

IV^{ème} journée normande d'anesthésie-réanimation

PHARMACOCINETIQUE DES AGENTS ANESTHESIQUES CHEZ L'INSUFFISANT RENAL

Marcel CHAUVIN

Service d'Anesthésie-Réanimation

Hôpital Ambroise Paré - 9 av. Charles de Gaulle - 92100 Boulogne

L'insuffisance rénale modifie la pharmacocinétique du thiopental et du méthohéxital. Il ne s'agit pas d'altération de leur métabolisme car celui-ci est uniquement hépatique. Par contre, comme la plupart des acides faibles, l'insuffisance rénale augmente la fraction libre du thiopental qui est de 15 % chez des patients normaux, à 28 % chez ceux atteints d'insuffisance rénale (1).

Des résultats identiques auraient été publiés chez le rat bi-néphrectomisé (2) et ces auteurs avaient constaté que la diminution de la fixation du thiopental à l'albumine s'associait à une augmentation de la distribution du barbiturique dans le cœur et le cerveau avec présence de concentrations plus élevées. Ces anomalies de fixation protéique peuvent s'observer en dépit de concentrations plasmatiques normales des protéines.

L'insuffisance rénale crée des anomalies de la conformation des protéines qui se traduisent par une diminution des capacités de fixation des substances (3). Ghoneim et Pandey (4) ont d'ailleurs rapporté des diminutions de fixation du thiopental à l'albumine bien plus importante que les chiffres d'hypoalbumine correspondants.

Par ailleurs, la valeur du pKa du thiopental est proche de celle du pH physiologique, si bien qu'en cas d'acidose, le thiopental est présent en plus grande quantité sous forme active (non-ionisée et libre). Ainsi la dose d'induction du thiopental doit être injectée plus lentement et doit être réduite de 50 à 75 % en cas d'insuffisance rénale. Les mêmes constatations ont été faites avec le méthohéxital (5). Par contre, la pharmacocinétique du propofol n'est pas modifiée par l'insuffisance rénale (6). L'insuffisance rénale chronique (IRC) augmente aussi la fraction libre de l'étomidate ce qui peut s'associer à un accroissement de l'effet pharmacodynamique (7). La fraction libre du midazolam est presque doublée en cas d'IRC (8). Ceci s'accompagne d'une augmentation significative du volume de distribution. Ces mêmes auteurs ont également rapporté un effet clinique plus prolongé et plus marqué en cas d'IRC, ce qui indique que la dose de midazolam nécessaire doit être réduite chez l'IRC.

Parmi les halogénés, l'enflurane est biotransformé en fluorures inorganiques mais après 2 à 4 heures d'anesthésie, les concentrations ne sont que de 1913 M<1 en cas d'IRC ce qui est bien inférieur au seuil de néphrotoxicité qui est de 50 M/1 (9).

Quant à l'halothane et à l'isoflurane, ces agents peuvent être administrés sans danger en cas d'IRC car les concentrations de fluorures ne sont augmentés que de 1 à 5 M/1 (9,10).

Le desflurane peut aussi être administré en toute sécurité en cas d'IRC. En effet, le métabolisme du desflurane est probablement inférieur à 0,02 % de la fraction inspirée (11).

Par opposition, le sévoflurane est moins stable en présence de chaux et le métabolisme hépatique correspond à 5 % de la fraction absorbée. Les concentrations moyennes de fluorures inorganiques après une anesthésie au sévoflurane sont autour de 20 à 30 M/1 (12), elles peuvent atteindre des moyennes de 50 à 60 M/1 lorsque l'anesthésie au sévoflurane dépasse 5 heures. néanmoins, la plupart des études ne montrent pas d'altération de la fonction rénale après anesthésie au sévoflurane aussi bien chez les patients à fonction rénale normale que chez les patients IRC. En revanche, un travail note une tendance à une diminution du pouvoir de concentration des urines au test chez des patients anesthésiés au sévoflurane et ayant des concentrations de fluorures supérieures à 50 M/1 (13). C'est la raison pour laquelle Mazze et Jamison, dans un éditorial d'Anesthesiology, recommandent de ne pas utiliser le sévoflurane chez les patients à fonction rénale altérée (14).

Parmi les myorelaxants, la succinylcholine, l'atracurium et le mivacurium ne présentent pas de modifications de leur pharmacocinétique en cas d'IRC. Ceci s'explique par leur métabolisme, le succinylcholine et le mivacurium mettant en jeu les pseudo-cholinestérases et l'atracurium la réaction d'hydrolyse d'Hoffmann. Il n'en est pas de même du pancuronium dont la t 1/2 est multipliée par 2 à 5 en cas d'IRC, 40 à 50 % de pancuronium étant éliminés dans les urines. Par ailleurs, en cas d'IRC, existe un risque d'accumulation d'un métabolite actif, le 3 hydroxypancuronium. La t 1/2 du vécuronium est aussi allongée en cas d'IRC mais dans des proportions moindres (50%), par contre le 3 hydroxyvécuronium peut aussi s'accumuler en cas d'IRC.

Parmi les morphiniques, les pharmacocinétiques du fentanyl et de ses dérivés sont peu modifiées par l'IRC. La fraction libre de l'alfentanil et son volume de distribution sont modérément augmentés par l'IRC (15), le rémifentanyl, métabolisé par des estérases non spécifiques, n'est pas influencé par l'IRC et les métabolites de ces morphiniques pipéridiniques sont inactifs.

Par contre, en cas d'IRC, le métabolite 6 glucuroconjugué de la morphine, 10 à 20 fois plus affine des récepteurs que la morphine, et le métabolite norpéthidine de la péthidine, convulsivant, peuvent s'accumuler en cas d'IRC (16), aussi ces morphiniques sont contre indiqués en cas d'IRC.

REFERENCES

- 1.- Burch PG., Stanski DR. - Decreased protein binding and thiopental kinetics. Clin. Pharmacol. Ther, 1982, 32 : 212-217.
- 2.- Ghoneim MM, Pandya HB, Kelley SE, Fischer LJ, Corry RJ. - Binding of thiopental to plasma proteins. Anesthesiology, 1976, 45 : 635-639.
- 3.- Boobis SW.- Alteration of plasma albumin in relation to decreased drug binding in uremia. Clin Pharmacol Ther, 1977, 22 : 147-153.
- 4.- Ghoneim MM, Pandya H, - Plasma protein binding of thiopental in patients with impaired renal or hepatic function. Anesthesiology, 1975, 42 : 545-549.
- 5.- Breimer DD - Pharmacokinetics of methohexitone following intravenous infusion in humans. Br J. Anaesth, 1976, 48 : 643-649.
- 6.- Morcos WE, Payne JP - The induction of anaesthesia with propofol compared in normal and renal failure patients. Postgrad Med J, 1985, 61 :62.
- 7.- Meudermans WEG, Heykants JJP - The plasma protein binding and distribution of etomidate in dog, rat and human blood. Arch Int Pharmacodyn Ther, 1976, 221 : 150-153.
- 8.- Vinik HR., Reves JG, Greenblatt DJ, Abernethy DR, Smith LR. The pharmacokinetics of midazolam in chronic renal failure patients. - Anesthesiology, 1983, 59 : 390-394.
- 9.- Mazze RI, Sievenpiper TS, Stevenson J. Renal effects of enflurane and halothane in patients with abnormal renal function. Anesthesiology, 1984, 60 : 161-165.
- 10.- Mazze RI, Cousins MJ, Barr GA. - Renal effects and metabolism of isoflurane in man. Anesthesiology, 1974, 40 : 536-539.
- 11.- Sutton TS, Koblin DD, Gruenke LD, Weiskopf RB, Rampil IJ, Waskell L, and Eger II EI - Fluoride metabolites after prolonged exposure of volunteers and patients to desflurane. Anesth Analg, 1991, 73 : 180-185.
- 12.- Conzen PF, Nuscheler M, Melotte A, Verhaegen M, Leupolt T, Van Aken H, and Peter K - Renal function and serum fluoride concentrations in patients with stable renal insufficiency after anesthesia with sevoflurane or enflurane. Anesth Analg, 1995, 81 : 569-575.
- 13.- Higuchi H, Sumikura H., Sumita S., Arimura S, Takamatsu F, Kanno M, Satoh T - Renal function in patients with high serum fluoride concentrations after prolonged sevoflurane anesthesia. Anesthesiology, 1995, 83 449-458.
- 14.- Mazzc. - Renal effects of sevoflurane. Anesthesiology, 1995, 83 : 443-445.
- 15.- Chauvin M., Lebrault C., Levron JC., and Duvaldestin P., Pharmacokinetics of alfentanil in chronic renal failure. Anesth Analg, 1987, 66 : 53-56.
- 16.- Chauvin M. Pharmacologie des morphiniques et des antagonistes de la morphine. EMC (Paris). AnesthÈsie-RÈanimation, 36-371-A-10, 1995,18p.