

# ***REIN ET MEDICAMENTS***

## **I- INTRODUCTION :**

Le rein est un 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 pharmacocinétique des médicaments est importante pour comprendre les anomalies entrainés par une réduction de la fonction rénale, qui peut modifiée de nombreuses étapes du devenir d'un médicament (absorption, transformation hépatique, biodisponibilité, destruction, liaison protéique et élimination)

→ Ou il faut craindre l'accumulation du médicament ou des ses métabolites et donc les effets secondaires et toxiques

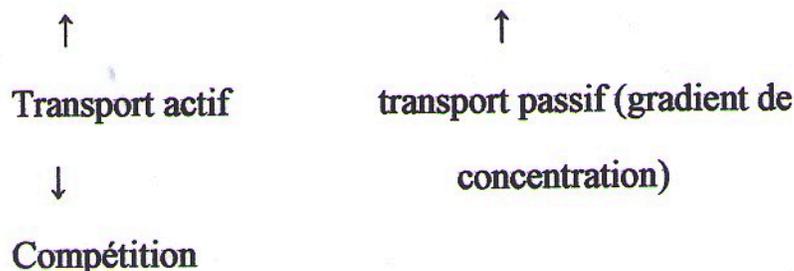
• il existe des médicaments qui protègent le rein [médicaments néphroprotecteurs : médicaments qui bloquent le système rénine angiotensine aldostérone (IEC /ARA II)] et des médicaments qui agresse le rein (Aminosides, AINS, produits de contrastes)

• les mécanismes d'atteinte rénale :

1. Insuffisance rénale globale par action directe sur l'hémodynamique et l'autorégulation rénale IEC, AINS.
2. Néphropathies dues à des mécanismes toxiques (PDC)
3. Néphropathies dues à des mécanismes immuno allergiques : ATB
4. L'obstruction intra tubulaire =précipitation de certains protéines dans la lumière tubulaire.

## **II- ROLE DU REIN DANS L'ELIMINATION DES MEDICAMENTS**

Excrétion urinaire = FG + sécrétion tubulaire - réabsorption tubulaire



Le médicament va subir une excrétion urinaire, celle-ci est le résultat de :

• Filtration glomérulaire : concernant les médicaments de faible poids moléculaire et la fraction libre du médicament non liée aux protéines

Elle est diminuée en cas de réduction néphrotique

• **Transport tubulaire**

- **sécrétion tubulaire** : qui se fait d'une manière active

**Interaction médicamenteuse par compétition**

- **réabsorption tubulaire passive** pour substances liposolubles selon un gradient de concentration elle est influencée par le pH et le débit urinaire.

**III- MODIFICATION PHARMACEUTIQUE EN CAS D'INSUFFISANCE RENALE**

**1. Absorption**

- Troubles de l'absorption intestinale par modification du pH chez l'urémique ;
- Co-prescription d'autres médicaments inhibant l'absorption intestinale, en particulier les chélateurs du phosphore et les résines échangeuses de potassium =diminution l'absorption

**2. Une diminution de l'effet du 1<sup>er</sup> passage hépatique** pour certains médicaments.

**3. Distribution** : modifiée par :

- Perturbation de la liaison de médicament aux protéines plasmatiques entraînent l'augmentation de la fraction libre du médicament pharmacologiquement actif donc un potentiel de toxicité.
- Modifications du volume de distribution secondaires aux troubles de l'hydratation (déshydratation ou d'hyperhydratation).

**4. Biotransformation** : parfois modifiée :

- l'oxydation est peu touchée
- par contre l'acétylation et l'hydrolyse sont diminuées.
- EX : insuline (partielle inactive par l'hydrolyse au niveau rénale) vit D

**5. Elimination** :

-Pour les médicaments à élimination rénale, l'excrétion urinaire du médicament ou de ses métabolites est diminuée surtout si la clairance < 30ml/m.

**IV- ADAPTATION RENALE :**

.Il faut apprécier le degré de réduction néphronique par la mesure de créatinine et le calcul de la clairance de la créatinine.

.Adapter les posologies aux degrés de réduction néphronique, deux méthodes peuvent être proposées :

1. Augmentation de l'intervalle entre la prise pour le médicament à demi-vie longue.
2. Réduire les doses sans modifier le rythme d'administration pour les médicaments à demi vie courte.

. Contrôle de taux plasmatique pour les médicaments potentiellement toxique

.Cas particuliers pour les patients traités en EER, adaptation en fonction de mode de dialyse et de dialysance de médicaments, préférer les médicaments à élimination hépatique prédominante.

## V- ATTEINTE RENALE DES MEDICAMENTS

Les facteurs de risques de l'IR :

Liée au patient :

- l'âge > 60ans.
- Atteinte rénale préexistante
- Diabète
- Déshydratation, déplétion volémique .
- IC à bas débit
- Cirrhose
- Infection, choc septique.

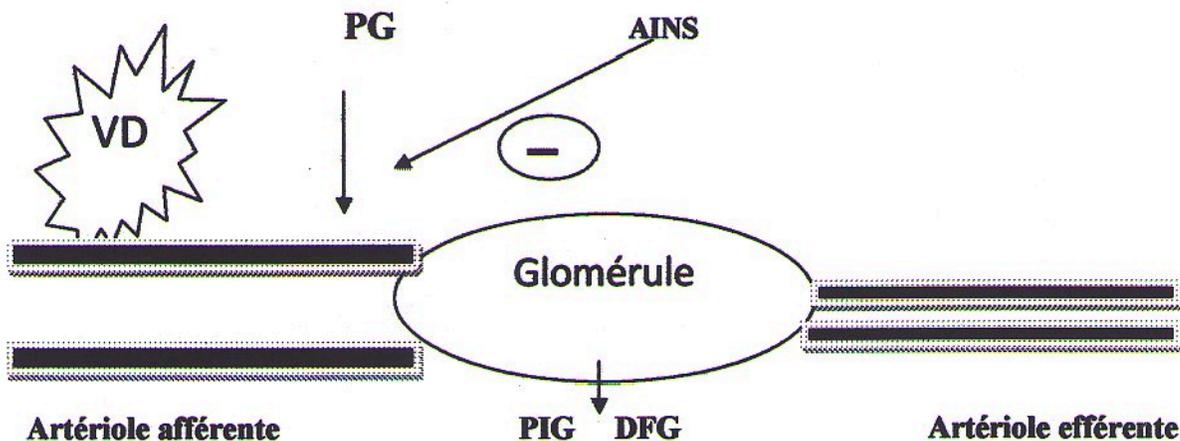
Liée au médicament :

- Posologie forte
- Association de plusieurs médicaments néphrotoxiques
- Utilisation prolongée.
- Expositions répétées.

### V.1 IRA FONCTIONNELLE

**A. Diurétiques :** IRA fonctionnelle par hypovolémie donc diminution du flux rénale et de la filtration glomérulaire → ↑↑ de l'urée et créatinine sanguine

**B.AINS :** par perturbation de l'hémodynamique rénale et inhibition de synthèse de prostaglandine (PG) provoquant ainsi une ↓ de FSR et DFG entrainant une IRA fonctionnelle d'hypoperfusion.

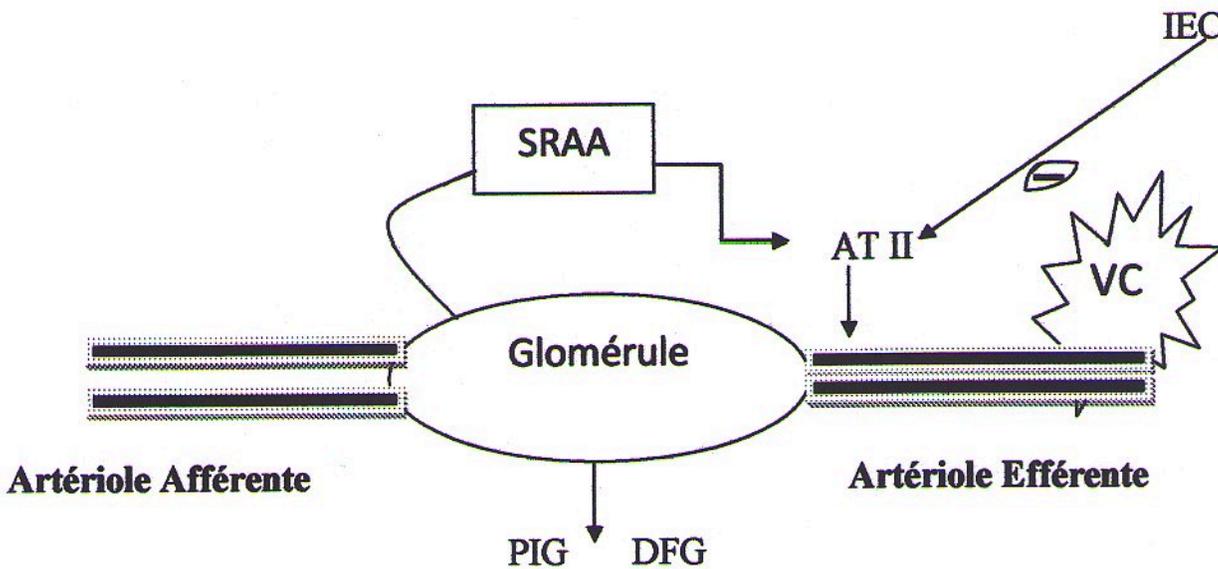


## Les règles de prescription des AINS :

- ✓ limitées dans le temps
- ✓ ne pas associée à un AINS+ARAII ou autre médicaments néphrotoxiques
- ✓ en cas IRC, les AINS contre indiqué si clairance  $< 20$  ml /min, si la clairance entre 20 et 60ml/min=prescription limitée de 3 à 5 jours sous surveillance.

## C. IEC/ARAII :

- Surtout en cas de sténose bilatéral des artères rénales ou rein unique
  - Chez un patient déshydraté ou traité par diurétiques
- Liée à la ↓ de la DFG par ↓ du tonus de l'artériole afférente : modification de l'autorégulation rénale.



- Réversibles à l'arrêt
- Les règles de prescription des IEC/ARAII :
  - ✓ Eliminer une situation à haut risque d'IRA (sténose bilatérale des artères rénales)
  - ✓ Eviter la prescription chez le patient déshydraté ou état hémodynamique instable.
  - ✓ La prescription initiale doit être à faible dose puis augmentation par paliers chez les sujets à risque (diabétique, IC, IRC, trt diurétique)

## V.2 atteinte tubulaire :

Nécrose tubulaire aigue, liée à une toxicité tubulaire directe

Exemple typique :

- **La néphropathie liée à l'utilisation des aminosides** : les médicaments se concentrent dans les cellules tubulaires proximales dont les quels pénètrent en endocellulaire=se

stock dans le lysosome sous forme myéloïde, cette accumulation intracellulaire, induit la nécrose de la cellule tubulaire.

La prévention en cas d'utilisation d'aminosides :

- ✓ Eviter l'association diurétique
- ✓ Réhydrater si déshydratation
- ✓ Adaptation de la posologie
- ✓ Dose unique
- ✓ Courte durée (ne pas dépasser 5 à 7 jours)
- **La néphropathie liée au produit de contraste (PDC) :** d'utilisation fréquente en radiologie  
Liée à vasoconstriction de la médullaire (↓ perfusion tubulaire) et toxicité directe de l'iode sur les cellules épithéliales tubulaires  
Facteurs de risque de l'IRA :
  - ✓ Les états de déshydratation
  - ✓ Diabète
  - ✓ IR préexistante
  - ✓ Myélome (précipitation des chaînes légères intra tubulaires)
- **Prévention de l'atteinte rénale :**
  - ✓ Arrêt diurétiques au moins 24h avant l'examen
  - ✓ Perfusion IV 1 ml/kg/h pendant 12h avant et 12h après la procédure.
  - ✓ Arrêt des néphrotoxiques au moins 24 h avant la procédure
  - ✓ Utiliser le plus petit volume possible de PDC (< de 100 ml)
  - ✓ Respecter un intervalle d'au moins une semaine entre deux examens
  - ✓ N-acétylcystéine: Réel bénéfique.
  - ✓ Contrôler la créatinine après 72h

### V.3 atteinte interstitielle aigue :

D'origine immunoallergique par hyper sensibilité médicamenteuse

Cliniquement :

- ✓ manifestation allergiques extra rénales.
- ✓ IRA à diurèse conservée+protéinurie tubulaire, hématurie, hyperéosinophilie, leucocyturie.
- ✓ Médicaments incriminés : AINS, Diurétiques, ATB, Neuroleptique, allopurinol, cimétidine.

#### **V.4 atteinte interstitielle chronique :**

Représenté par néphropathie des analgésiques en rapport avec une prise prolongée de médicaments contenant des analgésiques (paracétamol, phénacétine)

Autres médicaments : lithium - cisplatine - ciclosporine

#### **V.5 néphropathies glomérulaires :**

- **GEM :**
  - D penicillamine (polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie...)
  - Sel d'or.
  - La tiopronine (Acadione®) trt de polyarthrite rhumatoïde et de la lithiase cystinique.
  - Clinique : apparition après quelque semaine ou mois d'absorption médicamenteuse d'une protéinurie ou d'un syndrome néphrotique(SN)
- **LGM :** observation de SN à lésion glomérulaire minimales après trt AINS, lithium, ampicilline ont été rapportées.

#### **V.6 néphropathies vasculaires**

- **Angéite d'hypersensibilité :**
  - IR rapidement progressive +hématurie+protéinurie
  - Fièvre, purpura vasculaire, douleurs articulaires, atteintes d'autre organe
  - Médicaments incriminés : pénicilline, sulfamide
- **Syndrome hémolytique et urémique(SHU) :**
  - Anémie+thrombopénie+IR rapidement évolutive
  - Médicaments incriminés : contraceptifs oraux, ciclosporine.