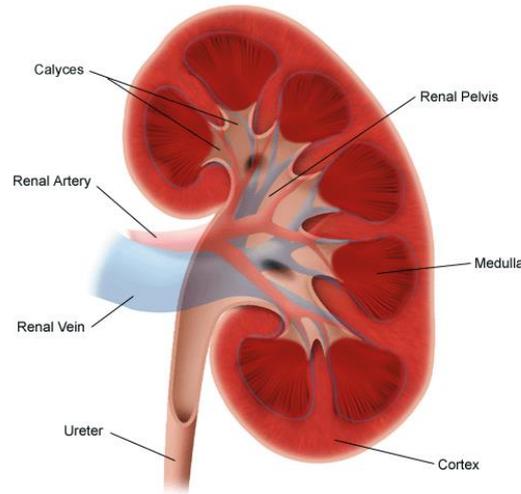


Principes Thérapeutiques au cours de l'insuffisance Rénale



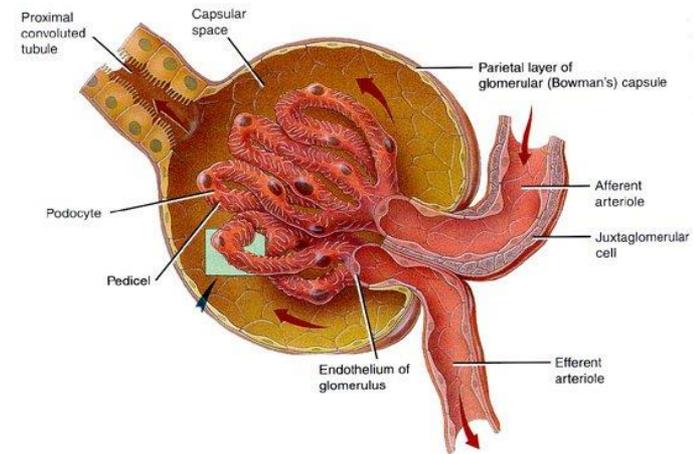
Pr Ali Guechi Siham

6^{ème} année médecine- Module I (Thérapeutique) - Année 2019- 2020

Objectifs du cours

- Rappeler les fonctions du rein
- Rappeler les mécanismes de néphrotoxicité des médicaments
- Enumérer les principaux médicaments néphrotoxiques ainsi que les mécanismes de leurs effets indésirables rénaux
- Connaître les méthodes de quantification de la fonction rénale
- Savoir adapter la posologie d'un médicament à la fonction rénale
- Connaître les principes thérapeutiques au cours de l'insuffisance rénale
- Connaître les règles générales de prescription des médicaments potentiellement néphrotoxiques

Fonction du rein



Elimination des substances ou de leur métabolites

- Sécrétion
- Réabsorption
- **Filtration**

Les médicaments sont essentiellement éliminés par filtration glomérulaire.

Rein et médicaments

Insuffisance rénale

=

Facteur d'exposition aux effets indésirables des médicaments

Accumulation des médicaments éliminés par voie rénale



Augmentation de leurs effets indésirables dose-dépendants

Rein et médicaments

1- Insuffisance rénale fonctionnelle

- Elle n'est **pas liée à une atteinte du parenchyme rénal**
- Elle **régresse** en général dès que leurs conditions d'apparition ne sont + réunies

2- Insuffisance rénale organique

En cas de **lésion organique du rein** après arrêt du médicament l'I R est :

- soit **irréversible**
- soit **lentement réversible** de façon **complète ou partielle**

3- Addition d'effets indésirables

- En cas de **lésion préexistante du rein**, les patients sont davantage exposés à une insuffisance rénale médicamenteuse.
- De même, **l'association de plusieurs médicaments** néphro-toxiques augmente le risque d'atteinte rénale.

Mécanismes des effets indésirables rénaux des médicaments

Mécanismes, atteinte

Principaux médicaments

Insuffisance rénale fonctionnelle	Diurétique
Hypoperfusion rénale par hypovolémie :	AINS, IEC, ARA2
Hypoperfusion rénale d'origine vasculaire :	Anticalcineurine (ciclosporine, tacrolimus)
Toxicité tubulaire directe aiguë : nécrose tubulaire aiguë (NTA)	Aminosides, produits de contraste iodés, cisplatine, anticalcineurine, dextran, immunoglobulines IV
Toxicité tubulaire indirecte aiguë : NTA <ul style="list-style-type: none">- par rhabdomyolyse :- par hémolyse :- par cristallurie :	Statines, fibrates Quinine, rifampicine Acyclovir, méthotrexate
Néphrite tubulo-interstitielle aiguë allergique	AINS, β-lactamines, allopurinol, rifampicine, cimétidine, ciprofloxacine, diurétiques
Atteinte glomérulaire d'origine immunologique	AINS, interféron, D-pénicillamine, sels d'or
Microangiopathie thrombotique	Ciclosporine, gemcitabine, clopidrogel, mitomycine
Toxicité tubulaire (ou tubulo-interstit) chr	Lithium, Antalgiques, ciclosporine, tacrolimus
Fibrose rétropéritonéale	Ergotamine, β-bloquants

Quantification de la fonction rénale

- → Par la mesure **du taux de filtration glomérulaire** (GFR)
- → On dispose d'une substance endogène essentiellement filtrée: **la créatinine**.
- → La **Clairance de la créatinine** permet d'estimer le GFR.

La clairance de la créatinine peut être calculée en effectuant une récolte d'urine de 24 heures,

En pratique courante, elle est estimée aux moyens de différentes formules.

Clairance à la créatinine selon Cockcroft et Gault

Chez l'homme = $1.25 \times \frac{\text{Poids (kg)} \times (140 - \text{âge})}{\text{Créatinine } (\mu\text{mol/l})}$

Chez la femme = $1.04 \times \frac{\text{Poids (kg)} \times (140 - \text{âge})}{\text{Créatinine } (\mu\text{mol/l})}$

Equation MDRD

Elle provient de l'étude « **Modification of Diet in Renal Disease** »
Equation dérivée à partir des données démographiques et biologiques de **1628 patients avec une insuffisance rénale** non diabétiques. Son résultat est normalisé pour une surface corporelle de 1,73m²

Clairance de la créatinine selon MDRD

Chez l'homme = $186 \times (\text{créatinine } (\mu\text{mol/l}) \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203}$

x 1,21 pour les **sujets d'origine africaine**

x 0.742 pour les **femmes**

Bon outil pour dépister une insuffisance rénale

Formule CKD-EPI

La formule “Chronic Kidney Disease Epidemiology” (CKD-EPI)

Etablie à partir de données provenant de 26 centres ayant mesuré le débit de filtration glomérulaire par clairance urinaire de l'**iothalamate**, incluait un nbre élevé de **sujets normaux** (donc **+ performante que MDRD**), et dont la [c] plasmatique de créatinine avait été dosée par une méthode enzymatique et standardisée par méthode spectrométrique.

Elle est dérivée des **4 mêmes paramètres** que pour la formule MDRD.

Les formules **MDRD** et **CKD-EPI** = établies par comparaison à des mesures de débit de FG **normalisées par la surface corporelle**

→ leur résultat est exprimé en millilitres/ minute pour 1,73 m²

De + le poids n'intervient pas dans ces équations



Résultat automatisé facile pour les laboratoires d'analyse
= 2 Outils actuellement recommandés pour dépister l'insuff. rénale

Clairance de la créatinine

Valeurs normales: **80 à 120** ml/min/ 1,73 m²

Maladie rénale chronique : Classification en stades évolutifs

Stade	Description	Débit de FG (ml / min/ 1,73 m ²)
1	Atteinte rénale avec débit FG normal ou ↗	> 90 mL /min/1,73 m ²
2	Débit de FG diminué à confronter aux données non fonctionnelles	60–90 mL /min/1,73 m ²
3	Insuffisance rénale modérée	30–60 mL /min/1,73 m ²
4	Insuffisance rénale sévère	15–30 mL /min/1,73 m ²
5	Insuffisance rénale terminale	< 15 mL /min/1,73 m ²

L'adaptation de la posologie (1)

Pour adapter la posologie d'un médicament chez un insuffisant rénal, on doit tenir compte:

- Du **degré de l'IR**: adaptation dès $Cl_{cr} < 50 \text{ml/min}$
- De la **marge thérapeutique**
- De la fraction éliminée par le rein (= **Q_{rénal}**)

A l'heure actuelle, les adaptations sont calculées par des logiciels ou on rentre la **dose initiale** et la **clairance rénale** du patient.

L'adaptation de la posologie (2)

Elle peut être contrôlée par des **dosages des [C] plasmatiques**. Ils ne sont pas toujours possibles. Leur coût est élevé.

Ils ne sont utiles que:

- **S'il n'existe pas de paramètres cliniques ou biologiques** permettant de quantifier l'effet thérapeutique
- **Si l'index thérapeutique est étroit**, en particulier chez des patients à risque (Digoxine®, Gardenal®...)



Prescription lors d'insuffisance rénale:

Quelques grandes règles à respecter :

- 1- Utiliser, si possible, des substances **non néphrotoxique** à **élimination biliaire** et à **index thérapeutique élevé**
- 2- Produit pas ou peu éliminé par le rein sinon **Adapter la posologie** à la fonction rénale
- 3- Pour les médicaments les plus dangereux (tables dans **le Vidal**)



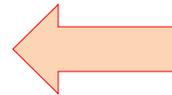
La surveillance **clinique** et **biologique** est toujours nécessaire



Règles de prescription des médicaments potentiellement néphrotoxiques

- A éviter chez les patients à risques :

- Sujets âgés
- Insuffisants rénaux
- diabétiques



**Sinon
traitement
le plus court possible**

- Posologies **adaptées** à la fonction rénale et dosages sanguins
- Surveillance stricte de la **Clearance à la créatinine**
- Maintenir un état **d'hydratation optimal**
- **Ne pas associer plusieurs** médicaments **néphrotoxiques**

Cas particulier des produits de contraste iodés

- ❑ Identification d'un **terrain à risque**
- ❑ Arrêt des **AINS**, arrêt ou diminution des **diurétiques**
- ❑ **Hydratation** abondante (1 à 2 l d'eau minérale) la veille de l'examen
- ❑ Chez les sujets à risque élevé, perfusion de **SSI (9 g/L)** ou de **bicarbonate isotonique (14 g/L)**, à débiter avant l'examen et à poursuivre 6 à 12 heures après
- ❑ Produit de contraste iso-osmolaire en **quantité la + faible possible**

❑ Chez **le diabétique**, arrêt des **biguanides** le jour de l'examen et réintroduction 48 h après en l'absence d'insuffisance rénale aiguë (dosage créatininémie).



Les PCI ne sont pas en soi néphrotoxiques mais ils exposent au risque **d'acidose lactique** si diabète + Insuffisance Rénale

**Merci de votre
attention**