

# Rein et médicaments

## **Fonction du rein :**

*Le rein est un organe indispensable à l'excrétion des déchets du corps humain ainsi qu'à la régulation de la composition des liquides corporels.*

*Les reins ont plusieurs fonctions essentielles :*

- *Fonctions excrétrices, fonction d'élimination*
- *Fonctions sécrétrices, fonction de régulation*

## **Rôles du rein :**

- *Rôle majeur dans l'homéostasie du milieu intérieur => bilan nul des ions et de l'eau*
  - *Régulation de la composition des compartiments liquidiens*
  - *Maintien de l'équilibre acide base*
- *Élimination des déchets du métabolisme : urée, créatinine*
- *Synthèse d'hormones*
  - *Rénine => régulation de la pression artérielle*
  - *1,25 OHD 3 => régulation du bilan phosphocalcique*
  - *Erythropoïétine=> érythropoïèse*
  -

## **I- Introduction :**

- *Le rein est organe qui participe à l'élimination de nombreux médicaments*
- *Du fait de sa riche vascularisation ( 25% du débit cardiaque), le rein est en effet un organe particulièrement vulnérable à la toxicité des médicaments présents dans l'organisme*
- *Il est sensible aux agressions externes de certains médicaments.*
- *la toxicité rénale des médicaments est une situation extrêmement fréquente responsable d'une morbidité et d'une mortalité importantes 15 à 20% des patients admis pour IRA en néphrologie*
- *la pharmacocinétique des médicaments est importante pour comprendre les anomalies entraînés par la diminution de la fonction rénale, qui peut modifiée de nombreuses étapes du devenir d'un médicament (absorption, destruction, biodisponibilité, liaison protidique, élimination)*
- *Il faut craindre l'accumulation du médicament ou des métabolites et donc un effet secondaire et toxique.*
- *Le médecin est obsédé par le risque de néphrotoxicité et d'accumulation des molécules normalement éliminées par le rein*
- *Cette obsession est pleinement justifiée, tant le rein joue un rôle important dans l'élimination de nombreux médicaments.*

## **Epidémiologie :**

- *Récupération d'une fonction rénale normale..... 76,6 %*
- *I. rénale résiduelle .....;..... 15,3 %*
- *Evolution vers I. rénale terminale ou décès..... 8,1 %*
- *les médicaments les plus fréquents en cause : antibiotiques, AINS ,Diurétiques, IEC ARAII, Produits de contraste iodés*

## **Principaux mécanismes :**

- *Hypoperfusion rénale: AINS, IEC, ciclosporine, ARA2*
- *Toxicité tubulaire directe : aminosides, produits de contraste iodés, ciclosporine,*
- *Toxicité tubulaire indirecte:*
  - *Rhabdomyolyse : fibrates, statine*
  - *Hémolyse: quinine, rifampicine*
  - *Cristallurie: indinavir, MTX, acyclovir*
- *Toxicité tubulo-intersticielle : lithium*
- *Immuno-allergique : AINS, lactamines, rifampicine, ciprofloxacine, allopurinol*
- *Glomérulopathie allergique: AINS, D-pénicillamine*
- *Microangiopathie thrombotique: ciclosporine, clopidogrel*

## **Facteurs de risque liés au patient :**

- *IRA fonctionnelle*
- *IRC*
- *Diabète*
- *Myélome*
- *Age>60*
- *Terrain allergique*
- *posologies élevées ou cumulées du médicament*
- *association de néphrotoxiques*

Mécanismes, atteinte	Principaux médicaments
Insuffisance rénale fonctionnelle Hypoperfusion rénale par hypovolémie :	Diurétique AINS*, IEC**, ARA2***, IDR**** Anticalcineurine (ciclosporine, tacrolimus)
Toxicité tubulaire directe aiguë : Aminosides, produits de contraste iodés, cisplatine,	Aminosides, produits de contraste iodés, cisplatine,
Toxicité tubulaire indirecte aiguë : NTA Statines, fibrates par rhabdom	Statines, fibrates
Néphrite tubulo-interstitielle aiguë allergique	Quinine, rifampicine
atteinte glomérulaire	AINS, interféron, D-pénicillamine, sels d'or d'origine immunologique
Fibrose rétropéritonéale	Ergotamine, $\alpha$ -bloquants
Toxicité tubulaire	Antalgiques, lithium, tenofovir Anticalcineurine (ciclosporine, tacrolimus)

## **Excrétion rénale et médicaments :**

*Le % des médicaments pour lesquels l'excrétion urinaire est majoritaire*

- **Anticancéreux 55%**
- **Antibactériens 87%**
- **Antifongiques et Antiparasitaires 48%**
- **Antiviraux 65%**
- **Neurologie 57%**

*Toutes les classes thérapeutiques sont concernées*

## **Insuffisance rénale :**

- **Syndrome qui exprime l'adaptation de l'organisme à la suppression plus ou moins totale du fonctionnement rénal.**
- **Insuffisance rénale aigue si l'agression rénale est :**
  - **Brutale**
  - **Quelques heures**
- **Insuffisance rénale chronique si l'agression rénale est :**
  - **Progressive**
  - **Mois, années**

## **Rappels- épidémiologie :**

- *Lésion rénale ou GFR < 60 ml/mn/1,73m<sup>2</sup>*
- *IRA si >3mois      IRC si < 3mois*
- *Prévalence de l'insuffisance rénale:*  
*15% des patients hospitalisés*  
*50% des patients en unité de soins intensifs*

### **2 situations :**

- *patient «étiqueté» insuffisant rénal = facile*
- *patient non connu comme insuffisant rénal = difficile*
  - *dégradation progressive de la FR des sujets âgés*
  - *FR normale mais pathologie aiguë: déshydratation, hypovolémie, fièvre, bas débit,...*

## **Conséquences pharmacocinétiques d'une IR :**

### **Dégradation de la fonction rénale :**

- *si médicament*
  - *éliminé par le rein sous forme inchangée ou métabolite actif*
  - *éliminé par le rein: sous forme de métabolite toxique*
- *Accumulation du médicament*  
*↑ T<sub>1/2</sub> élimination / à clairance créat*
- *Modifications pharmacocinétiques...*
- *surdosage*  
*↑ durée de l'effet*
- *Si T<sub>1/2</sub> x 2 :Conc[ plasmatique] x 2*

*La diminution de l'élimination rénale entraîne une accumulation +++*

## **Conséquences si non adaptation des ATB à la FR :**

- *Médicaments peu ou pas éliminés par le rein (ex : spiramycine, roxythromycine,..) pas de risque de surexposition (si pas de métabolite toxique éliminé par le rein).*
- *Médicaments éliminés par le rein et à index thérapeutique large (ex : fosfomycine, ..) surexposition sans conséquence (si pas de métabolite toxique éliminé par le rein)*

- *Médicaments éliminés par le rein et à risque toxique dose-dépendant: ex : amoxicilline, quinolones, ... ) surexposition avec +/- conséquences cliniques*
- *Médicaments éliminés par le rein et à index thérapeutique étroit ex : aminosides ) surexposition avec conséquences cliniques ++ systématiques*

*L'exemple des antibiotiques...*

- *Conséquences cliniques dépendent de l'antibiotique et du patient*
- *Antibiotique: Et dose-dépendants - index thérapeutique - toxicité rénale : 1/3 IRA médicamenteuses dues aux antibiotiques aminosides, amoxicilline, céphalosporine*
- *toxicité neurologique : convulsions, myoclonies, encéphalopathie*

*β lactamines (céphalosp) , imipenem, fluoroquinolones*

- *toxicité auditive : aminosides, vancomycine*

*Patient : vulnérabilité rénale +++ et/ou neurologique*

- *sujet âgé, néphropathie préalable, hypovolémie efficace (insuffisance cardiaque, cirrhose, syndrome néphrotique), déshydratation avec perte de Na, épilepsie, autre médicament néphrotoxique ou ↓ seuil épileptogène*

## **Tableaux cliniques et conduite à tenir :**

### **A. Insuffisance rénale aiguë (ira)**

#### **1. IRA fonctionnelles :**

- fréquent +++*
  - Principales molécules responsables : diurétiques ; AINS ; antagonistes du SRA : IEC, ARA2, IDR ; ciclosporine A.*
  - L'association de plusieurs de ces molécules aggrave le risque (++)*
  - Souvent déclenchée par une pathologie intercurrente : déshydratation secondaire à des troubles digestifs ou une fièvre.*
- Conduite à tenir : arrêt de la molécule en cause et expansion volémique entraînent une réversibilité sans séquelle.*

#### **2. Nécrose tubulaire aiguë toxique ( fréquente +++)**

- *Phénomène dose dépendant : surdosage et/ou facteurs de risques : âge supérieur à 60 ans ; insuffisance rénale organique ou fonctionnelle préexistante.*

- *Diagnostic : insuffisance rénale en quelques jours ou semaines, avec souvent oligo-anurie, sans protéinurie glomérulaire ni hématurie.*

*Pronostic :*

- *morbi-mortalité de l'IRA sévère ; séquelles sous forme d'IRC ; terrain.*

*Traitement :*

*arrêt de tous les médicaments potentiellement néphrotoxiques ; maintien d'une hydratation adéquate ; traitement symptomatique de l'IRA.*

### **3. . Néphropathies tubulo-interstitielles aiguës immuno-allergiques (NTIA)**

- *Principaux médicaments responsables : antibiotiques :  $\beta$ -lactamines , céphalosporines, sulfamides, rifampicine, quinolones ; AINS, allopurinol*
- *Cette atteinte est imprévisible non dose dépendante signes extra-rénaux évocateurs (inconstants) : prurit, éruption cutanée, rash, arthralgies, cytolysé hépatique, éosinophilie*
- *signes rénaux les plus fréquents : élévation rapide de la créatininémie, protéinurie, hématurie inconstante, eosinophilurie*
- *Biopsie rénale (pas indispensable infiltrat interstitiel riche en éosinophiles.*
- *Conduite à tenir : arrêt de la molécule et contre-indication à la réintroduction ; corticothérapie (discutée).*

#### **B. Toxicité tubulaire chronique :**

- *Séquelles fréquentes*
- *Atteinte chronique tubulo-interstitielle évoluant vers l'insuffisance rénale chronique*

#### **C. Atteintes glomérulaires :**

- D. Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales : médicaments impliqués : AINS, interféron ; à l'arrêt du traitement, rapide diminution de la protéinurie en quelques jours ou plus souvent quelques semaines.*
- E. Glomérulonéphrite extramembraneuse : médicaments impliqués : AINS, sels d'or, D-pénicillamine ; à l'arrêt du traitement, lente diminution de la protéinurie en plusieurs mois.*

#### **D. Autres atteintes plus rares :**

##### **1. Lithiase et cristallurie**

*1 % des lithiases seraient liées à l'administration de médicaments.*

*Conduite à tenir : arrêt de la molécule et maintien d'une diurèse abondante.*

## **2. Obstacle par Fibrose Rétropéritonéale**

**Conduite à tenir : arrêt du médicament**

# **MESURES PRÉVENTIVES**

- Règles de prescription des médicaments potentiellement néphrotoxiques :
- Évités chez les patients à risques : âgés, insuffisants rénaux, diabétiques
- Sinon, traitement le plus court possible
- Posologies adaptées à la fonction rénale et dosages sanguins
- Surveillance stricte du marqueur d'effet indésirable : créatininémie si risque d'insuffisance rénale, protéinurie si risque glomérulaire
- Maintenir un état d'hydratation optimal
- Ne pas associer plusieurs médicaments néphrotoxiques

## **Comment évaluer la fonction rénale ?**

### **Formule de Cockroft et Gault**

- Créatininémie (mg/l\*):  
 $Clcr = 140 - \text{age (années)} \times \text{poids (Kg)} / \text{créatininémie (mg/l)} \times 7,2$   
Chez la femme la valeur obtenue est multipliée par 0,85.

*Cockcroft DW and Gault MH. Nephron  
1976 Levey AS et al. Ann Intern Med  
1999 Froissart et al. J Am Soc Nephrol  
2005 Stevens LA et al. J Am Soc Nephrol  
2007*

## Formule abrégée MDRD (*aMDRD*)

- $DFG = k \times 186 \times [Scr]^{-1,154} \times [Age]^{-0,203}$  (mg/dl)  
Homme  $k=1$  et Femme  $k=0,742$

*Cockcroft DW and Gault MH. Nephron  
1976 Levey AS et al. Ann Intern Med  
1999 Froissart et al. J Am Soc Nephrol  
2005 Stevens LA et al. J Am Soc Nephrol  
2007*

## Comment prescrire chez le patient insuffisant rénal ?

- Réduction du débit de filtration glomérulaire
- Diminution / Ralentissement de l'élimination des médicaments
- Nécessité d'ADAPTER la posologie au niveau de fonction rénale

**Prescrire la bonne dose**



