dans l'adaptation posologique afin de limiter les risques de iatrogénèse.

Les principales modifications physiologiques ayant une influence pharmacocinétique :

-Augmentation du volume plasmatique de 40 à 50% entraînant une augmentation du volume de distribution ainsi qu'une diminution de la concentration en protéines plasmatiques notamment l'albumine augmentant ainsi le rapport fraction libre/fraction liée du médicament, optimisant les effets pharmacologiques.

-L'augmentation du débit cardiaque, du flux plasmatique rénal ainsi que du débit de filtration glomérulaire (50%) entraîne une augmentation de la clairance rénale et donc une élimination rénale plus rapide.

-L'imprégnation en progestérone amène un accroissement du métabolisme hépatique, un retard à la vidange gastrique et une diminution du péristaltisme. Cela ayant pour conséquence une absorption aléatoire et une métabolisation du médicament augmentée.

-Le passage transplacentaire des molécules actives varie selon le terme de la grossesse et détourne un pourcentage important du médicament du compartiment maternel vers le compartiment fœtal. Ce phénomène contribue à diminuer la concentration plasmatique du compartiment maternel^{1,3}.

Phase pharmacocinétique	Altérations chez la femme enceinte	Effet pharmacocinétique
<i>Absorption</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Imprégnation gastro-intestinale à la progestérone 	Absorption aléatoire
<i>Distribution</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation du Volume de Distribution • Diminution de la concentration en protéines plasmatiques 	Diminution de l'effet Augmentation de l'effet
<i>Métabolisme</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Imprégnation hépatique à la progestérone 	Augmentation de l'effet
<i>Élimination</i>	<ul style="list-style-type: none"> • D.F.G. augmentée • Débit cardiaque augmenté 	Augmentation de l'effet Augmentation de l'effet

La plupart des modifications physiologiques observées chez la femme enceinte nous inciteraient à une augmentation de la posologie. Cependant, le principe de précaution s'impose. En effet, peu d'études mettent en évidence le lien entre posologie et effets tératogènes. En dehors de l'apparition d'un état pathologique causé par la grossesse il faudra suivre les recommandations et précautions propre au médicament à prescrire.

b-La personne âgée :

Le vieillissement de l'organisme se traduit par un ralentissement de nombreuses fonctions. Ce vieillissement physiologique associé aux polyopathologies fréquentes chez la personne âgée nous oblige à prendre des précautions quant à nos prescriptions afin de limiter la iatrogénèse médicamenteuse.

Aspects pharmacocinétiques :

Absorption :

L'absorption n'est que faiblement affectée par le vieillissement. En effet, seul le transport actif du calcium diminue avec l'âge, ce dernier n'entrant que faiblement en jeu lors de l'absorption intestinal.

Distribution :

Les modifications de composition corporelle vont faire augmenter le taux sérique, et ce, d'autant plus que la molécule sera hydrosoluble.

Une diminution de masse musculaire et hydrique est observée au profit d'une augmentation de la masse grasseuse. Cela induit une diminution du volume de distribution et donc une augmentation de la concentration sérique. Ce phénomène sera accentué par la nature de la molécule. Plus une molécule sera liposoluble (comme les psychotropes) plus elle sera intégrée dans les graisses, plus l'effet pharmacologique sera prolongé et aléatoire.

Métabolisme :

Le métabolisme hépatique dépend essentiellement du flux sanguin hépatique et de l'activité son enzymatique. Le vieillissement de cet organe se traduit par une diminution de 40% en moyenne du débit hépatique et par une diminution des voies de métabolisation par bioactivation -hydrolyse (phase I du métabolisme hépatique).

Elimination :

Le D.F.G. est fortement diminué chez la personne âgée du fait de la réduction du nombre de néphrons fonctionnels. Les habitudes alimentaires (apport en protéines et en sel) ainsi que la prévalence de pathologies affectant les reins telles que l'hypertension artérielle, causent une réduction de 2 à 10% par décennie des fonctions rénales¹⁰.

Phase pharmacocinétique	Altérations chez la personne âgée	Effet pharmacocinétique
<i>Absorption</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de modification significative 	Pas de modification significative
<i>Distribution</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de la masse grasseuse • Lipophilie de la molécule 	Augmentation de l'effet Effet aléatoire et prolongé
<i>Métabolisme</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution du flux sanguin hépatique • Diminution des voies de métabolisation de phase I 	Augmentation de l'effet Augmentation de l'effet
<i>Élimination</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale physiologique 	Augmentation de l'effet

Aspects pharmacodynamiques :

Tous les médicaments sont susceptibles d'être prescrits potentiellement chez les sujets âgés, or ils sont très peu étudiés dans ce groupe⁵⁷.

Selon une analyse internationale récente des essais thérapeutiques publiés⁵⁸ l'échantillon des plus de 65 ans représente 5% des patients inclus dans les essais alors que cette même classe d'âge représente 15% de la population générale et 40% de la population de consommateurs de médicaments.

Par rapport aux adultes jeunes, on observe une modification du nombre et de la sensibilité des récepteurs chez la personne âgée ce qui explique la fréquence des effets indésirables des médicaments dans cette population.

D'autres facteurs que la pharmacocinétique et la pharmacodynamique sont à prendre en compte chez la personne âgée :

-Le sujet polypathologique-polymédicamenté :

Les Enquêtes Santé et Protection Sociale (ESPS) observent que depuis plus de 10ans, près de 70% des personnes âgées de plus de 65ans acquièrent au moins un médicament par mois. Ce constat lié aux pathologies plus fréquentes de cette population nous incite à être prudent quant aux éventuelles intoxications ou interactions médicamenteuses.

-Observance et santé mentale :

L'observance se définit comme étant le degré de concordance entre le comportement d'un individu (en termes de prise médicamenteuse, de suivi de régime ou de changements de style de vie) et les prescriptions ou recommandations médicales.

De 5 à 10 % des hospitalisations chez les personnes âgées seraient en rapport avec un défaut d'observance. Ce phénomène s'explique par leurs troubles mnésiques, la diminution de leurs capacités sensorielles (vue, audition, goût) et fonctionnelles ainsi que la présence d'un fond dépressif chez des personnes vulnérables et seules.

-Galénique :

Le bon sens doit guider le choix de la galénique en tenant compte des incapacités fonctionnelles telles que les difficultés à la déglutition, et les déficits salivaires qui doivent orienter vers une forme de gélule, solution buvable ou injectable plutôt que la forme comprimés²⁶.

-Hétérogénéité du groupe des seniors :

Ce groupe est caractérisé par une grande variabilité inter-individuelle : la variabilité entre les individus s'accroît avec l'avance en âge rendant l'analyse des résultats des études difficiles. Enfin il est très difficile de définir une normalité dans ce groupe puisque chaque organisme vieillit à sa façon.

2-3-2-Variations physiopathologiques :

A cause de la place prépondérante qu'occupent les reins et le foie dans le circuit pharmacocinétique, toute insuffisance rénale et/ou hépatique pose le problème de l'adaptation posologique chez ces patients.

En effet, ces insuffisances modifient la demi-vie des médicaments augmentant le risque de toxicité relative vis à vis de ces patients à intervalle thérapeutique étroit. Il faut noter que le risque lié à la prescription chez ces patients se surajoute aux autres risques (infectieux et hémorragique) inhérents à ces pathologies.

a- L'insuffisance rénale :

Deux formes et neuf stades d'insuffisance rénale sont décrits.

L'insuffisance rénale aiguë (I.R.A.) est définie par une diminution brutale du D.F.G. et une taille normale des reins. Les mécanismes de l'I.R.A. peuvent être : pré-rénal (I.R.A. Fonctionnelle), rénal (I.R.A. organique) et post-rénal (I.R.A. obstructive).

L'I.R.A. décrit 5 stades¹⁹ :

Stade de l'Insuffisance Rénale Aiguë	Définitions
<i>1: IRA minime (risque de dysfonction rénale)</i>	-Diurèse < 0,5mL/kg/h depuis 6h -Créatinémie augmenté de 50% ou D.F.G. diminué de 25%
<i>2: IRA modérée (lésions rénales)</i>	-Diurèse < 0,5mL/kg/h depuis 12h -Créatinémie augmenté de 100% ou D.F.G. diminué de 50%
<i>3: IRA sévère (défaillance rénale)</i>	-Diurèse < 0,3mL/kg/h ou anurie depuis 24h -Créatinémie augmenté de 200% ou D.F.G. diminué de 75%
<i>4: Perte de la fonction rénale</i>	IRA persistante avec perte complète de la fonction rénale pendant 4 semaines
<i>5: Insuffisance rénale terminale</i>	IRA persistante depuis plus de trois mois

L'insuffisance rénale chronique (I.R.C.) est définie par une diminution permanente du D.F.G. depuis plus de trois mois, secondaire à une maladie rénale associée à une diminution de la taille des reins.

Cette D.F.G. est associée à d'autres marqueurs biologiques :

-*Microalbuminurie* : rapport albuminurie/créatinine > 2mg/mmol

-*Protéinurie* : rapport protéinurie/créatinurie > 200mg/g

-*Hématurie pathologique* : Globules Rouges > 10.000/mL

-*Leucocyturie pathologique* : Globules Blancs > 10.000/mL³⁸

L'I.R.C. décrit 4 stades³⁸ :

Stade de l'insuffisance rénale chronique	Définitions (D.F.G. en mL/min/1,73m ²)
<i>1: I.R.C. légère</i>	Maladie rénale chronique avec D.F.G.> 60
<i>2: I.R.C. modérée</i>	30 < D.F.G. < 59
<i>3: I.R.C. sévère</i>	29 < D.F.G. < 10
<i>4: I.R.C. terminale</i>	D.F.G < 10

Modifications pharmacocinétiques observées chez l'insuffisant rénal :

Absorption :

Les patients insuffisants rénaux vont présenter de fréquentes manifestations digestives (nausées, vomissements et diarrhées) qui vont contribuer à une élimination plus rapide du médicament ingéré. L'élévation du pH gastrique est susceptible de modifier l'ionisation des médicaments et de provoquer ainsi une altération de leurs caractéristiques physico-chimiques ce qui peut entraîner une modification de leur absorption.

Distribution :

La présence d'œdèmes et d'ascites va provoquer une augmentation du volume de distribution entraînant une diminution des concentrations sériques des médicaments hydrophiles.

De plus, la fixation des médicaments aux protéines plasmatiques peut être modifiée. En effet, l'albuminémie est souvent inférieure à celle des sujets sains, la fraction libre de médicament dans le compartiment sanguin se trouve ainsi augmentée ; de même que l'effet pharmacologique.

Métabolisme :

Des modifications majeures du métabolisme ont été décrites chez l'insuffisant rénal du fait du ralentissement de réactions enzymatiques hépatiques. De plus, il a été démontré que le métabolisme rénal local via le cytochrome P450 était fortement perturbé.

Élimination :

L'élimination rénale concerne trois mécanismes distincts : la filtration glomérulaire, la sécrétion tubulaire et la réabsorption tubulaire passive. En cas d'insuffisance rénale, ces trois mécanismes d'excrétion peuvent être altérés, en fonction de la nature de l'atteinte rénale et des médicaments. Ces altérations de l'élimination concernent le médicament mais surtout les métabolites (pouvant entraîner toxicité et prolongement de l'effet pharmacologique) dont la clairance est plus fréquemment réduite¹⁴.

Phase pharmacocinétique	Altérations chez l'insuffisant rénal	Effet pharmacocinétique
<i>Absorption</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestations digestives • Augmentation du pH gastrique 	Diminution de l'effet Diminution de l'effet
<i>Distribution</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Œdèmes et ascites • Diminution de l'albuminémie 	Diminution de l'effet Augmentation de l'effet
<i>Métabolisme</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution de l'activité enzymatique hépatique • Diminution du métabolisme rénal 	Augmentation de l'effet Augmentation de l'effet
<i>Élimination</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution de l'élimination 	Augmentation de l'effet

Les deux formes de l'insuffisance rénale vont provoquer des modifications physiologiques importantes amenant une augmentation de l'effet et de la toxicité rénale et générale de médicaments et métabolites dont la pharmacocinétique concerne fortement les reins.

b-L'insuffisance hépatique :

Aucune classification de l'insuffisance hépatique à proprement parler n'existe. Cependant des classifications de marqueurs biologiques et cliniques propres à la diminution des fonctions du foie nous guident.

La cinétique d'évolution de l'atteinte hépatique est évaluée par dosage sanguin des enzymes ALAT (Alanine Amino Transférase) et ASAT (Aspartate Amino Transférase) signant la nécrose des hépatocytes. Le dosage du TP (taux de prothrombine) est un bon indicateur de la capacité du foie à assurer son rôle dans l'hémostase.

Deux moyens d'évaluer la sévérité de l'atteinte hépatique sont utilisés en pratique courante :

-Le score de Child-Pugh qui permet d'évaluer la gravité de l'insuffisance hépatique en cas de cirrhose

-La transaminasémie : *ASAT/ALAT (Amino Transferases)* plus spécifique d'une hépatite

Le score de Child-Pugh se base sur l'évaluation des plusieurs marqueurs :

-L'albuminémie : L'albumine étant synthétisée par le foie, une diminution signe un moins bon état de santé hépatique.

-L'élévation de la bilirubine conjuguée témoigne d'un obstacle à l'élimination biliaire ou d'un dysfonctionnement des transporteurs biliaires.

-Certains facteurs de coagulation sécrétés par le foie vont voir leur concentration plasmatique diminuer. Cela se matérialise par une diminution du Taux de Prothrombine (T.P.), facteur II de la coagulation.

-La présence d'encéphalopathies chez les patients cirrhotiques doit être recherchée

-De l'ascite peut également être présente du fait d'une modification des pressions oncotiques et osmotiques suite à une diminution de concentration de certaines molécules dont l'albumine³⁴.

Score de Child-Pugh			
Points	1	2	3
Albuminémie (g/L)	>35	30–35	<30
Ascite	absente	modérée	abondante
Encéphalopathie	absente	grade I–II	grade III–IV
Bilirubinémie (mg/L)	<20	20–30	>30
TP (%)	>70	50–70	<50
Classe A (5–6 points)	mortalité à 3 mois :		4%
Classe B (7–9 points)			14%
Classe C (10–15 points)			51%
Évaluation de la gravité de l'insuffisance hépatocellulaire en cas de cirrhose.			

Figure 8 : Score de Child-Pugh

Deux marqueurs essentiels de cytolysse hépatique ne sont pas pris en compte dans le score de Child-Pugh. Ce sont les ASAT et ALAT, deux enzymes de type aminotransférases. La cytolysse hépatique va engendrer une augmentation plus ou moins brutale de ces enzymes dans le sang.

Stade de l'atteinte	Taux d'ALAT-ASAT
<i>A: Faible</i>	2 LNS <[C]< 3 LNS
<i>B: Modérée</i>	4 LNS <[C]< 8 LNS
<i>C: Sévère</i>	[C] > 8LNS

LNS : Limite normale supérieure en UI/L (35 pour femmes et 50 pour les hommes)²⁷

Modifications pharmacocinétiques :

Absorption :

Une diminution de l'effet du premier passage hépatique des médicaments administrés per os est observée potentialisant leur effet pharmacologique.

Distribution :

Une augmentation du volume de distribution des médicaments hydrophiles est généralement observée du fait de la rétention hydrosodée. Par ailleurs, la diminution de la synthèse de protéines hépatiques (albumine et α 1-glycoprotéines) augmente la fraction libre des médicaments.

Métabolisme :

La diminution du débit sanguin hépatique souvent associée à une cirrhose traduit une diminution du passage du médicament par le foie et donc une moins bonne métabolisation hépatique. La diminution d'hépatocytes fonctionnels va amener une diminution des réactions enzymatiques de métabolisation de type I dans un premier temps puis de type II. On observe donc une diminution de la clairance hépatique.

Élimination :

La diminution des capacités d'élimination biliaire, surtout en cas de cholestase, est à l'origine d'une augmentation de la demi-vie d'élimination des médicaments à élimination hépatobiliaire.

Phase pharmacocinétique	Altérations chez l'insuffisant hépatique	Effet pharmacocinétique
<i>Absorption</i>	<ul style="list-style-type: none">• Diminution de l'effet du premier passage hépatique	Augmentation de l'effet
<i>Distribution</i>	<ul style="list-style-type: none">• Présence d'ascite• Diminution de la concentration plasmatique d'albumine	Diminution de l'effet Augmentation de l'effet
<i>Métabolisme</i>	<ul style="list-style-type: none">• Diminution du débit sanguin hépatique• Diminution des réactions enzymatiques de métabolisation	Augmentation de l'effet Augmentation de l'effet
<i>Élimination</i>	<ul style="list-style-type: none">• Diminution de l'élimination biliaire	Augmentation de l'effet

Notons que le mécanisme principal d'hépatotoxicité médicamenteuse vient des métabolites du médicament. En effet, la métabolisation hépatique d'un médicament va libérer des métabolites. Ces métabolites sont souvent toxiques et réactifs, éliminés par les Cytochrome P450. Ces cytochromes étant sécrétés par hépatocytes, ils seront rapidement saturés car moins synthétisés en cas d'insuffisance hépatique induisant une augmentation de l'effet et de la toxicité hépatique des médicaments¹².

2-4- La douleur et l'inflammation

La douleur en odontologie est une préoccupation majeure des patients et des chirurgiens-dentistes, Elle est définie comme étant une sensation désagréable et une expérience émotionnelle en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle (IASP)⁶³.

Sa prise en charge nécessite une compréhension des phénomènes physiologiques, ainsi qu'une connaissance pertinente de la pharmacopée mise à notre disposition. Cette prise en charge est guidée par trois facteurs : le ressenti du patient, l'impact du soin sur la douleur et la relation terrain du patient-pharmacocinétique de l'antalgique.

2-4-1-Rappels physiologiques sur la douleur :

La douleur est un mécanisme neurologique qui commence par la transmission d'une information neuronale périphérique par les voies de la douleur jusqu'au cortex cérébral.

Le stimulus douloureux va stimuler les fibres A δ et C périphériques qui vont réaliser un premier relais dans la moelle spinale. Puis l'information chemine via les voies spinothalamiques et spino-réticulothalamique pour faire un deuxième relais dans le thalamus. L'information sera enfin traitée dans le cortex cérébral où elle sera sujette à des fluctuations d'ordre psychologique⁵¹.

Cette douleur peut être de nature thermique, traumatique et/ou inflammatoire.

En effet, la douleur est un des signes cardinaux de l'inflammation.

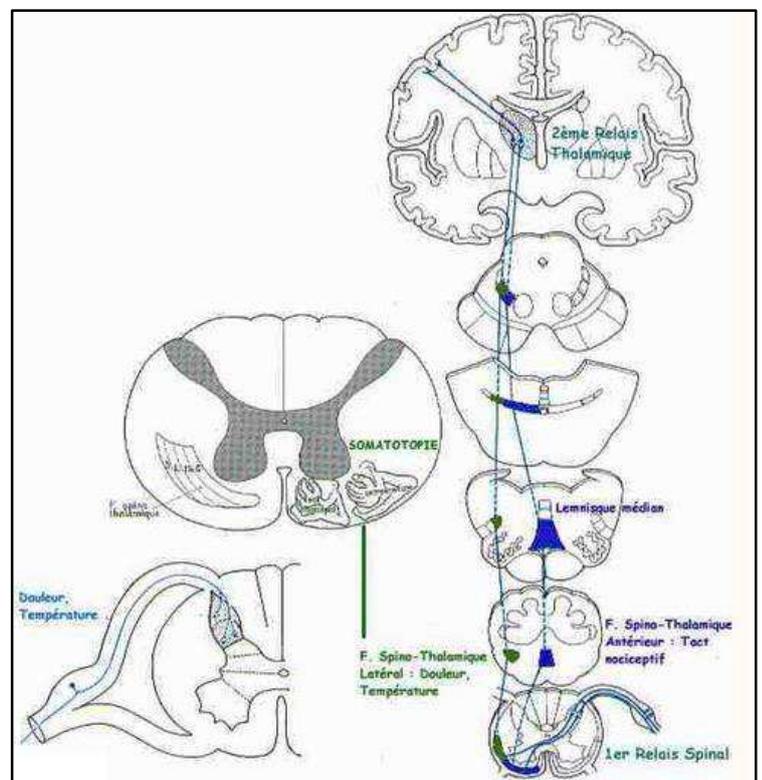


Figure 9 : Schéma des voies de la douleur

Plusieurs types de médicaments à visée antalgique existent et sont classés selon l'effet antalgique voulu ; chaque niveau étant adapté à l'intensité de la douleur :

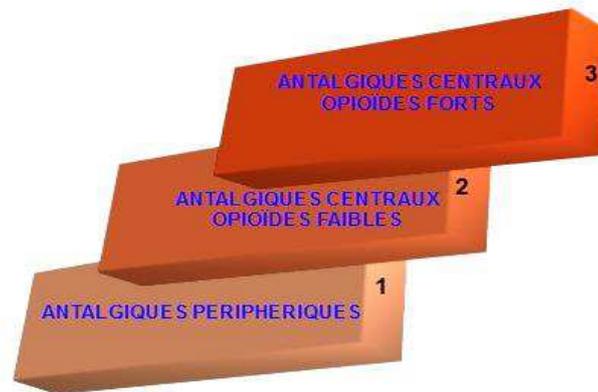


Figure 10 : Classification des niveaux de douleurs selon l'OMS

2-4-2-Mécanismes d'action des antalgiques utilisés en odontologie :

-Non morphiniques : Utilisés lors de douleurs faibles à modérées

- Paracétamol : Il agit en inhibant les Cyclo-oxygénases (COX) périphériques plutôt que centrales.

-Morphiniques Mineurs : Utilisés lors de douleurs modérées à fortes.

- Codéine : Elle a une action centrale sur les récepteurs μ du S.N.C. (Système Nerveux Central)
- Tramadol : Il a une action double : une action sur les récepteurs μ (récepteur neuronal de la morphine) mais aussi exerce une action inhibitrice sur la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine⁵⁰.

-Les anti-inflammatoires :

- AINS : Ils sont utilisés lors des douleurs faibles à modérées. Ils ont une action périphérique en inhibant COX2 et la libération de prostaglandines.
- Corticoïdes : Leur action est essentiellement anti-inflammatoire mais aussi antalgique en réduisant les quantités libérées de médiateurs de l'inflammation (Leucotriènes et NGF) ayant une action sur les fibres nociceptives⁹.

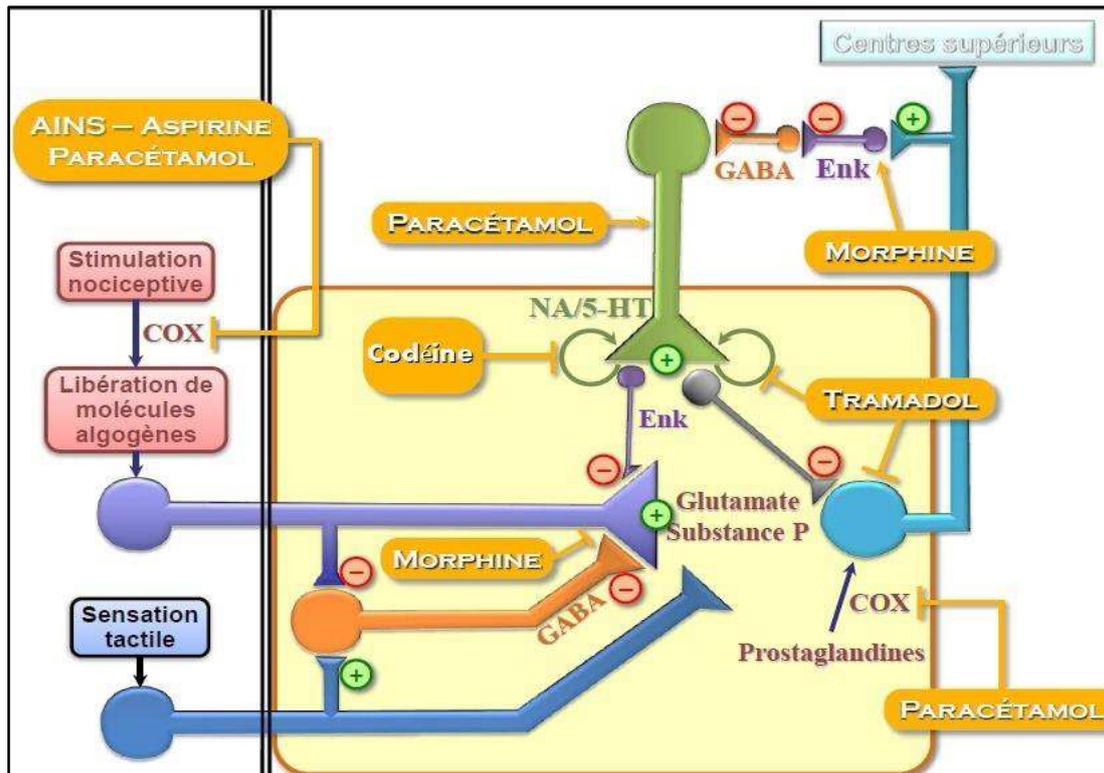


Figure 11 : Action des antalgiques périphériques et centraux

2-4-3-Pharmacocinétique des Antalgiques et Anti-inflammatoires :

Antalgiques	Distribution	Métabolisation	Élimination	1/2-vie	Pic de concentration plasmatique
<i>Paracétamol</i> ^{50,4}	70-90%	Hépatique (N-acétyl-p-benzoquinone : métabolite hépatotoxique)	Rénale	2-3h	30-60mn
<i>Codéine</i> ^{15,50}	7%	Hépatique	Rénale (80%)	3h	1h-1h30
<i>Tramadol</i> ⁵²	70%	Hépatique	Rénale	6h	70mn
<i>Ibuprofène</i> ⁹	Liaison protéique importante (>90%)	Hépatique	Rénale	2h	60mn
<i>Prednisolone</i> ^{9,53}	90%	Essentiellement Hépatique	Rénale	8-12h	4h

2-5-L'infection :

Les antibiotiques sont massivement prescrits en odontologie. En effet, la fréquence des infections bactériennes buccales ainsi que la prise en charge des patients à risque infectieux justifient ces prescriptions.

De nombreux antibiotiques sont utilisés en odontologie : l'amoxicilline, la spiramycine, le métronidazole, la clindamycine, et la doxycycline. Ces antibiotiques sont ceux utilisés en première ou seconde intention de façon curative lors de pathologies infectieuses (cellulite, parodontite, ostéite, sinusite d'origine dentaire) ou de façon préventive lors de la prise en charge de patients à risque infectieux, on parle alors d'antibioprophylaxie (patients immunodéprimés et patients à risque d'endocardite infectieuse)⁵⁴.

Concentration Minimale Inhibitrice (C.M.I.) :

L'activité d'un antibiotique se mesure en exposant une souche bactérienne isolée à différentes concentrations d'antibiotiques et en observant sa croissance. On introduit un inoculum défini de la souche, on incube à 37°C, puis on observe à 18-24 heures à quelle concentration d'antibiotiques la croissance a été inhibée.

La première concentration sans croissance visible est appelée CMI en milieu aqueux ou solide³.

2-5-1-Mécanismes d'action des antibiotiques utilisés en odontologie:

- **Amoxicilline (pénicilline):**

Cette Amino-pénicilline à un large spectre bactéricide procède par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne.

- **Acide Clavulanique (β -lactamase) :**

Cette molécule a un spectre orienté vers les staphylocoques et autres bactéries Gram-. Son mécanisme d'action correspond à une inhibition des β -lactamases produites sur la membrane des bactéries potentialisant ainsi l'effet pharmacologique de l'antibiotique auquel cette molécule est associée¹.

- **Spiramycine (macrolide) :**

Cette molécule à spectre orienté essentiellement vers les Gram + à activité bactériostatique ou bactéricide (si contacte prolongé) inhibe la synthèse protéique en se liant à la sous-unité 50S ribosomique⁵⁵.

- Metronidazole (5-nitro-imidazolé) :

Cette molécule à spectre étroit (anaérobies) à activité bactéricide inhibe la synthèse d'Acide Nucléique (tout comme les quinolones).

- Clindamycine (lincosamide):

Cette molécule à spectre large à activité bactéricide se lie à la sous-unité 50S ribosomique empêchant la synthèse protéique.

- Doxycycline (tétracycline) :

Cette molécule à spectre large à activité bactériostatique inhibe la synthèse protéique en empêchant l'ARN aminoacyl-transférase d'atteindre la sous-unité 30S ribosomique¹.

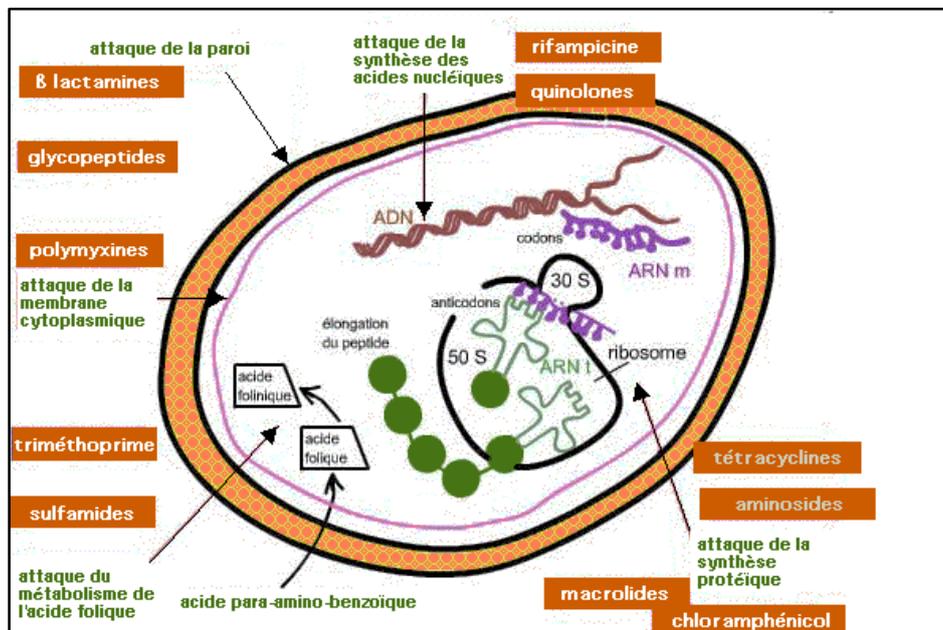


Figure 12 : Modes d'action des antibiotiques sur une bactérie

2-5-2-Pharmacocinétique des principaux antibiotiques utilisés en odontologie :

Antibiotiques	Distribution	Metabolisation	Elimination	1/2-vie
<i>Amoxicilline</i> ⁴⁶	Faible fixation protéique (moins de 20%)	Hépatique (mais faible ratio 15-20%)	Rénale (essentiellement sous forme active)	1h
<i>Acide Clavulanique</i> ⁴²	25%	Hépatique (50% non métabolisée)	Urines (30% éliminée sous forme active)	1h
<i>Spiramycine</i> ^{47,55}	40%	Hépatique	Majoritairement biliaire	4h
<i>Métronidazole</i> ^{13,44}	Faible liaison protéique (moins de 20%)	Hépatique, formation de métabolites peu actifs	Rénale	7,3h
<i>Clindamycine</i> ¹⁷	Faible fixation protéique (moins de 20%)	Hépatique et rénale	Majoritairement hépatique	3h
<i>Doxycycline</i> ^{8,45}	Forte fixation protéique (90%)	Hépatique (mais faible ratio < 20%)	Rénale et Hépatique	20h

Du point de vue de la pharmacocinétique, l'efficacité des antibiotiques relève de la concentration efficace qui doit être supérieure à sa C.M.I. (répétition avec la CMI déjà citée plus haut c'est pourquoi je l'aurais mise dans les paramètres pharmaco plutôt que là)

En effet, si la concentration de l'antibiotique dans le corps est inférieure à la C.M.I. l'antibiotique n'aura pas d'effet significatif sur le développement de l'infection.

3-Comment adapter la posologie ? Revue de la littérature

3-1-La toxicité médicamenteuse :

Comme décrit précédemment, de nombreux effets indésirables et hospitalisations pourraient être évités car liés à une prescription à risque. En effet, l'information et la prévention auprès des patients insuffisants rénaux, hépatiques (dont la prévalence augmente) doivent être mises en avant afin de renforcer l'effet pharmacologique recherché.

L'intoxication médicamenteuse peut avoir des répercussions irréversibles sur tous les organes. Les symptômes les plus fréquents liés à une intoxication médicamenteuse sont les nausées, vomissements, douleur abdominale, douleur lombaire, malaise, perte de connaissance, céphalées.

Les organes les plus touchés par une intoxication médicamenteuse iatrogène chronique sont le foie et les reins, organes principaux de la métabolisation et de l'élimination des médicaments.

On observera généralement une diminution des fonctions rénales et une multitude de pathologies au niveau du foie :

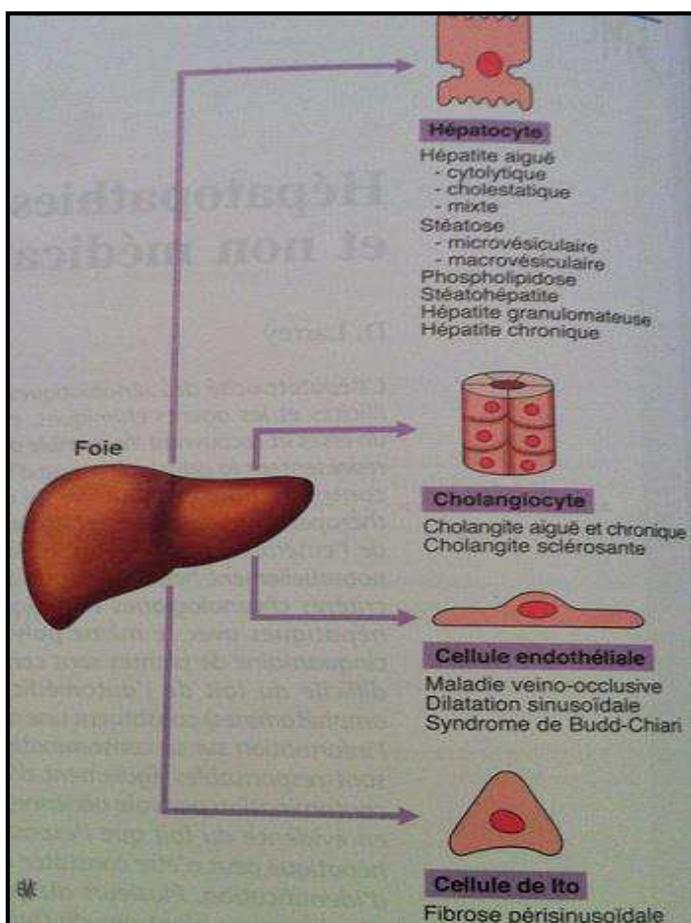


Figure 13 : Pathologies selon les cellules hépatiques concernées

Une étude prospective américaine de 1998 à 2007 a mis en avant les causes d'hépatites aiguës graves. Selon cette étude, plus de 57% de ces hépatites sont d'origine médicamenteuse dont 46% dues au paracétamol⁵⁶.

Cette étude renforce les connaissances sur les risques biologiques liés à une prise inadaptée de médicaments.

Étude prospective de 1998 à 2007 (US Acute Liver failure group) : 1147 malades (adapté d'après la référence [11]) (%)	
Intoxication au paracétamol	46
Autres médicaments	11
Hépatites virales A + B	10
Hépatites auto-immunes	5
Hépatite ischémique	4
Maladie de Wilson	2
Autres causes	7
Causes inconnues	14

Figure 14 : Causes d'hépatites aiguës graves

3-2-Adaptation posologique chez l'insuffisant hépatique (revue de la littérature) :

3-2-1-Antalgiques et anti-inflammatoires :

- Paracétamol :

La métabolisation du paracétamol est exclusivement hépatique et aboutit à la formation d'un métabolite actif fortement toxique pour le foie, le N-acétyl-p-benzoquinone (NAPQI). Ce métabolite va interagir avec la glutathion peroxydase (enzyme de la métabolisation des médicaments) jusqu'à saturation. L'accumulation de paracétamol et de NAPQI va entraîner une cytolysé hépatique se traduisant biologiquement par une augmentation de la transaminasémie (ASAT et ALAT)³².

Le seuil d'hépatotoxicité pour le paracétamol est de 120 μ g/mL 4h après son administration.

L'atteinte hépatique peut être sévère à plus de 300 μ g/mL à 4heures après administration pouvant amener une intoxication aiguë qui, si elle n'est pas traitée s'avère mortelle dans plus de 2% des cas (la concentration efficace étant de l'ordre de 10-20 μ g/mL).

Cette intoxication médicamenteuse peut être d'origine iatrogénique suite à une prescription médicale ou accidentelle lors d'une automédication. Chez le sujet sain on observera une intoxication hépatique après administration d'au moins 10g en une prise⁴.

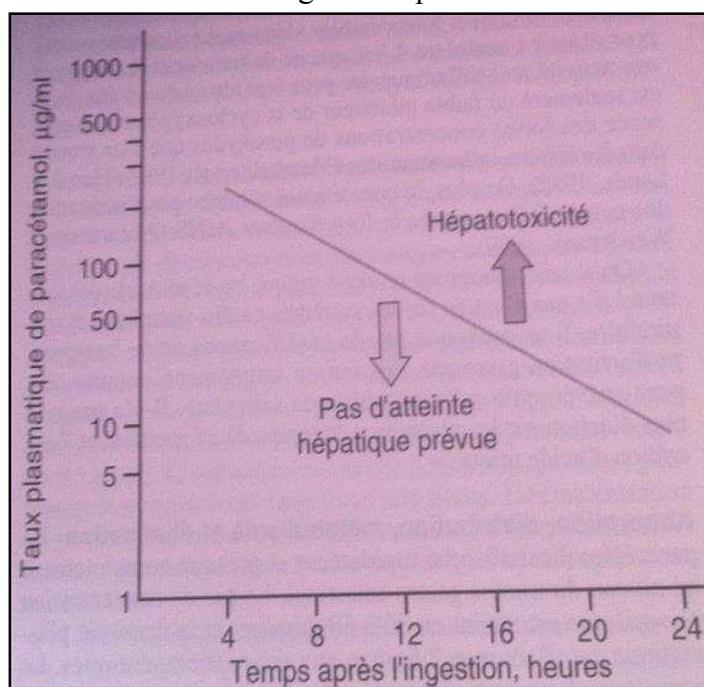


Figure 15 : Seuil d'hépatotoxicité selon la concentration plasmatique de paracétamol

Le paracétamol étant la principale cause d'hépatite aiguë, de nombreux auteurs suggèrent une diminution des posologies chez l'insuffisant hépatique selon le stade voir sa contre-indication peu importe l'intensité de l'insuffisance hépatique

-une adaptation posologique à 2g/24h est préconisée en cas d'atteinte hépatique cytolytique décrivant un taux d'ASAT/ALAT inférieur à 8 fois la LSN (limite supérieure normale)²⁷

-la prescription du paracétamol est à proscrire si ce taux est supérieur à 8 fois la LSN²⁷.

-la posologie ne doit pas dépasser les 40mg/kg/j chez l'insuffisant hépatique peu importe la sévérité³².

Les plus précautionneux mettent en avant l'hépatotoxicité du paracétamol chez les sujets sains et le taux élevé d'hépatites aiguës dont il est responsable pour justifier la *contre-indication de cette molécule chez tous les insuffisants hépatiques*^{34,61}.

- Codéine :

L'insuffisance hépatique se traduit par une augmentation de la demi-vie de la codéine en diminuant son métabolisme hépatique. L'effet analgésique étant lié à sa transformation hépatique en morphine qui sera dégradée au niveau du foie, la codéine est ainsi considérée comme un promédicament. Seulement 10% de la codéine absorbée se transforme en morphine, ce qui implique une administration massive volontaire (tentative de suicide) pour entraîner une intoxication. Cette situation d'accumulation de morphine serait néfaste chez un insuffisant hépatique. Par contre, l'accumulation de codéine non-transformée n'aura pas d'effet significatif sur l'hépatotoxicité du fait de son inactivité sur l'organisme.

Les auteurs ne se prononcent que peu sur les rapports entre insuffisance hépatique et dose de codéine. En effet, sa *contre-indication de prescription n'est décrite qu'en cas d'atteinte hépatique sévère* par certains auteurs^{27,32}.

Deux données sont pourtant à prendre en compte :

-Son association avec le paracétamol dans la plupart des médicaments contenant de la codéine
-Son action de transformation et de métabolisation (morphine) hépatique pouvant amener une intoxication en cas d'abus.

- Tramadol :

L'insuffisance hépatique va entraîner, une augmentation de sa demi-vie déjà longue pour un antalgique (6h) ainsi qu'une accumulation de la molécule par diminution de son métabolisme hépatique. Ces modifications pharmacocinétiques peuvent provoquer une intoxication hépatique et il est *recommandé de diminuer les doses en cas d'insuffisance modérée et même de contre-indiquer le médicament en cas d'insuffisance hépatique sévère*²⁷.

Tout comme la codéine, ce médicament est souvent associé au paracétamol, alors malgré une toxicité intrinsèque mineure, ces recommandations viennent renforcer la vigilance à apporter à ce médicament et renforcer l'effet pharmacologique recherché.

- Ibuprofène :

L'administration ne décrit pas d'hépatotoxicité lorsque la dose est inférieure à 1600mg/24h chez l'insuffisance hépatique malgré une augmentation significative de sa demi-vie par diminution de sa métabolisation hépatique et son augmentation de concentration de la fraction libre dans le sang.

Cette molécule étant néphrotoxique, les modifications pharmacocinétiques liées à l'insuffisance hépatique entraînent une accumulation de la molécule dans le sang et peuvent provoquer une insuffisance rénale aiguë. Ainsi, la Société Francophone de Médecine Buccale et Chirurgie Buccale (SFMBCB) *contre-indique la prescription d'AINS chez l'insuffisant hépatique sévère*^{9, 61}.

Une deuxième conséquence de l'administration d'AINS chez l'insuffisant hépatique est une potentialisation de troubles de l'hémostase. En effet, l'insuffisant hépatique va produire moins de facteurs de coagulation d'une part et l'ibuprofène possède une activité intrinsèque antiactivant plaquettaire d'autre part.

L'Ibuprofène nécessite une double attention chez l'insuffisant hépatique sans entraîner d'hépatotoxicité :

-Apparition d'une I.R.A.

-Potentialisation de troubles de l'hémostase.

- Prednisolone :

Les corticostéroïdes administrés en odontologie et en particulier la prednisolone ont l'avantage de décrire une métabolisation à la fois hépatique et rénale permettant un relais métabolique rénal en cas d'insuffisance hépatique. De plus, la prednisolone ne nécessitant pas de transformation hépatique, elle sera directement active sans atteinte de l'homéostasie hépatique.

Ainsi de nombreux auteurs vont dans le sens des recommandations de la SFMBCB à savoir *qu'aucune contre-indication ne concerne la prednisolone en cas d'insuffisance hépatique*.

Cependant ces mêmes auteurs préconisent une surveillance étroite en cas d'insuffisance sévère²⁷.

3-2-2-Les Antibiotiques :

- Amoxicilline :

L'amoxicilline est une molécule qui est peu liée aux protéines plasmatiques hépatiques et dont la métabolisation hépatique est faible (15-20%). Ainsi, en cas d'insuffisance hépatique, une augmentation de 25% de la demi-vie de la molécule sera observée et considérée négligeable car la demi-vie physiologique de la molécule est courte (1h).

En cas d'insuffisance hépatique, les études vont toutes dans le même sens et décrivent l'amoxicilline comme une molécule non-hépatotoxique et donc non contre-indiquée et sans nécessité d'adaptation posologique^{1,27,34}.

- Acide Clavulanique :

Sa pharmacocinétique n'est que peu hépato-dépendante (faible liaison protéique et faible métabolisation hépatique). Aucune étude ne décrit d'hépatotoxicité relative à l'administration d'acide clavulanique. *Ainsi aucune adaptation posologique ni contre-indication ne semble concerner cette molécule en cas d'insuffisance hépatique.*

- Spiramycine :

Les macrolides ont la particularité de décrire une métabolisation et élimination exclusivement hépatique. Une diminution des fonctions hépatiques, même faible, peut avoir des conséquences importantes en termes de toxicité hépatique notamment par inhibition de certaines isoformes du Cytochrome P450 pouvant conduire à une arythmie ventriculaire grave.

Ainsi presque tous les auteurs contre-indiquent formellement la spiramycine ainsi que tous les macrolides en cas d'insuffisance hépatique même légère^{1,27,34}.

- Métronidazole :

La pharmacocinétique du métronidazole décrit une métabolisation hépatique exclusive ainsi qu'une demi-vie assez longue (7,3 heures). Ainsi, en cas d'insuffisance hépatique, les risques d'hépatotoxicité sont liés à une diminution de la métabolisation et à une augmentation significative de la demi-vie.

Ainsi ici encore les auteurs sont unanimes quant aux recommandations concernant le métronidazole en cas d'insuffisance hépatique^{1,34} :

-Réduire la posologie en cas d'atteinte hépatique faible à modérée

-Contre-indiquer la molécule en cas d'insuffisance hépatique sévère

- Clindamycine :

La clindamycine (macrolide apparenté) décrit un fort métabolisme (>10%) et une forte élimination hépatique. De ce fait, en cas d'insuffisance hépatique, une augmentation de la demi-vie et une accumulation de la molécule peuvent avoir des conséquences toxiques sur l'organisme tout comme les macrolides.

Une diminution de la posologie est recommandée en cas d'insuffisance hépatique afin de limiter l'accumulation de cette molécule et de ses métabolites actifs¹.

- Doxycycline :

Les tétracyclines sont des molécules dont la pharmacocinétique est modérément hépato-dépendante au niveau de sa distribution (forte liaison protéique), de sa métabolisation (faible < 20%) et de son élimination (hépatique et rénale).

En odontologie, les posologies de doxycycline dépassent rarement les 300mg/j alors que les doses hépatotoxiques chez le sujet sain sont de l'ordre de 2-3g/j. Cependant en cas d'atteinte hépatique, certaines pathologies peuvent se manifester. En effet en cas d'intoxication aux tétracyclines, un ictère, une urémie, une acidose ainsi qu'un choc peuvent survenir.

Ainsi les auteurs préconisent une simple surveillance hépatique en cas de prescription de doxycycline chez l'insuffisant hépatique¹.

3-3-Adaptation posologique chez l'insuffisant rénal (revue de la littérature) :

3-3-1-Antalgiques et anti-inflammatoires :

- Paracétamol :

Comme décrit précédemment chez l'insuffisant hépatique, le risque de toxicité du paracétamol vient de l'accumulation de NAPQI. Ce métabolite est hépatotoxique mais aussi néphrotoxique. En effet, son accumulation dans l'organisme du fait d'une élimination retardée peut être responsable d'une nécrose tubulaire rénale.

Cependant le rein étant moins sensible au NAPQI que le foie, les auteurs ne préconisent *jamais d'adaptation posologique ni de contre-indication en cas d'insuffisance rénale^{4,27,62}.*

- Codéine :

La pharmacocinétique de la codéine ne concerne que peu les fonctions rénales (élimination à 80% par le foie). Malgré le fait que certains auteurs soulignent qu'il est difficile de définir le seuil de toxicité exacte pour chaque opioïde, *aucun auteur ne met en avant de recommandation particulière en cas d'insuffisance rénale*. Cependant, certains auteurs émettent des réserves chez la personne âgée du fait d'une diminution physiologiques des fonctions hépatiques, rénales et du volume de distribution de la codéine^{26,32,62}.

- Tramadol :

Peu d'études mettent en évidence la relation entre le tramadol et sa toxicité rénale. Cependant sa demi-vie sera multipliée par deux (12h) en cas d'insuffisance rénale sévère. Ainsi les auteurs préconisent^{4,27,62} :

- *une réduction de moitié de la posologie et un intervalle de prise de 8h en cas d'insuffisance rénale légère à modérée.*

- *même recommandation voir la contre-indication en cas d'insuffisance rénale sévère.*

- Ibuprofène :

Les différents articles et recommandations concernant l'ibuprofène ne permettent pas de consensus. Deux notions sont à prendre en compte concernant les fonctions rénales :

- la diminution des fonctions rénales par diminution de la sécrétion des prostaglandines
- l'augmentation de sa toxicité du fait de l'hypoalbuminémie en cas d'insuffisance rénale

En effet, la diminution de la synthèse de prostaglandines (inhibition de COX2) va engendrer une néphrite interstitielle et une nécrose papillaire pouvant aggraver une insuffisance rénale voir déclencher une insuffisance rénale aiguë⁴. Par ailleurs, la fuite de l'albumine en cas d'insuffisance rénale va augmenter la fraction libre de cette molécule liée à 90% à l'albumine chez le sujet normorénal.

A la vue de ces éléments, les auteurs recommandent^{27,32,62} :

- *soit une diminution posologique en cas d'insuffisance modérée comme sévère*

- *soit une contre-indication ferme en cas d'insuffisance rénale*

- *soit une contre-indication dès que l'insuffisance rénale est modérée (<60mL/mn) (SFMBCB)*

- Prednisolone :

Aucun risque de toxicité n'a été mis en évidence de cette molécule chez l'insuffisant rénale.

Cependant, une simple *précaution d'emploi* est notée par la SFMBCB sans plus de précisions⁹.

3-3-2-Les antibiotiques :

- Amoxicilline :

Cet antibiotique décrit une élimination exclusivement rénale dont plus de 50% sera éliminé sous forme active inchangée pouvant amener une néphrite interstitielle⁴.

Face à ces considérations pharmacocinétiques et pathologiques, les auteurs sont unanimes et préconisent une *réduction posologique selon le stade de l'insuffisance rénale* :

Clairance de la créatinine	60 à 30mL /mn	30 à 10mL/mn	< 10mL/mn
Posologie de l'amoxicilline ¹	1g/j (2prises) ou une dose normale toutes les 8h	500mg en dose d'attaque puis 250mg toutes les 12h	500mg en dose d'attaque puis 250mg toutes les 24h

Clairance de la créatinine	30 à 10mL/mn	< 10mL/mn
Posologie de l'amoxicilline ²⁷	1g en dose d'attaque puis 500mg toutes les 12h	1g en dose d'attaque puis 500mg toutes les 24h

- Acide Clavulanique :

Une augmentation de la demi-vie sera décrite en cas d'insuffisance rénale du fait de son élimination exclusivement rénale (30% sous forme active). Les auteurs recommandent donc *une diminution des posologies en cas d'insuffisance rénale*^{1,42} :

Clairance de la créatinine	60 à 30mL /mn	30 à 10mL/mn	< 10mL/mn
Posologie de l'acide clavulanique	200mg toutes les 8h	200mg toutes les 12h	100mg toute les 12h

- Spiramycine :

La spiramycine est à métabolisation et élimination hépatique, ainsi en cas d'insuffisance rénale *aucune modification posologique n'est indiquée*¹.

- Métronidazole :

Lors de sa métabolisation hépatique, certains métabolites actifs vont apparaître et seront retrouvés dans les urines du patient. Un seul auteur met en avant une diminution de la posologie chez l'insuffisant rénal²⁷, cependant face à l'absence de néphrotoxicité, la plupart des auteurs ne recommande *pas d'adaptation posologique ni de contre-indication*^{1,4,27,44,62}.

- Clindamycine :

La clindamycine ne concerne les reins que lors de sa métabolisation ; métabolisation partagée avec le foie, ainsi en cas d'insuffisance rénale, la métabolisation sera assurée par le foie.

Aucune réduction de posologie ni de contre-indication n'est émise concernant cette molécule chez l'insuffisant rénal^{1,43,62}.

- Doxycycline :

Cette tétracycline décrit une élimination rénale presque exclusivement sous forme active. Ainsi une diminution de clairance en créatinine va induire une augmentation de sa demi-vie (20h chez le sujet normorénel). Le risque de cette accumulation est la survenue du syndrome de Fanconi.

Ainsi les auteurs préconisent une *réduction de la posologie en cas d'insuffisance rénale modérée et la contre-indique en cas d'insuffisance rénale sévère*^{27,45,62}.

4-Synthèse et recommandations à destination des chirurgiens-dentistes

4-1-Principes généraux de l'adaptation posologique :

Selon que l'on parle d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale, des méthodes et guides d'adaptation posologique sont proposés. Ces méthodes vont nous permettre de justifier et de proposer une réduction posologique adaptée à la nature et au stade d'insuffisance.

4-1-1-En cas d'insuffisance hépatique :

a-Méthodes d'adaptation posologique chez l'insuffisant hépatique :

Les recommandations des auteurs concernant l'adaptation posologique chez l'insuffisant hépatique se concentrent autour de trois facteurs :

- La biodisponibilité
- Le coefficient d'extraction hépatique
- L'hépatotoxicité intrinsèque du médicament et de ses métabolites

En effet, si le médicament décrit une fraction liée importante, en cas d'insuffisance hépatique la fraction libre de la molécule sera d'autant plus importante que le stade est sévère.

Par ailleurs, plus une molécule est à métabolisation ou élimination hépatique importante, plus cette dernière aura une demi-vie qui augmentera avec le stade de l'insuffisance.

Enfin, l'adaptation posologique dépendra de la toxicité du médicament. En effet la dangerosité d'un médicament sera d'autant plus importante qu'il entrainera ou que ses métabolites entraineront une toxicité intrinsèque importante qui sera généralement liée à la saturation des enzymes anti-oxydantes (Glutathion) ou à l'inhibition des Cytochromes P450 responsables de la métabolisation des médicaments.

Ces trois facteurs vont guider nos posologies vers^{3,34} :

Biodisponibilité	Extraction hépatique	Hépatotoxicité	Conduite à tenir
Elevée	-	-	Diminuer la dose d'attaque
-	Elevée	-	Diminuer la dose d'entretien
-	-	Elevée	Diminuer la dose d'attaque et/ou d'entretien selon la cinétique de concentration

b-Facteurs favorisant et toxicité hépatique :

Certains facteurs de risques d'hépatotoxicité médicamenteuse ont été mis en évidence²⁰ :

- La dénutrition ou le jeûne qui diminuent les capacités de détoxication
- Une induction enzymatique pouvant augmenter la transformation d'un autre médicament en métabolite actif (exemple d'un alcoolisme chronique et la prise de paracétamol)
- Facteurs génétiques comme une déficience dans les mécanismes de détoxication des métabolites actifs
- Certains phénotypes HLA (système immunitaire) dont le HLA DRB1 1051 pour l'association amoxicilline-acide clavulanique.
- Un état psychiatrique avec perte de mémoire. Le patient dément va oublier qu'il vient de prendre son médicament et va ainsi augmenter les prises.
- La multiplication des médicaments et des prescripteurs. Face à l'augmentation dans l'organisme de médicaments à métabolisme ou élimination hépatique, une toxicité hépatique par augmentation de la demi-vie des médicaments est possible.

Ces facteurs de risques sont des éléments dont nous devons tenir compte en complément des facteurs biologiques propres au médicament et du stade de l'insuffisance pour ajuster la posologie et éviter les effets indésirables hépatiques liés à une intoxication hépatique médicamenteuse :

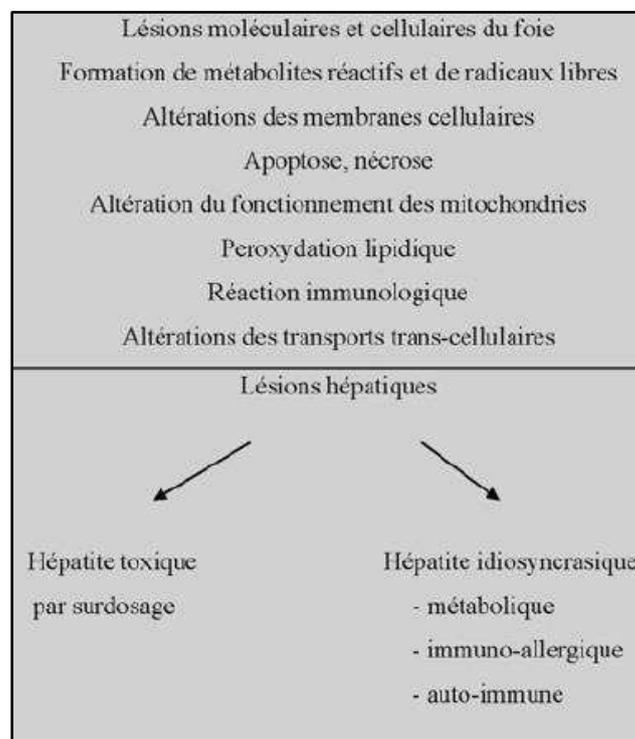


Figure 16 : Lésions cellulaires induites par une pathologie hépatique

4-1-2-En cas d'insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale, les auteurs préconisent plusieurs méthodes : de réduire les doses, d'étendre l'intervalle de prise ou de faire les deux. Certains facteurs pharmacocinétiques et biologiques vont guider cette décision ^{1,11,14} :

- La durée de la demi-vie du médicament chez le sujet normorénal
- La C.M.I. de l'antibiotique prescrit
- Le rôle des reins dans l'élimination et la métabolisation des médicaments
- La néphrotoxicité du médicament et de ses métabolites
- La clairance en créatinine

Plus la demi-vie d'un médicament sera importante plus il sera stratégique d'agir sur l'intervalle de temps entre deux prises en l'augmentant. Plus la demi-vie sera courte plus il sera intéressant d'agir sur la dose administrée.

Si le médicament décrit une forte métabolisation ou élimination rénale alors il faudra confronter le médicament à la clairance en créatinine. Au contraire, si le médicament ne décrit une pharmacocinétique que peu néphro-dépendante et qu'il n'est pas néphrotoxique, alors aucune adaptation posologique ne sera indiquée.

En ce qui concerne les antibiotiques, il faudra confronter la cinétique du médicament avec la C.M.I. du germe pathogène et adapter la posologie de sorte à ce que le patient reçoive la protection antibactérienne la plus longue tout en se situant en deçà du seuil de toxicité.

Demi-vie	Néphrotoxicité	Conduite à tenir
Elevée	-	Augmentation de l'intervalle
Courte	-	Diminuer la dose
-	Elevée	Diminuer la dose ou l'intervalle selon la cinétique de concentration et la clairance en créatinine

Des auteurs recommandent aussi d'ajuster la posologie en fonction de la clairance en créatinine en suivant le nomogramme de Dettli.

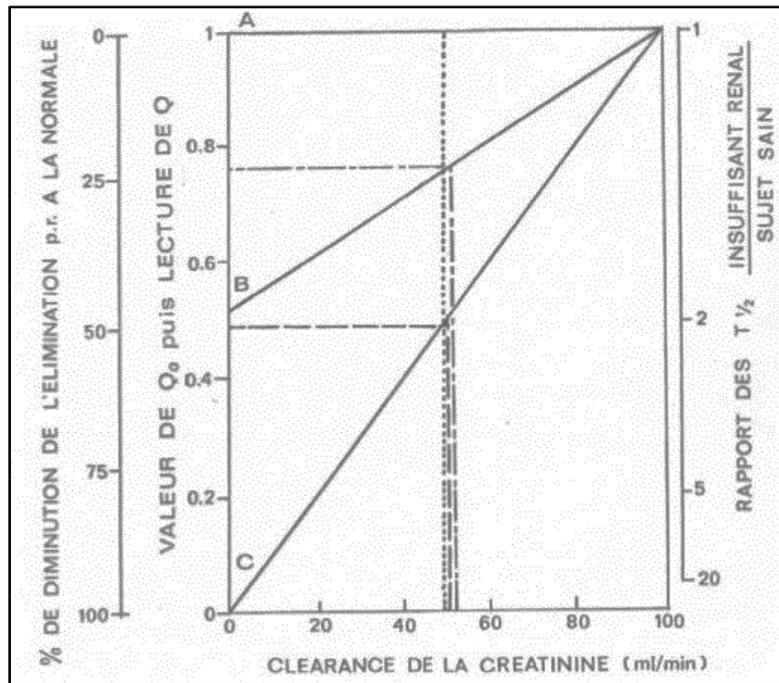


Figure 17 : Nomogramme de Dettli

En effet, selon la clairance en créatinine et le facteur d'extraction extra-rénal, il est possible de déterminer le coefficient d'adaptation posologique et donc de déterminer la dose journalière à administrer. Il permet dans l'exemple de la figure 17 de déterminer qu'une diminution de la clairance de 50% induira une diminution de la dose journalière de 50%. Cela ne permet pas de déterminer le rythme d'administration ni la dose par administration. Ces notions seront déterminées par l'analyse de la pharmacocinétique et de la toxicité du médicament.

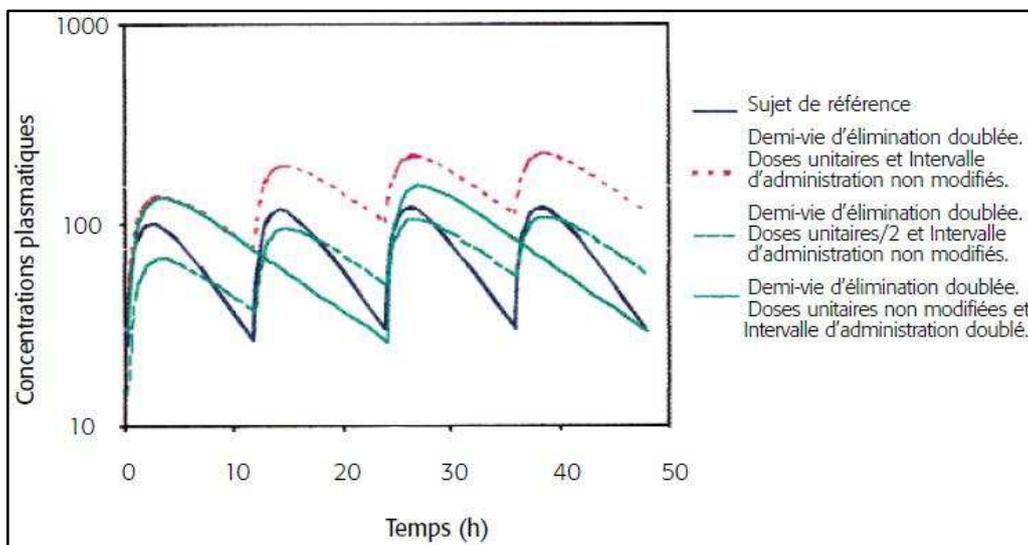


Figure 18 : Effets pharmacocinétiques selon des modifications posologiques

4-2-Adaptation posologique recommandée chez l'insuffisant hépatique :

4-2-1- Antalgiques

- Paracétamol :

Les conclusions concernant l'hépatotoxicité du paracétamol varient selon les auteurs.

Malgré ces discordances il ne faut pas oublier que le paracétamol est le médicament causant le plus d'intoxications médicamenteuses, et qu'il décrit une pharmacocinétique particulièrement agressive envers le foie de via le NAPQI. Les auteurs, suivant les données biologiques, restent tous très vigilants.

Nous concluons qu'il serait nécessaire de proposer une *adaptation posologique chez l'insuffisant hépatique léger et modéré, voire le contre-indiquer en stade sévère.*

Score de Child-Pugh	Sujet Sain	A	B	C
Posologie	3g/24h	2g/24h	1g/24h	C.I.

Score de Child-Pugh	MATIN	MIDI	SOIR
Sujet Sain	1g	1g	1g
A	1g	500mg	500mg
B	500mg	-	500mg
C	C.I.		

- La codéine :

Il ressort de l'analyse de la littérature sur la toxicité hépatique trop peu d'études et beaucoup de discordances entre les auteurs rendant difficile la décision thérapeutique. Il faut cependant considérer le fait d'une part, que cette molécule est souvent associée au paracétamol d'une part et que l'hépatotoxicité est renforcée par le métabolisme de la codéine transformée en morphine.

Ainsi nous préconisons une *diminution de la posologie chez l'insuffisant hépatique léger à modéré et la contre-indiquer en stade sévère.*

Score de Child-Pugh	<i>Sujet Sain</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>C</i>
Posologie	<i>180mg/24h</i>	<i>120mg/24h</i>	<i>120mg/24h</i>	<i>C.I.*</i>

Score de Child-Pugh	MATIN	MIDI	SOIR
Sujet Sain	<i>1000/60mg</i>	<i>1000/60mg</i>	<i>1000/60mg</i>
A	<i>1000/60mg</i>	<i>500/30mg</i>	<i>500/30mg</i>
B	<i>600/50mg</i>	-	<i>600/50mg</i>
C	<i>C.I.*</i>		

**en cas d'association avec le paracétamol, sinon réduire à 120mg/24h*

NB : En vert : Les doses de paracétamol conseillées en association avec la codéine

- Tramadol :

Tout comme la codéine, cette molécule décrit une métabolisation hépatique et se retrouve très souvent associée au paracétamol. Les considérations biologiques confortent les conclusions des études plus nombreuses, et la corrélation des deux aspects permet d'indiquer tout comme pour la codéine une *diminution de la posologie en cas d'insuffisance légère ou modérée et la contre-indiquer en stade sévère.*

Score de Child-Pugh	<i>Sujet Sain</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>C</i>
Posologie	<i>450mg/24h</i>	<i>150mg/24h</i>	<i>150mg/24h</i>	<i>C.I.*</i>

Score de Child-Pugh	MATIN	MIDI	SOIR
Sujet Sain**	<i>1300/150mg</i>	<i>1300/150mg</i>	<i>1300/150mg</i>
A	<i>650/75mg</i>	<i>500mg</i>	<i>650/75mg</i>
B	<i>500/75mg</i>	-	<i>500/75mg</i>
C	<i>C.I.*</i>		

**en cas d'association avec le paracétamol, sinon réduire à 150mg/24h*

***Deux comprimés de 650mg/75mg par prise*

NB : En vert : Les doses de paracétamol conseillées en association avec le tramadol

4-2-2- Anti-inflammatoires :

- Ibuprofène :

Les AINS ne décrivent pas d'hépatotoxicité intrinsèque. Cependant leur néphrotoxicité en cas d'insuffisance hépatique ainsi que la potentialisation de troubles de l'hémostase, font qu'une *contre-indication sera indiquée chez l'insuffisant hépatique sévère* comme le souligne la SFMBCB, cependant aucune étude ne renseigne une adaptation posologique qui nous semble nécessaire en cas d'insuffisance légère à modérée :

Score de Child-Pugh	<i>Sujet Sain</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>C</i>
Posologie	<i>1200/1600mg</i>	<i>?</i>	<i>?</i>	<i>C.I.</i>

- Prednisolone :

La prednisolone ne présentant pas de toxicité en cas d'insuffisance hépatique, une simple *surveillance chez l'insuffisant hépatique sévère sera indiquée*. La posologie indiquée est de 1mg/kg/24h sans dépasser 100mg/24h en odontologie en une prise le matin.

4-2-3- Antibiotiques :

- Amoxicilline :

Cet antibiotique est décrit comme étant un médicament non-hépatotoxique dont la demi-vie ne sera que peu augmentée en cas d'insuffisance hépatique (25%).

Les études ainsi que les données biologiques permettent de conclure qu'il n'est *pas besoin d'adapter la posologie de l'amoxicilline en cas d'insuffisance hépatique*.

- Acide Clavulanique :

La littérature ne décrit que peu les relations entre acide clavulanique et toxicité hépatique.

Cela s'explique par le fait que cette molécule est considérée comme non hépatotoxique du fait d'une pharmacocinétique peu hépato-dépendante.

Ainsi aucune adaptation posologique ne concerne l'acide clavulanique.

- Spiramycine :

Les auteurs sont unanimes concernant la spiramycine. En effet, des risques généraux peuvent survenir tels qu'une arythmie ventriculaire grave ou une cytolysse hépatique massive. La spiramycine comme tous les macrolides est *strictement contre-indiquée chez l'insuffisant hépatique peu importe le stade de l'insuffisance*.

- Métronidazole :

Les facteurs pharmacocinétiques sont largement en faveur de la diminution des doses du fait d'une part du fait de l'augmentation de la demi-vie (7,3h chez le sujet sain) et d'autre part du fait que la C.M.I. de la plupart germes sensibles au métronidazole se situe très largement en dessous des concentrations plasmatiques après une administration de 500mg.

La revue de littérature permet d'affirmer qu'il est nécessaire de *réduire les posologies en cas d'insuffisance légère à modérée et de contre-indiquer cette molécule en stade sévère :*

Score de Child-Pugh	Sujet Sain	A	B	C
Posologie	1,5g/24h	750mg/24h	750mg/24h	C.I.

Score de Child-Pugh	MATIN	MIDI	SOIR
Sujet Sain	500mg	500mg	500mg
A	250mg	250mg	250mg
B	250mg	-	250mg
C	C.I.		

- Clindamycine :

Les données pharmacocinétiques rejoignent largement les avis des auteurs à savoir une diminution de la posologie en cas d'insuffisance hépatique peu importe le stade.

Par ailleurs, l'étude de la courbe pharmacocinétique de cette molécule, son niveau comparé à la C.M.I. des bactéries sensibles ainsi que l'augmentation de la demi-vie (3h chez le sujet sain) permettent de proposer *l'adaptation posologique* suivante :

Score de Child-Pugh	Sujet Sain	A	B	C
Posologie	1200mg/24h	900mg/24h	900mg/24h	600mg/24h

- Doxycycline :

Comme décrit dans les bases cliniques, les tétracyclines ont un seuil de toxicité élevé (2-3g/j) alors que les doses administrées en odontologies ne dépassent pas les 300mg/j. Ainsi la conclusion rejoint celles de la littérature à savoir *qu'aucune adaptation posologique n'est indiquée chez l'insuffisant hépatique, seule une simple surveillance en cas d'insuffisance sévère est recommandée.*

Score de Child-Pugh	MATIN	MIDI	SOIR
Sujet Sain	600mg	-	600mg
A	450mg	-	450mg
B	450mg	-	450mg
C	300mg	-	300mg

4-3-Adaptation posologique recommandée chez l'insuffisant rénal :

4-3-1-Les Antalgiques :

- Paracétamol :

Le paracétamol est une molécule à faible risque néphrotoxique. En effet, en cas d'insuffisance rénale, l'augmentation de la demi-vie n'aura d'effet néphrotoxique par nécrose tubulaire (I.R.A. dans 2% des cas) qu'en cas de prise excessive. De plus, dans la littérature il n'est jamais indiqué de réduire la posologie de ce médicament en cas d'insuffisance rénale.

Ainsi, en cas d'insuffisance rénale isolée, le paracétamol ne *nécessite pas d'adaptation de la posologie ni contre-indication.*

- Codéine :

Tout comme le paracétamol, cet antalgique ne décrit aucune néphrotoxicité intrinsèque ni une pharmacocinétique à prédominance rénale. Cependant, la M6G (morphine-6-glucuronide issue de la transformation hépatique de la codéine) décrira une élimination rénale. Ainsi, en cas d'insuffisance rénale, l'effet pharmacologique et la demi-vie de la M6G et de la codéine seront augmentées.

En dépit de ces constatations biologiques, la littérature n'indique pourtant pas d'adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale. *Une simple surveillance chez le sujet âgé (diminution physiologique des fonctions rénales et hépatiques) est conseillée.*

- Tramadol :

En cas d'insuffisance rénale, la demi-vie déjà longue (6h) de cet antalgique peut être multipliée par deux (12h). La littérature ne se prononce que peu sur cet antalgique en cas d'insuffisance rénale, de plus il ne présente pas de toxicité rénale, mais une action prolongée de cet antalgique augmentera les effets indésirables du fait d'une action prolongée sur le SNC. *Il sera indiqué de diminuer les doses lors d'une insuffisance rénale :*

Clairance en Créatinine (en mL/mn)	Sujet Sain	> 60	59 à 30	29 à 10	< 10
Posologie	450mg/24h	300mg/24h	200mg/24h	150mg/24h	150mg/24h

Clairance en Créatinine (en mL/mn)	MATIN	MIDI	SOIR
Sujet Sain**	1300/150mg	1300/150mg	1300/150mg
>60	1300/150mg**	650/75mg	650/75mg
59 à 30	650/75mg	650/75mg	650/75mg
< 29	650/75mg	1g	650/75mg

**Deux comprimés de 650mg/75mg par prise

NB : En vert : les doses de paracétamol conseillées en association avec le tramadol

4-3-2-Les Anti-inflammatoires :

- Ibuprofène :

Les AINS sont peu utilisés en odontologie et lorsqu'ils le sont, il s'agit d'une durée de 3 à 5 jours. Ainsi les risques de causer une I.R.A. ou d'aggraver une I.R. sont faibles. Cependant il ne faut pas oublier que cette molécule, décrivant une demi-vie courte, est néphrotoxique, toxicité aggravée en cas d'insuffisance rénale.

Nous préconisons donc une adaptation posologique chez l'insuffisant rénal léger mais une contre-indication en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère :

Clairance en Créatinine (en mL/mn)	Sujet Sain	> 60	< 59
Posologie	1200-1600mg/24h	800-1000mg/24h	C.I.

Clairance en Créatinine (en mL/mn)	MATIN	MIDI	SOIR
Sujet Sain	400mg	400mg	400mg
>60*	400mg	200mg	200mg
59 à 30	C.I.		
29 à 10			
< 10			

**possibilité d'une prise intermédiaire de 200mg entre le midi et le soir*

- Prednisolone :

Cet A.I.S. est absolument non toxique pour les reins. En effet, malgré une accumulation de la molécule en cas d'insuffisance rénale (hypoalbuminémie, élimination rénale), cette molécule ne présentant pas de toxicité rénale intrinsèque, aucune adaptation posologique ne sera indiquée en cas d'insuffisance rénale, et l'administration de 1mg/kg (sans dépasser 100mg) le matin en une prise est la posologie à respecter dans ce cas-ci comme chez le sujet normorénal.

4-3-3-Les Antibiotiques :

- Amoxicilline :

Concernant cet antibiotique, les auteurs sont unanimes et préconisent une *diminution de la posologie face à la néphrotoxicité modérée de l'amoxicilline*. Afin de trancher entre les recommandations d'adaptation deux facteurs sont importants à analyser :

- *Le rapport entre la cinétique d'élimination et la C.M.I. :*

Avec une prise de 1g d'amoxicilline le patient normorénal aura une concentration sérique supérieure à la C.M.I. pendant 4h.

- *La durée de la demi-vie :*

La demi-vie de l'amoxicilline est courte (2h), cependant en cas d'insuffisance rénale cette dernière sera sensiblement augmentée offrant une couverture efficace plus longue selon le stade de l'insuffisance.

Nous proposons donc les posologies suivantes :

Clairance en Créatinine (en mL/mn)	Sujet Sain	> 60	59 à 30	29 à 10	< 10
Posologie	2g/24h	1,5g/24h	1,25g/24h	1,25g/24h	750mg/24h

Clairance en Créatinine (en mL/mn)	MATIN	MIDI	SOIR
Sujet Sain	1g	-	1g
>60	1g	-	500mg
59 à 30	1g	-	250mg
29 à 10	1g	-	250mg
< 10	500mg	-	250mg

- Acide Clavulanique :

Lors d'une insuffisance rénale, cet antibiotique décrira une diminution de l'élimination rénale et une augmentation de la demi-vie. Cette constatation pharmacocinétique corrélée au fait que l'élimination rénale concerne 30% de molécules actives nous permet de proposer (en accord avec la revue de la littérature) *l'adaptation posologique* suivante :

Clairance en Créatinine (en mL/mn)	Sujet Sain	> 60	59 à 30	29 à 10	< 10
Posologie	250mg/24h	250mg/24h	200mg/24h	200mg/24h	100mg/24h

Clairance en Créatinine (en mL/mn)	MATIN	MIDI	SOIR
Sujet Sain	875/125mg	-	875/125mg
>60	875/125mg	-	500/125mg
59 à 30	875/125mg	-	250/62.5
29 à 10	875/125mg	-	250/62.5
< 10	500/31.5mg*	-	250/62.5

*Prendre un comprimé de 125/31.5mg et un comprimé de 250mg d'amoxicilline

NB : en bleu : les doses d'amoxicilline conseillées en association avec l'acide clavulanique

- Spiramycine :

Du fait de sa pharmacocinétique quasi exclusivement hépatique, nous nous accordons avec les conclusions de la littérature à savoir *qu'aucune adaptation posologique n'est indiquée en cas d'insuffisance rénale.*

- Métronidazole :

Toutes les données concernant une éventuelle adaptation posologique du métronidazole chez l'insuffisant rénale vont dans le sens d'une posologie identique à celle indiquée chez le sujet normorénal. Cependant en observant la courbe cinétique de cet antibiotique, nous pouvons nous apercevoir que ses concentrations sont nettement au-dessus de la C.M.I. des germes y étant sensibles. Ces concentrations seront hautes pendant un temps d'autant plus important que la clairance en créatinine sera faible par accumulation (retard d'élimination rénale).

Nous justifions l'adaptation posologique suivante par la cinétique de cette molécule et son rapport avec la C.M.I. :

Clairance en Créatinine (en mL/mn)	Sujet Sain	> 60	59 à 30	29 à 10	< 10
Posologie	1,5g/24h	1,25g/24h	1,25g/24h	1g/24h	1g/24h

Clairance en Créatinine (en mL/mn)	MATIN	MIDI	SOIR
Sujet Sain	500mg	500mg	500mg
>60	500mg	250mg	500mg
59 à 30	500mg	250mg	500mg
29 à 10	500mg	-	500mg
< 10	500mg	-	500mg

- Clindamycine :

Cette molécule décrit une métabolisation et élimination partagée rénale et hépatique mais majoritairement hépatique. Nous rejoignons donc les recommandations émises par les différentes sources de la littérature à savoir *qu'aucune adaptation posologique ou contre-indication n'est nécessaire chez l'insuffisant rénale*.

- Doxycycline :

Concernant la doxycycline, la balance bénéfice-risque nous impose la plus grande vigilance.

En effet différents aspects sont à prendre en considérations : la possibilité de la survenue du syndrome de Fanconi, une cinétique largement au-dessus de la C.M.I. et un allongement de la demi-vie (20h chez le sujet normoréal). Ces différentes considérations renforcent les conclusions retrouvées dans la littérature et justifient les posologies suivantes :

Clairance en Créatinine (en mL/mn)	<i>Sujet Sain</i>	<i>> 60</i>	<i>59 à 30</i>	<i>< 29</i>
Posologie	<i>200mg/24h</i>	<i>150mg/24h</i>	<i>100mg/24h</i>	<i>C.I.</i>

Clairance en Créatinine (<i>en mL/mn</i>)	Midi ou Soir
Sujet Sain	<i>200mg</i>
> 60	<i>150mg</i>
59 à 30	<i>100mg</i>
< 29	<i>C.I.</i>

5-Conclusions

Malgré des prescriptions de durée brève, le chirurgien-dentiste est exposé au risque toxique par surdosage relatif de médicaments surtout chez les insuffisants rénaux et hépatiques. L'adaptation posologique est impérative mais c'est une gageure pour le dentiste qui ne dispose pas des informations suffisantes ni dans les recommandations, ni dans la presse dentaire.

Pour le chirurgien-dentiste, il y a nécessité d'avoir à disposition des outils d'aide à la prescription en fonction de la sévérité de l'atteinte hépatique ou rénale et en fonction du médicament.

En termes de diagnostic, ce travail a permis de résumer les liens entre la toxicité des médicaments prescrits par le chirurgien-dentiste et l'insuffisance rénale ou hépatique. La corrélation de la pharmacocinétique des médicaments avec les modifications physiologiques (et donc pharmacocinétiques) liées à ces états pathologiques permettent de mettre en évidence les molécules à risques et de proposer une posologie adaptée au cas par cas. L'adaptation posologique sera discutée avec le médecin traitant après avoir évalué la sévérité de l'insuffisance à l'aide des indicateurs biologiques précédemment décrits.

Ce guide pratique permet de comprendre le risque toxique, de l'écarter et de recentrer le chirurgien-dentiste au cœur de la prise en charge médicale du patient tout en lui fournissant les connaissances nécessaires à la compréhension de ce risque.

La diffusion de tableaux d'adaptation posologique à destination des chirurgiens-dentistes pourra contribuer à diminuer les hospitalisations liées à une prise médicamenteuse inadaptée.

Adaptation posologique de médicaments prescrits en odontologie chez l'insuffisant rénal

Terrain	Insuffisance rénale												
	Clairance en mL/mn	Débutante > 60			Modérée 30<-< 60			Sévère < 30			Terminale < 10		
Antibiotiques (mg)	Amoxicilline	1000	-	500	1000	-	250	1000	-	250	500	-	250
	Acide clavulanique	125	-	125	125	-	125	125	-	125	63	-	31,5
	Spiramycine	1,5 MUI	1,5 MUI	1,5 MUI	1,5 MUI	1,5 MUI	1,5 MUI	1,5 MUI	1,5 MUI	1,5 MUI	1,5 MUI	1,5 MUI	1,5 MUI
	Métronidazole	500	250	500	500	250	500	500	-	500	500	-	500
	Clindamycine	600	-	600	600	-	600	600	-	600	600	-	600
	Doxycycline	50	50	50	50	-	50	Contre indiqué					
Antalgiques (mg)	Paracétamol	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
	Codéine	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Tramadol	150	75	75	75	75	75	75	-	75	75	-	75
Anti inflammatoires (mg)	Ibuprofène	400	200	200	Contre indiqué								
	Prednisolone	1mg/kg/24 en 1 prise le matin											

Adaptation posologique de médicaments prescrits en odontologie chez l'insuffisant hépatique

Terrain	Insuffisance hépatique										
	Score Child Pugh	Débutante A			Modérée B			Sévère C			
Antibiotiques (mg)	Amoxicilline	1000	-	1000	1000	-	1000	1000	-	1000	
	Acide clavulanique	125	-	125	125	-	125	125	-	125	
	Spiramycine	Contre indiqué									
	Métronidazole	250	250	250	250	-	250	Contre indiqué			
	Clindamycine	450	-	450	300	-	300	300	-	300	
	Doxycycline	-	200	-	-	200	-	-	200	-	
Antalgiques (mg)	Paracétamol	1000	500	500	500	-	500	Contre indiqué			
	Codéine	60	30	30	50	-	50	Contre indiqué			
	Tramadol	75	-	75	75	-	75	Contre indiqué			
Anti inflammatoires (mg)	Ibuprofène	Pas de données						Contre indiqué			
	Prednisolone	1mg/kg/24 en 1 prise le matin									

BIBLIOGRAPHIE

1. Bergogne-Bérézin E, Dellamonica P. *Antibiothérapie en pratique clinique 2^{ème} édition* . Masson 1999
2. Fournier E. *Toxicologie*. Ellipse 1993
3. Leblanc PP, Aiache JM, Besnier JG, Buri P, Lesne M. *Traité de biopharmacie et pharmacocinétique 6^{ème} édition*. Vigot 1997
4. Page C-P , Curtis MJ , Sutter MC, Walker MJ, Hoffman BB. *Pharmacologie intégrée*. De Boeck Supérieur 1999
5. Goodman Gilman A. *Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments*,. McGraw-Hill 1998
6. Dallel R. *Vers une stratégie antalgique fondée sur l'identification des mécanismes physiopathologiques*. Rev Neurol (Paris), 2000 ; 156 : 10, 831-836
7. Gentili ME, Estèbe JP. *Utilisation du tramadol* 1998 www.mapar.org/2Farticle%2Fpdf%2F74%2FUtilisation%2520clinique%2520du%2520Tramadol.pdf Mars 2013
8. Benyoussef S. Les Tétracyclines pharmatox.voila.net/cours/Tetracyclines.pdf Février 2013
9. Groupe de travail SFMBCB *Recommandations sur les anti-inflammatoires en odontostomatologie* www.societechirorale.com Mars 2013
10. Gonthier R, Cathebras P. *Polypathologies du sujet âgé et réponses thérapeutiques : les pièges à éviter*. La presse médicale 23Oct 1999/28/n°32
11. Musuamba FT, Verbeeck RK. *Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction*. Eur J Clin Pharmacol 2009 65:757-773
12. Verbeeck RK. *Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction*. Eur J Pharmacol 2008 64:1147-1161
13. Medqual www.medqual.fr/pro/Marie/RESSOURCES%20ET%20INFORMATIONS/2-THERA/Nitroimidazoles/Nitro-imidazoles%20revu%202010.pdf Janvier 2013
14. Deray G, Izzedine H, Storme T, Launay-Vacher V. *Modifications pharmacocinétiques au cours de l'insuffisance rénale*. Presse Med 2001 ; 30 :597-604
15. Baaroun V, Descroix V. *Médicaments antalgiques de la douleur aiguë en médecine buccale*. EMC 2012
16. Aouam K. <http://www.infectiologie.org.tn> Février 2013
17. Meynard JL. <http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/DIU-paris/Module%202/MLS-MEYNARD.pdf> Février 2013

18. <http://neurobranches.chez-alice.fr/> Février 2013
19. Jacob L, Cornet C, Losser M-R. *Insuffisance rénale aiguë*. EMC 2010
20. Larrey D. *Foie, médicaments et agents chimiques*. Gastroentérologie clinique et biologique 2009 33 :1136-1146
21. <http://products.sanofi.ca/fr/flagyl.pdf> Février 2013
22. F.D.A. guidelines. *Guidance for Industry: Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and labeling*. May 1998 www.fda.gov Mars 2013
23. F.D.A. guidelines. *Guidance for Industry: Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling*. May 2003 www.fda.gov Mars 2013
24. Cuzin E. *Médicaments et hospitalisations*. Pharmaceutiques Avril 2009
25. EMEA guidelines. *Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function*. www.emea.eu.int 2005 Mars 2013
26. Legrain S, Lacaille S. *Prescription médicamenteuse du sujet âgé*. EMC 2005
27. Timour Q. *Prescription des médicaments en cas d'insuffisance hépatique et rénale*. EMC 2010
28. Diquet B, Soubrie C. *Pharmacocinétique et métabolisme de médicaments*. EMC 1998
29. Rousseau A. *Méthodes pharmacocinétiques d'adaptation de posologie*. EMC 2006
30. Baumelou A. *Insuffisance rénale chronique*. EMC 2003
31. Groupe de travail de la Société de Néphrologie. *Evaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique*. EMC 2009
32. Mazoit J-X. *Comment prescrire des antalgiques chez l'insuffisant rénal et l'insuffisant hépatique ?* Le praticien en anesthésie-réanimation 1999 : 3,3
33. Launay-Vacher V. *Bases pharmacocinétiques de la prescription médicale chez le patient insuffisant rénal*. EMC 2003
34. Paugam-Burtz C, Buyse S, Stocco J, Durand F. *Adaptation des thérapeutiques médicamenteuses en cas d'insuffisance hépatocellulaire*. EMC 2007
35. Aupee O, Almeras D, Le Garlantezec P, Bohand X. *La Doxycycline*. Médecine Tropicale 2009/69/6
36. Sol J-C, Chaynes P, Lazorthes Y. *Les douleurs*.
www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module6/arielle/chapitre_02.pdf Février 2013
37. umvf.omsk-osma.ru/infectiologie/www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/du-lyon/dosagesATB-DUATB-lyon07.pdf

38. Groupe de travail. *Recommandations de l'ANAES sur le Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte*. Diabetes Metab 2003, 29,315-24
39. Wu T-Y, Jen M-H, Bottle A, Molokhia M, Aylin P, Bell D, Majeed A. *Ten-year trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England 1999-2009*. J R Soc Med 2010; 103: 239–250
40. Martin P-Y, Saudan P, Ponte B, Bourquin V. *Adaptation posologique des médicaments couramment utilisés en réanimation lors d'épuration extrarénale continue*. EMC 2009
41. Pharmacocynétique et pharmacodynamique des antibiotiques <http://sites.uclouvain.be/facm2/tulkens/FARM2146/pharmacotherapie/01-pk-pd.pdf> Février 2013
42. Notice Augmentin <http://sites-final.uclouvain.be/facm2/> Février 2013
43. Notice Clindamycine <http://sites-final.uclouvain.be/facm2/> Février 2013
44. Notice Flagyl <http://sites-final.uclouvain.be/facm2/> Février 2013
45. Notice Doxycycline <http://sites-final.uclouvain.be/facm2/> Février 2013
46. Notice Amoxicilline <http://sites-final.uclouvain.be/facm2/> Février 2013
47. Spiramycine <http://www.mci-santeanimale.com/upload/article/pdf/spiram.pdf> Février 2013
48. http://frankpaillard.perso.infonie.fr/anesthesie_cirrhotique_insuffisant_hepatique.htm
49. http://rein-echos.fr/wp-content/uploads/2011/02/COURS_FORMAT-TEXTE.pdf
50. http://www.medecine.ups-tlse.fr/du_diu/fichiers/sallerin/antalgiques.pdf
51. Delmas A. *Voies et Centres Nerveux - 10ème édition* - Masson - Paris - 1975
52. Schaad N. Le tramadol : un analgésique atypique <http://revue.medhyg.ch/infos/article.php3?sid=338>
53. <http://products.sanofi.ca/fr/pediapred.pdf>
54. *Recommandations sur la prescription d'antibiotique en odontostomatologie* <http://ansm.sante.fr/>
55. Aouam K. *Macrolides et Apparentés* <http://www.infectiologie.org.tn>
56. Lee WM, Squires Jr RH, Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. *Acute liver failure: summary of a workshop*. Hepatology 2008;47:1401-15
57. Piette F., Le Quintrec JL. *L'emploi d'un médicament nouveau chez les personnes âgées : terra incognita*. Gérontologie et Société 2002, n°103; 73-92
58. PREDICT ; *Increasing the PaRticipation of the ElDerly In Clinical Trials*. February 2008. www.predicteu.org

59. Benhamou JP. *Traité d'hépatologie clinique*. Flammarion. Médecine-Sciences 2002
60. Chang CY, Schiano TD. *Drug hepatotoxicity*. Aliment Pharmacol Ther 2007
61. Lewis JH, Stine JG. *Review article: prescribing medications in patients with cirrhosis – a practical guide*. Aliment Pharmacol Ther 2013
62. Swan SK, Bennett WM. *Drug Dosing Guidelines in patients with renal failure*. West J Med 1992
63. <http://www.iasp-pain.org>

ILLUSTRATIONS

1. Schéma d'un foie humain

<http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/appareil-digestif/cancers-du-foie/maladie/anatomie-physiologie.html>

2. Schéma d'un lobule hépatique

<http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/appareil-digestif/cancers-du-foie/maladie/anatomie-physiologie.html>

3. Schéma d'un rein humain

Page C-P , Curtis MJ , Sutter MC, Walker MJ, Hoffman BB. *Pharmacologie intégrée*. De Boeck Supérieur 1999

4. Schéma d'un néphron

Page C-P , Curtis MJ , Sutter MC, Walker MJ, Hoffman BB. *Pharmacologie intégrée*. De Boeck Supérieur 1999

5. Schéma de la pharmacocinétique des médicaments

Deray G, Izzedine H, Storme T, Launay-Vacher V. *Modifications pharmacocinétiques au cours de l'insuffisance rénale*. Presse Med 2001 ; 30 :597-604

6. Formule de Cockcroft et Gault

http://reseau.diabolo.pagesperso-orange.fr/soignants/Insuff_renale.htm

7. Modèle pharmacocinétique à un compartiment

Hulot J-S. *Place et intérêt des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques par approche population dans le développement des antithrombotiques*. Médecine thérapeutique Volume 12, Numéro 3, 175-82, Mai-Juin 2006, Méthodologie

8. Score de Child-Pugh

Paugam-Burtz C, Buyse S, Stocco J, Durand F. *Adaptation des thérapeutiques médicamenteuses en cas d'insuffisance hépatocellulaire*. EMC 2007

9. Schéma des voies de la douleur

Delmas A. *Voies et Centres Nerveux - 10ème édition* - Masson - Paris – 1975

10. Classification des niveaux de douleurs selon l'O.M.S.

www.who.int/fr/

11. Action des antalgiques périphériques et centraux

http://www.medecine.ups-tlse.fr/du_diu/fichiers/sallerin/antalgiques.pdf

12. Mode d'action des antibiotiques sur une bactérie

<http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/pharma/site.fac/antibipc/ANTIBIOT/ANTIBIO.JPG/ANTIBIOT.JPG>

13. Pathologies selon les cellules hépatiques concernées

Larrey D. *Hépatopathies toxiques médicamenteuses et non médicamenteuses*
EMC 2011

14. Causes d'hépatites aiguës graves

Larrey D. *Hépatopathies toxiques médicamenteuses et non médicamenteuses*
EMC 2011

15. Seuil d'hépatotoxicité selon la concentration plasmatique de paracétamol

Page C-P , Curtis MJ , Sutter MC, Walker MJ, Hoffman BB. *Pharmacologie intégrée.*
p.637 De Boeck Supérieur 1999

16. Lésions cellulaires induites par une lésion hépatique

Larrey D. *Hépatopathies toxiques médicamenteuses et non médicamenteuses*
EMC 2011

17. Nomogramme de Dettli

<http://ead.univ-angers/fr>

18. Effets pharmacocinétiques selon des modifications posologiques

Deray G, Izzedine H, Storme T, Launay-Vacher V. *Modifications pharmacocinétiques au cours de l'insuffisance rénale.* Presse Med 2001 ; 30 :597-604

LEVY Jonathan

<p style="text-align: center;">ADAPTATION POSOLOGIQUE DE MEDICAMENTS PRESCRITS EN ODONTOLOGIE CHEZ L'INSUFFISANT RENAL ET L'INSUFFISANT HEPATIQUE</p>
--

Nice, le 9 juillet 2013

Thèse : Chirurgie-dentaire, Nice, 2013 – n° 42.57.13.14

Résumé :

La prescription médicamenteuse est un acte courant du chirurgien-dentiste. Cet acte doit être pensé et nécessite de prendre des précautions quant à l'état de santé des patients. En effet, certains états pathologiques tels que l'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique obligent une prise de conscience du risque de surdosage inhérent aux modifications physiopathologiques et pharmacocinétiques de ces pathologies.

En France, chaque année, plus de 75.000 hospitalisations sont liés à une prise inappropriée de médicaments, la plupart du fait d'une prescription médicamenteuse inadaptée à l'état de santé du patient. Le risque de surdosage pouvant amener à une hospitalisation est particulièrement fort chez les patients insuffisants rénaux et hépatiques du fait des phases pharmacocinétiques de métabolisation et d'élimination qui concernent quasi exclusivement les reins et le foie.

Une revue de la littérature dans le domaine de la prescription chez l'insuffisant rénal et l'insuffisant hépatique permettront une analyse précise de ces pathologies, de leurs influences sur la métabolisation et l'élimination des médicaments prescrits en odontologie et ainsi de définir un guide pratique d'aide à la prescription d'antalgiques, anti-inflammatoires et antibiotiques.

Mots clés :

- Risque toxique
- Iatrogénèse médicamenteuse
- Odontologie
- Insuffisant rénal
- Insuffisant hépatique

Adresse de l'auteur : Levy Jonathan
771 avenue du Cayre
06340 CANTARON