

## Rien et médicaments

Les néphropathies médicamenteuses sont responsables de 20% des insuffisances rénales aiguës (IRA). Plus du quart des malades doit subir une épuration extrarénale et plus d'un sur dix garde des séquelles rénales.

### A.Néphropathies tubulo-interstitielles aiguës et chroniques par toxicité directe des médicaments

Elles se manifestent par une insuffisance rénale organique avec urée urinaire/urée sanguine  $< 5$ , diminution du pouvoir de concentration des urines, natriurèse conservée  $> 20$  mmol/l. La protéinurie est nulle ou minime, la pression artérielle est normale, il n'y a pas de rétention hydro sodée sauf si la dégradation de la fonction rénale est importante et/ou les apports excessifs. La diurèse peut être normale ou diminuée (oligurie ou anurie) rarement augmentée. L'état général est conservé. Il n'y a ni fièvre, ni éruption cutanée, ni hyperleucocytose ni hyperéosinophilie.

Les principales classes de médicaments responsables sont :

#### A.Les antibactériens

##### 1.Les aminosides

Les aminosides sont les antibiotiques néphrotoxiques les plus prescrits. La marge entre la dose thérapeutique et la dose toxique est très étroite.

Parmi eux la gentamycine semble la plus toxique et l'amikacine la moins toxique.

Les aminosides s'éliminent par voie rénale et s'accumulent dans les lysosomes des cellules du tube contourné proximal où leur présence restera détectable de nombreuses semaines après l'arrêt du traitement.

La toxicité des aminosides dépend de multiples facteurs dont la dose injectée et la durée du traitement.

Une insuffisance rénale pré-existante même modeste, un traitement récent par un même ou un autre aminoside, un traitement prolongé plus de 10 jours obligent à surveiller régulièrement la fonction rénale et les taux sériques de l'antibiotique.

L'insuffisance rénale une fois installée régresse en 8 jours à 3 semaines sans séquelle. Les aminosides sont également responsables de surdité (atteinte cochléaire) définitives et de syndromes labyrinthiques pas toujours totalement réversibles particulièrement à redouter lorsqu'on utilise les aminosides chez les insuffisants rénaux. La néphrotoxicité des aminosides est augmentée par l'administration concomitante de furosémide, de produit de contraste iodés...) et lorsqu'il existe un ictère rétionnel.

##### 2.La Colimycine

La Colimycine est éliminée uniquement par voie rénale. Elle est néphrotoxique dès les doses thérapeutiques. Elle est également neurotoxique. Un bon signe de surdosage est l'existence de paresthésies péri-buccales. Son administration par voie parentérale doit être réservée aux indications absolues qui sont exceptionnelles.

##### 3.La Vancomycine

La Vancomycine est éliminée exclusivement par voie rénale. Il convient de surveiller régulièrement la fonction rénale au cours d'un traitement prolongé.

##### 5.Les sulfamides

Les sulfamides sont filtrés par le glomérule et en partie réabsorbés et sécrétés par le tube. Peu solubles leur administration à forte dose entraîne un risque de précipitation massive dans le tube rénal et dans les voies excrétrices avec hématurie micro ou macroscopique, coliques néphrétiques et parfois oligo-anurie.

### **B.L'amphotéricine B**

L'Amphotéricine B est un des antifongiques les plus utilisés en particulier au cours des cryptococoses et des aspergilloses fréquentes chez les immunodéprimés en particulier les patients atteints de SIDA. Elle a une demi-vie très longue et une toxicité rénale presque obligatoire qui se manifeste initialement par une acidose tubulaire distale avec hypokaliémie et hypomagnésémie qu'il faut corriger, une atteinte tubulaire proximale avec augmentation de la clearance de la créatinine, puis par une insuffisance rénale. L'insuffisance rénale peut laisser des séquelles surtout si on utilise des traitements prolongés ou répétés.

### **C.Les produits de contraste iodés**

Les produits de contraste iodés sont toxiques dans des conditions précises :

- diabète sucré avec insuffisance rénale ;
- myélome multiple avec protéinurie de Bence Jones ;
- emploi de fortes doses ;
- administrations répétées à moins de 5 jours d'intervalle ;
- insuffisance rénale pré-existante quelque soit la cause ;
- situations d'hypoperfusion rénale ;
- ictère rétionnel ;
- grand âge.

Elle doit être prévenue lorsqu'il existe des facteurs de risque par :

- le maintien d'une volémie normale voire légèrement augmentée (500 à 1000ml de sérum physiologique avant et après l'examen) ;
- le maintien d'une diurèse abondante et compensée pendant et dans les 2 jours qui suivent l'examen,
- une alcalinisation des urines (pH > 6) par du bicarbonate de sodium ;
- la correction d'une hyperuricémie préexistante ;
- la limitation des doses de produits de contraste ;
- l'emploi de produits iso-osmolaires.

Le traitement curatif repose sur les mêmes principes. L'épuration extra-rénale est rarement nécessaire.

### **D.Les anti-cancéreux et immuno-modulateurs**

De nouvelles molécules et de nouvelles modalités thérapeutiques permettent des survies prolongées de patients atteints de divers types de cancer. L'amélioration du pronostic carcinologique se solde par des complications notamment rénales liées à la toxicité de certains produits ou de certaines associations. Cette toxicité est essentiellement tubulaire.

L'IRA peut être prévenue :

- en limitant les doses si la créatinine sérique est supérieure à 120 $\mu$ mol/l et en arrêtant le traitement si elle est supérieure à 160 $\mu$ mol/l ;
- par le maintien d'une diurèse abondante par des solutés riches en chlore.

### **FACTEURS DE RISQUES COMMUNS AU NEPHROPATHIES TUBULO INTERSTITIELLES AIGUES PAR TOXICITE DIRECTE DES MEDICAMENTS**

a- L'insuffisance rénale pré-existante, en sachant :

- qu'il existe une IR obligatoire au delà de 70 ans (à 80 ans la clearance de la créatinine est diminuée de 30% à 90 ans de 50%) ;
- qu'une insuffisance rénale peut être présente alors que la créatinine sérique est normale chez des sujets dénutris et à faible masse musculaire.

b- La néphropathie diabétique avec insuffisance rénale.

c- L'hypoperfusion rénale quelque soit sa cause : déperditions digestives, fièvre, régime sans sel strict, diurétiques, hypovolémie efficace par insuffisance cardiaque, cirrhose décompensée, syndrome néphrétique.

d- Les états de choc.

- e- L'association ou la succession dans le temps de plusieurs néphrotoxiques.
- f- Les traitements prolongés.
- g- Les fortes posologies.
- h- Les icères cholestatiques (aminosides).

## **B. Les néphropathies tubulo-interstitielles chroniques**

### **1. Le lithium**

Le lithium est responsable à la longue d'un diabète insipide néphrogénique résistant à l'ADH qui peut s'accompagner d'une discrète ascension de la créatinine sérique ne régressant pas toujours complètement à l'arrêt du traitement.

Le lithium est filtré et suit les mouvements du sodium au niveau du tube contourné proximal. Une déplétion hydrosodée peut entraîner une réabsorption massive de Na et de lithium par le TCP, une hyperlithémie avec troubles neuro-psychiatriques et insuffisance rénale aiguë. La lithémie doit être suivie très régulièrement au cours de tout traitement par le lithium.

### **2. Les analgésiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens**

Si des traitements intermittents par un produit donné n'entraînent pas des lésions rénales irréversibles graves, les associations de phénacétine et d'aspirine administrées sur un mode chronique sur des années sont responsables de néphropathies interstitielles chroniques graves volontiers compliquées d'infections urinaires parenchymateuses, de nécrose papillaire et à très long terme de tumeurs de la voie excrétrice, il s'agit de véritables toxicomanies méconnues et déclenchées par des migraines fréquentes et/ou des règles douloureuses. Elles touchent presque exclusivement les femmes.

## **C. Les néphropathies tubulo-interstitielles dites immuno-allergiques**

### **1. Les néphropathies tubulo-interstitielles dites immunoallergiques**

Elles s'observent 10 jours à 3 semaines après l'introduction d'un médicament employé à une dose conventionnelle ou plus tôt s'il s'agit d'une réintroduction. Le diagnostic est facile si le tableau associe des signes cliniques et biologiques d'hypersensibilité : (fièvre, rash cutané, hyperéosinophilie, augmentation des IgE sériques), et si la symptomatologie urinaire est riche (insuffisance rénale sans protéinurie ou avec protéinurie minime, hématurie macroscopique, éosinophilurie).

Il est beaucoup plus difficile lorsque ces signes manquent comme dans 50% des cas. Il repose alors sur l'anamnèse, l'absence d'autre cause d'insuffisance rénale et la biopsie rénale qui montre un oedème interstitiel avec infiltration prédominant dans la médullaire de cellules mononuclées (plasmocytes, lymphocytes), de polynucléaires éosinophiles. La présence de granulomes est très évocatrice.

Les principaux médicaments responsables sont les bêta-lactamines, en particulier la méthicilline et l'ampicilline, le bactrim\*, les sulfamides, la rifampicine, la glafénine, la clométacine, les AINS, la cimétidine, les thiazidiques, l'allopurinol.

L'insuffisance rénale est habituellement à diurèse conservée et ne nécessite pas de dialyse. Le traitement fait appel à l'arrêt du médicament responsable et, dans les formes graves, à la prednisone qui réduirait le risque d'insuffisance rénale chronique séquelle.

## **D. Insuffisance rénale par modification de la synthèse de substances vasocatives**

### **1. Modification de la synthèse des prostaglandines**

L'hypoperfusion rénale provoque une stimulation du sympathique et du système rénine-angiotensine qui induisent une vasoconstriction et une ischémie glomérulaire. La filtration glomérulaire n'est maintenue que par une augmentation de la synthèse rénale de la PGE2. Dans cette situation, l'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peut donner une IRA sévère fonctionnelle au début puis éventuellement organique.

Les situations d'hypoperfusion rénale sont connues, les principaux médicaments responsables sont les AINS et la clométacine (Dupéran\*).

### **2. Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine et des récepteurs de l'angiotensine**

Peuvent entraîner une IRA fonctionnelle grave lorsqu'ils sont administrés à des sujets atteints d'une sténose serrée des 2 artères rénales ou d'une artère rénale alors que le rein controlatéral n'est pas fonctionnel. En l'absence de sténose des 2 artères rénales les IEC et ARA2 peuvent être responsables d'une IRA s'il existe une déplétion hydrosodée importante et/ou une insuffisance rénale chronique préexistante.

Ces IRA par modification de la synthèse de substances vasoactives sont fréquentes et doivent être connues. Le tableau clinique est constitué d'une rétention hydrosodée avec oedème et d'une oligurie de survenue rapide à l'introduction du traitement ou lorsque survient le facteur favorisant. L'osmolalité urinaire est élevée, le rapport NaU/KU est inversé, il n'y a que peu ou pas de protéinurie et pas d'hématurie.

### **E.Néphropathies glomérulaires**

Quelques médicaments sont responsables de lésions glomérulaires symptomatiques.

#### **1.La glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM)**

Les médicaments qui en sont le plus souvent responsables sont les sels de métaux lourds et les molécules porteuses d'un groupement thiol (S-H) : sel d'or, Dpenicillamine pirithioxine, thiopronine (très utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde).

Les sujets HLA DR3 sont particulièrement à risque.

La symptomatologie est celle d'une GEM primitive, les lésions histologiques se limitent au stade I ou II. Elle apparaît dans les mois suivant l'introduction du médicament et régresse spontanément à son arrêt mais après un délai moyen de 18 mois. L'évolution est presque toujours bénigne et ne conduit pas à l'insuffisance rénale chronique. Elles ne justifient une PBR que lorsque se pose un problème de diagnostic différentiel avec l'amylose (polyarthrite rhumatoïde très anciennes).

#### **2.L'association d'un syndrome néphrotique avec lésions glomérulaires minimes et d'une insuffisance rénale par néphropathie interstitielle dite immuno-allergique**

Est observée parfois au cours des traitements par les AINS, l'ampicilline, etc... Elle peut survenir après plusieurs mois de traitement. La symptomatologie clinique et anatomique peut être dissociée. Le syndrome néphrotique peut dominer et l'insuffisance rénale être modeste ou à l'inverse l'insuffisance rénale néphropathie interstitielle être au premier plan. Le diagnostic repose sur la PBR. Les symptômes régressent spontanément à l'arrêt du médicament incriminé; mais il peut persister une insuffisance rénale séquellaire qui justifie pour certains une corticothérapie.

Référence : Rien et médicaments Pr A.Benhmidia