

CHU ANNABA  
HOPITAL IBN SINA  
Service de Néphrologie, Dialyse et  
Transplantation rénale



# REIN ET MÉDICAMENTS



Présenté par :  
Dr MC. TEHIR  
Dr GN. DELLADJ

# Plan du cours :

1. Introduction/ Intérêt
2. Objectifs
3. Rôle du rein dans l'élimination des médicaments
4. Influences de la perturbation de la fonction rénale sur la pharmacocinétique des médicaments
5. Atteintes rénales des médicaments
6. Rein et IRC
7. Mesures préventives
8. Conclusion

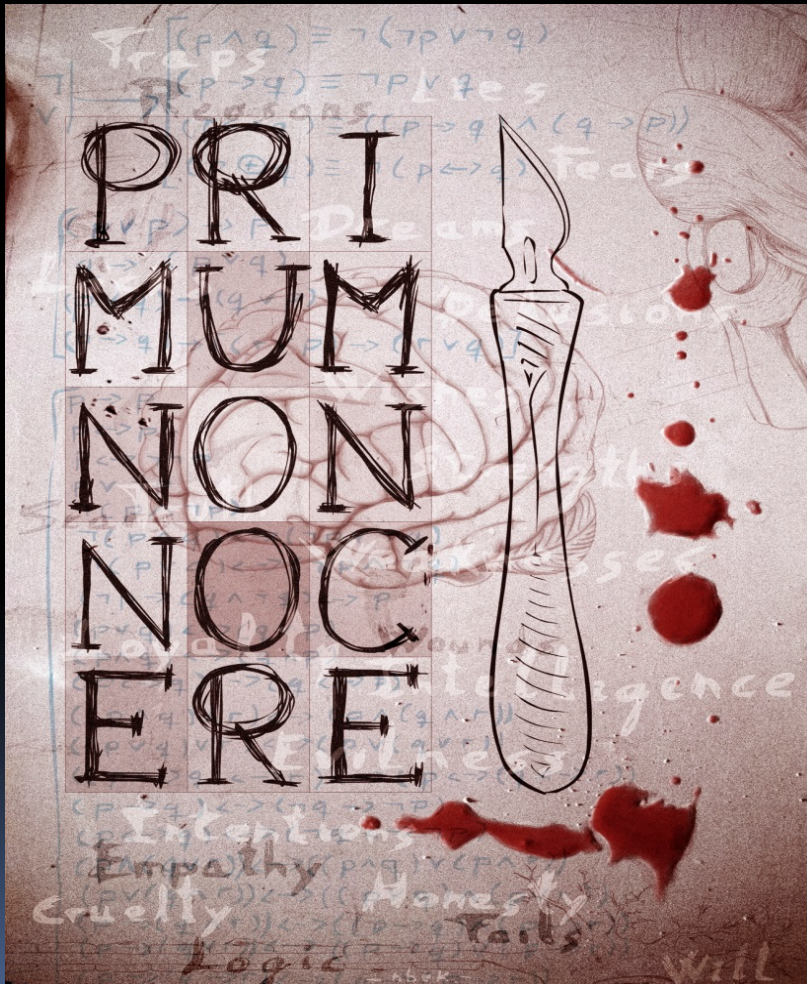


# Plan du cours :

1. **Introduction**
2. Objectifs
3. Rôle du rein dans l'élimination des médicaments
4. Influences de la perturbation de la fonction rénale sur la pharmacocinétique des médicaments
5. Atteintes rénales des médicaments
6. Rein et IRC
7. Mesures préventives
8. Conclusion

# primum non nocere

first - do no harm



**The first commandment of  
a doctor: do  
no harm**

~ Hippocrates ~



# 1. Introduction

Le devenir du médicament est contrôlé par deux organes essentiels (le rein et le foie).

Toute atteinte importante des fonctions rénales conduit donc à une modification des processus de biotransformation et d'excrétion du médicament.

L'atteinte rénale consécutive à l'administration d'un médicament est une situation fréquente en pratique clinique.

Il s'agit d'un événement potentiellement grave qui est associé à une morbidité et à une mortalité importantes. Du fait de sa riche vascularisation (25 % du débit cardiaque), le rôle fondamental du Tubule rénale dans la réabsorption et la grande surface endothéliale, le rein est en effet un organe particulièrement vulnérable à la toxicité des médicaments présents dans l'organisme.

Ainsi, l'atteinte rénale médicamenteuse peut concerner l'intégralité de la structure rénale : les glomérules, les tubules, le tissu interstitiel et les vaisseaux.

# Plan du cours :

1. introduction
2. **objectifs**
3. Rôle du rein dans l'élimination des médicaments
4. Influences de la perturbation de la fonction rénale sur la pharmacocinétique des médicaments
5. atteintes rénales des médicaments
6. Rein et IRC
7. Mesures préventives
8. Conclusion

## 2- Objectifs :

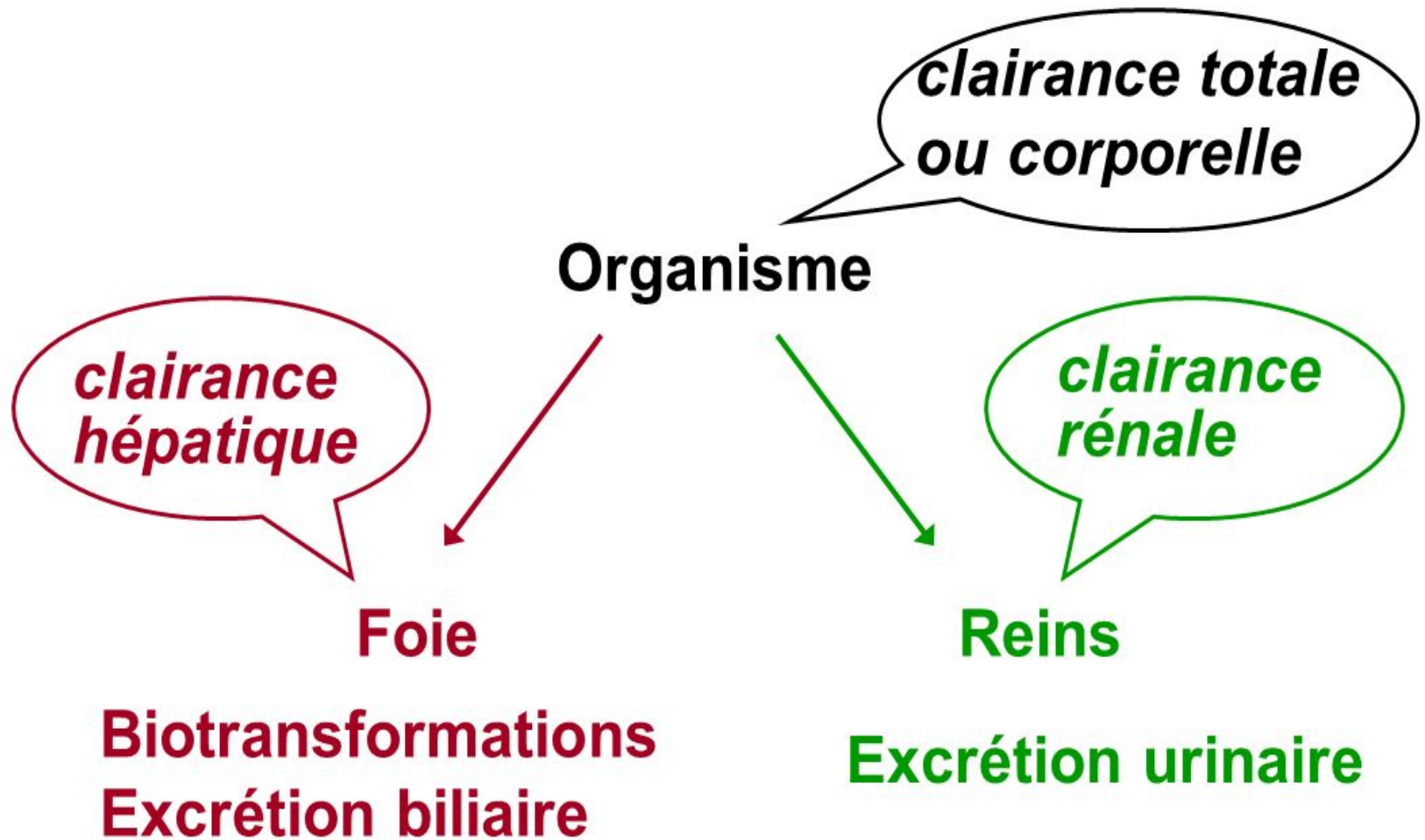
- Décrire l'**influence** d'une fonction rénale normale ou pathologique sur l'élimination des médicaments
- Préciser les **modifications** de la posologie dans les situations d'insuffisances rénale.
- Préciser les mécanismes de la **néphrotoxicité médicamenteuse.**
- Reconnaître les différents **types de néphropathies** dues aux médicaments
- Décrire les **précautions** à prendre dans l'usage des produits de contraste iodé chez le sujet atteint d'insuffisance rénale.

# Plan du cours :

1. introduction
2. objectifs
3. **Rôle du rein dans l'élimination des médicaments**
4. Influences de la perturbation de la fonction rénale sur la pharmacocinétique des médicaments
5. atteintes rénales des médicaments
6. Rein et IRC
7. Mesures préventives
8. Conclusion



# Elimination des médicaments



# 3-ROLE DU REIN DANS L'ELIMINATION DES MEDICAMENTS :

## A- Elimination par excrétion urinaire :

Le rein participe à l'élimination de nombreux médicaments par excrétion urinaire , celle-ci est le résultat d'une **filtration glomérulaire** et de **transports tubulaires** .

### 1-la filtration glomérulaire :

Seule la fraction ultra filtrable du médicament non liée aux protéines est concernée par ce mécanisme

L'excrétion par cette voie est **réduite** en cas de **réduction néphronique (IRC)**

## 2-transports tubulaires :

Ce sont des phénomènes d'excrétion et de réabsorption tubulaire

L'excrétion se fait de manière **active** :

- processus saturable
- en compétition parfois avec d'autres médicaments

La réabsorption se fait habituellement de manière **passive** :

- molécules liposolubles et molécules neutres passent selon un gradient de concentration

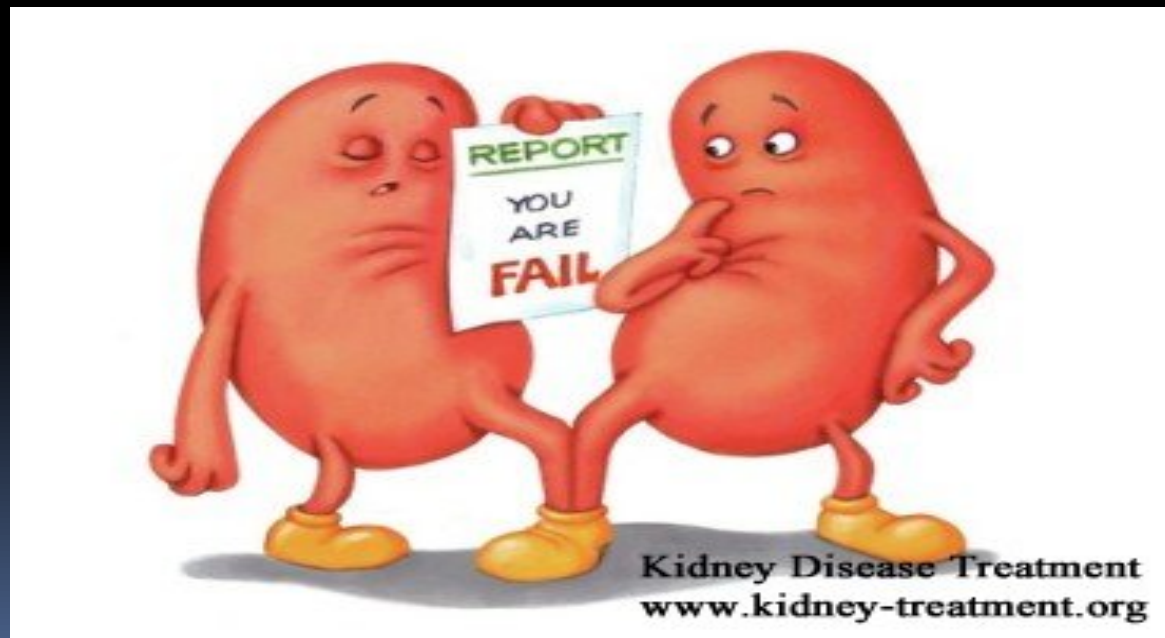
## B- élimination par métabolisme intra-rénal du médicament :

le rein peut également intervenir dans l'élimination des médicaments par le biais d'un métabolisme intra-rénal du médicament: par ex catabolisme de l'insuline au niveau du TCP .

# Plan du cours :

1. introduction
2. objectifs
3. Rôle du rein dans l'élimination des médicaments
4. **Influences de la perturbation de la fonction rénale sur la pharmacocinétique des médicaments**
5. atteintes rénales des médicaments
6. Rein et IRC
7. Mesures préventives
8. Conclusion

# 4. Influence des perturbations de la fonction rénale et de l'urémie sur la pharmacocinétique des médicaments

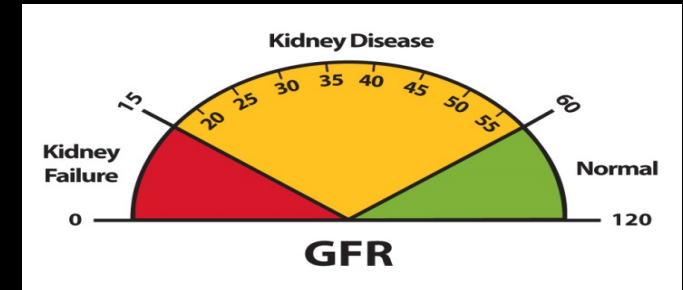


L'existence d'une insuffisance rénale peut modifier profondément la pharmacocinétique d'un médicament :

**1- absorption gastro-intestinale :**

Elle est peu ou pas modifiée en cas d'insuffisance rénale .

Elle peut être modifiée biodisponibilités diminuée en cas d'interactions médicamenteuses (sels de calcium , résines échangeuses d'ions , sels de fer) , trouble de l'absorption intestinale par modification du pH chez l'urémique et des troubles digestive fréquents type vomissements.



## 2- Diminution du l'effet du premier passage hépatique

observée chez l'urémique pour certains médicaments :

ex : B bloquants ( pic de [ ]plasmaticque des médicaments plus élevé que chez le sujet sain )

## 3- Altération du volume de distribution :

Le volume de distribution d'un médicament peut être modifié en cas d'insuffisance rénale :

-du fait d'une modification des espaces liquidiens ( desH<sub>2</sub>O , hyperH<sub>2</sub>o)

-du fait de l'anémie ( IRC++) ( réduit le volume de distribution pour les médicaments ayant une forte affinité pour les GR)

-du fait d'une modification de la fixation protéique.



## 4-fixation protéique :

- Le syndrome néphrotique s'accompagne d'une hypoalbuminémie → augmentation de la fraction libre du médicament présent dans le plasma avec un risque de toxicité pour les médicaments fortement liés aux protéines tels que les sulfamides hypoglycémifiants (risque d'hypoglycémie!)

## 5-métabolisme :

quelques anomalies ont été décrites chez l'insuffisant rénal :

- diminution de l'acétylation ( ex : isoniazide )
- diminution de l'hydroxylation ( ex : vit D)

## 6- diminution de l'excrétion rénale :

C'est le facteur majeur pour les médicaments à élimination rénale prépondérante.

Elle est essentiellement fonction de la clairance de la créatinine , avec importance particulière pour des clairances inférieures à 30ml/min

7- à coté de ces modifications pharmacocinétiques , **des modifications pharmacodynamiques peuvent être observées** ; elles ne sont pas toujours bien expliquées :  
ex : augmentation de la puissance des tranquillisants et des analgésiques chez l'IRC.

# Plan du cours :

1. Introduction
2. objectifs
3. Rôle du rein dans l'élimination des médicaments
4. Influences de la perturbation de la fonction rénale sur la pharmacocinétique des médicaments
5. **Atteintes rénales des médicaments**
6. Rein et IRC
7. Mesures préventives
8. Conclusion



# 5-atteintes rénales des médicaments

# Les facteurs de risque de néphrotoxicité médicamenteuse

## *À retenir*

- Facteurs de risque de néphrotoxicité liés au médicament :
  - néphrotoxicité intrinsèque,
  - dose non adaptée,
  - durée prolongée du traitement,
  - voie et vitesse d'administration,
  - expositions répétées,
  - utilisation combinée ou rapprochée dans le temps d'agents néphrotoxiques (produits de contraste iodés, aminosides, anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS], cisplatine, inhibiteurs de l'enzyme de conversion [IEC]/antagonistes de l'angiotensine II [ARAII], etc.),
  - interactions médicamenteuses.
- Facteurs de risque de néphrotoxicité liés au patient :
  - âge,
  - insuffisance rénale préexistante,
  - comorbidités (diabète, insuffisance cardiaque, myélome multiple),
  - état de déshydratation, déplétion volémique,
  - hypovolémie relative (cirrhose, insuffisance cardiaque, syndrome néphrotique),
  - acidose,
  - hyperuricémie,
  - infection, choc septique,
  - transplantation rénale.

# Le diagnostic de la toxicité rénale des médicaments

## Polymorphisme des manifestations!

Les manifestations cliniques des néphropathies toxiques sont très nombreuses et les symptômes de présentation ne sont pas différents de ceux des maladies rénales en général.

Les médicaments peuvent donner pratiquement toutes les formes de syndrome néphrologique, si bien que devant une atteinte rénale, la possibilité de la responsabilité d'un médicament en particulier chez les sujets âgés et/ou polymédicamentés doit être systématiquement évoquée.

## Critères d'imputabilité des médicaments!

La responsabilité du médicament peut être établie sur les critères classiques d'imputabilité basés sur :

la durée d'exposition,  
la chronologie,  
la dose toxique connue

ainsi que les différents facteurs favorisant comme l'âge, le sexe, les phénotypes métaboliques d'élimination rénale ou hépatique des médicaments.

Le score d'imputabilité intrinsèque de la méthode française d'imputabilité (0 à 4) résulte de l'analyse successive de critères:

- le caractère évocateur du délai d'apparition de l'événement indésirable,
- l'évolution de l'événement en cas d'interruption du traitement l'éventuelle réapparition de la symptomatologie si reprise du traitement,
- le caractère évocateur de la symptomatologie observée
- l'existence d'un facteur pouvant favoriser la survenue d'un effet indésirable de ce type,
- l'absence, après bilan approprié, d'une autre étiologie
- le résultat d'un éventuel examen complémentaire pertinent et fiable pour juger de la responsabilité du médicament

# Nephrotoxicité médicamenteuse

## Atteintes aiguës

- Fonctionnelle
- Tubulaires
- Interstitielles
- Glomérulaires
- Vasculaires
- Urologiques

## Atteintes chroniques

- Tubulo-interstitielles
- Glomérulaires
- Vasculaires



# Mécanismes de toxicité:

## Toxicité directe :

- elle est dose dépendante
  - la concentration sérique du médicament est élevée
  - il y a peu de signes cliniques
  - le type histologique : prédominent les lésions tubulaires
- l'évolution est favorable souvent sans séquelles  
la toxicité est facilement reproductible au laboratoire

## Toxicité indirecte ( immunologique):

- L'absence de relation dose dépendante
  - l'apparition des mêmes symptômes après introduction d'une molécule apparente
  - la présence des signes extra rénaux (Rash, urticatoire)
- la présence d'anomalie biologique immunologique (humoral et ou cellulaire )
- l'histologie est dominé par la présence d'infiltrat de cellules immunocompétentes dans l'interstitium
- ( éosinophiles, plasmocytes à IGE ou granulome à cellule géantes)

## Types d'atteintes AIGUES:

**1-Fonctionnelle** : hypovolémie réelle ou relative

**2-Tubulaire** : toxicité du médicament pour les cellules tubulaires avec modification du fonctionnement tubulaire, nécrose tubulaire

**3-Interstitielle** : réponse immuno-allergique avec infiltrat inflammatoire de l'interstitium

**4-Glomérulaire** : LGM, GEM...

**5-Vasculaire** : microangiopathie thrombotique

**6-Urologique** : lithiases, cystites

# 1-Insuffisance rénale fonctionnelle:

**1-Hypovolémie réelle** : diurétiques

**2-Hypovolémie relative** : action du médicament sur la microcirculation rénale avec ↓ pression de filtration glomérulaire

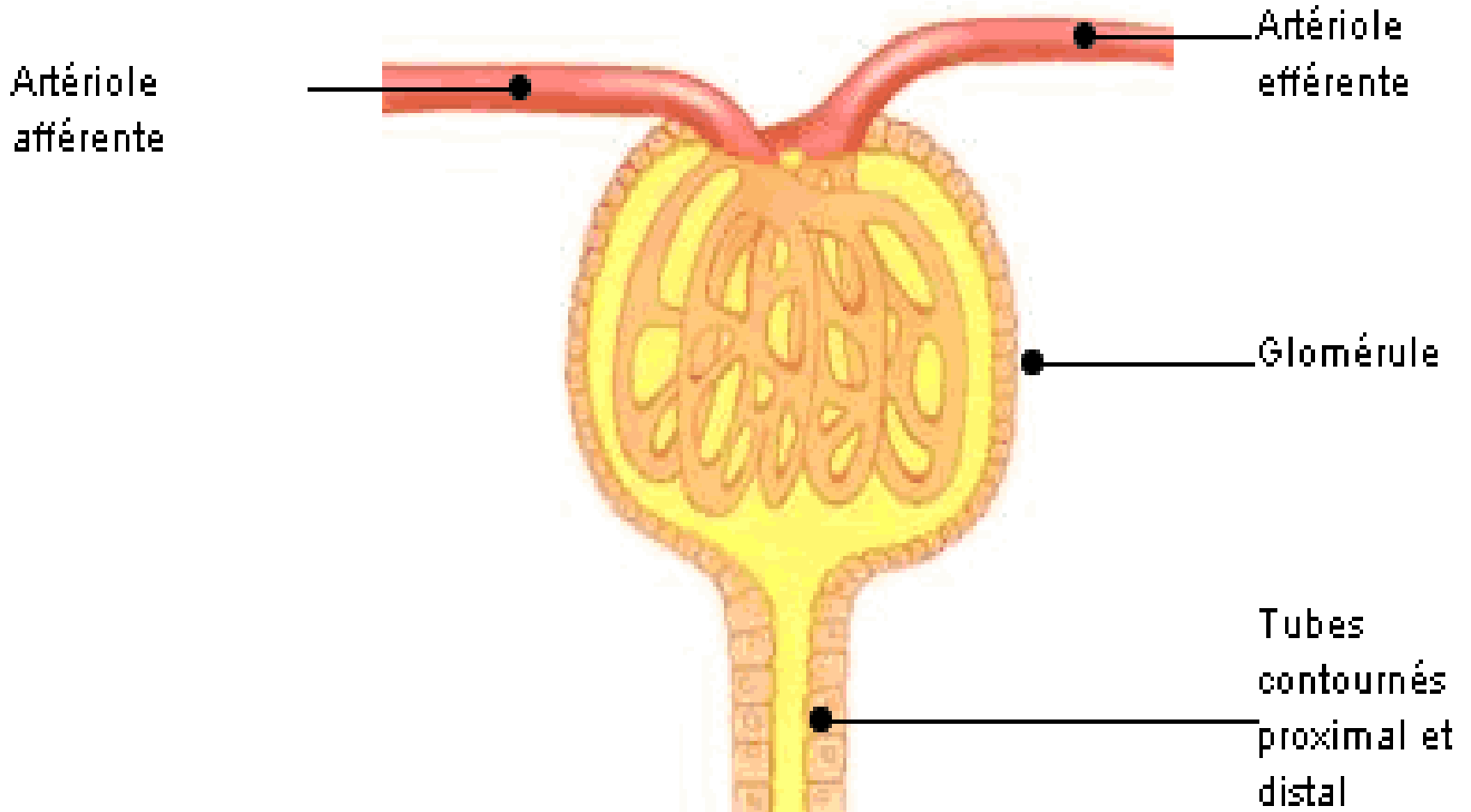
## -Vasoconstriction art afférente

- AINS
- Anticalcineurines (ciclosporine, tacrolimus)

## -Vasodilatation art efférente

- IEC
- ARA<sub>2</sub>

# Hémodynamie intra rénale



**AINS** : par perturbation de l'hémodynamique rénal en inhibant la synthèse des PG


Règles de prescription :

- prescription **limitée dans le temps**
- ne pas associer des antagonistes du SRA ou d'autres médicaments néphrotoxiques.
- **chez l'IRC les AINS sont contre-indiqués si le DFG est inférieur à 30 ml/min.** La prescription doit être limitée à 3 à 5 jours sous surveillance, si le DFG est entre 30 et 60 ml/min

**IEC/ARAI** : par modification de l'auto-régulation rénale

Règles de prescription :

- Toutes les situations d'**hypoperfusion rénale s'accompagnent d'une activation du SRAA** et donc de risque d'IRA ( ex : sténose bilatérale des A.rénales , DH<sub>2</sub>O)
- Ne pas débiter un agent bloquant le SRA chez un patient hémodynamiquement instable ou prenant des AINS
- ❖ **Elargir une restriction sodée stricte et surveiller les diurétiques**
- ❖ Augmenter progressivement les posologies : par **paliers avec contrôle fonction rénale**

- 
- 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.

Résistances  
artériolaires

Débit  
rénal

Filtration  
glomérulaire

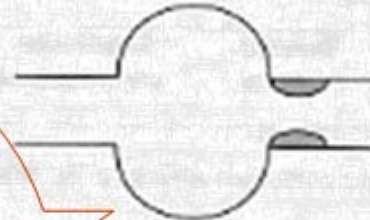
Normales

artère afférente

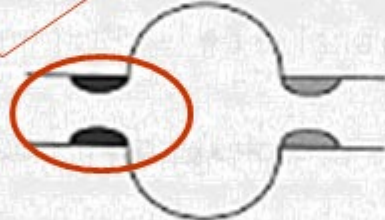
artère efférente



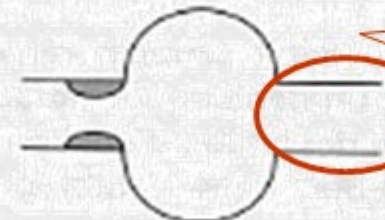
Résistance  
afférente  
diminuée



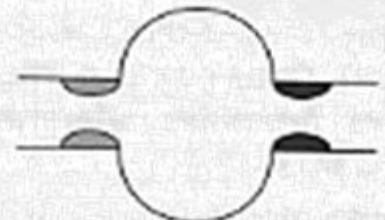
Résistance  
afférente  
augmentée



Résistance  
efférente  
diminuée



Résistance  
efférente  
augmentée



AINS

IEC  
ARA 2

## 2-Atteinte rénale tubulaire

### 1. Atteinte tubulaire directe / toxicité sur cellules tubulaires:

- IRA / nécrose tubulaire : aminosides, PC iode, ATB
- Dysfonction tubulaire proximale (sd de Fanconi) ou distale

### 2. Atteinte tubulaire indirecte:

- Rhabdomyolyse : statines, fibrates
- Hémolyse : quinine, rifampicine
- Cristallurie : aciclovir, indinavir
- Diabète insipide néphrogénique : lithium



### 3-Atteinte rénale interstitielle

= immuno-allergique

Signes généraux +++ (fièvre, rash cutané, arthralgies)

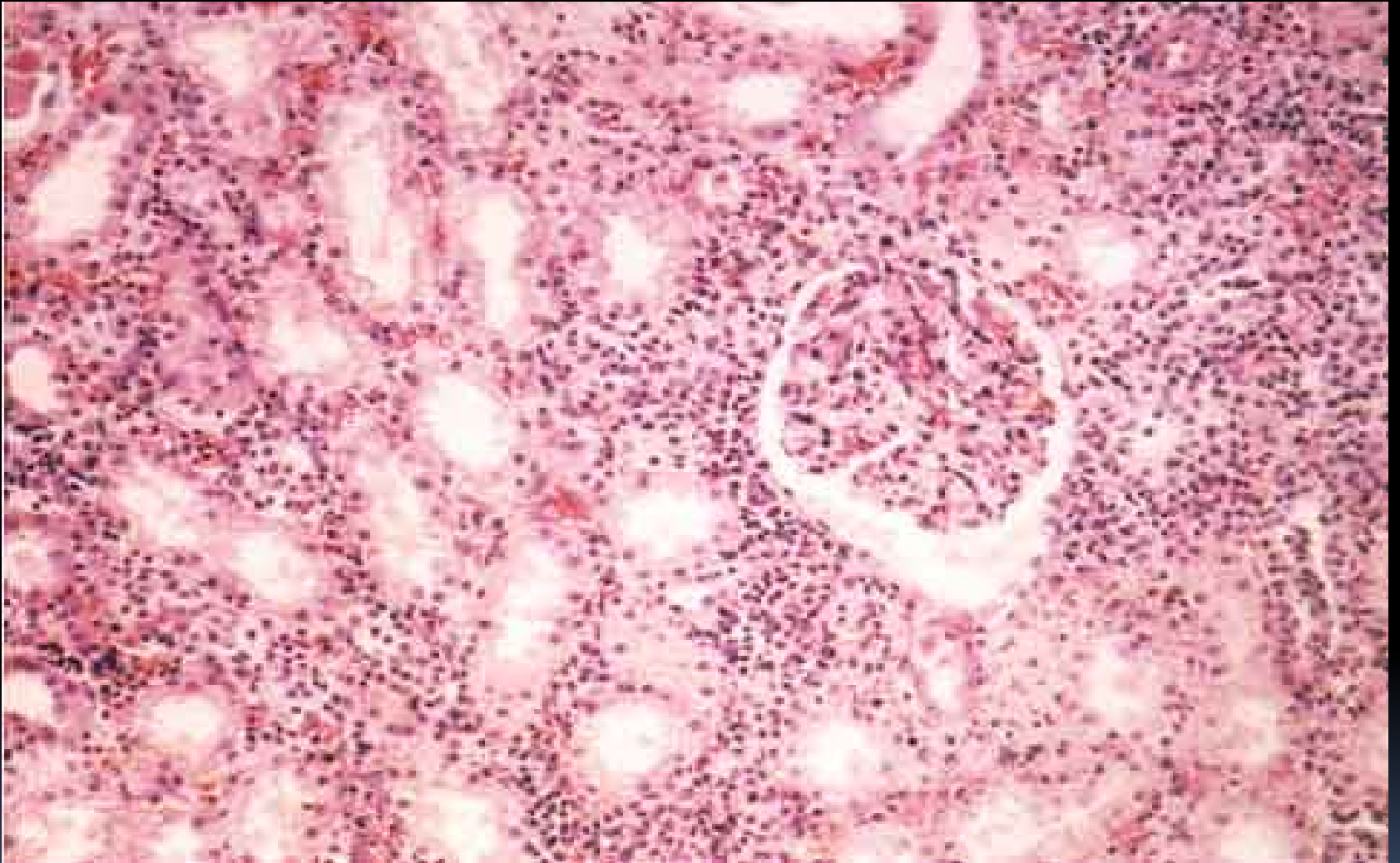
Signes biologiques : éosinophilie et éosinophilurie, IgE

$\beta$ -lactamines , AINS, rifamicine, sulfamides, quinolones...

Il s'agit de loin du type d'atteinte rénale iatrogène le plus fréquent et la moins spécifique : chaque médicament peut en théorie être responsable de ce type d'atteinte rénale

### 4-Atteinte rénale glomérulaire

- LGM : AINS, interféron
- GEM : AINS, sels d'or, D pénicillamine
- HSF : lithium, biphosphonates
- GNEC: Rifampicine



NIA

## 5-Atteinte rénale vasculaire

= micro-angiopathie thrombotique (MAT)  
ciclosporine, contraception, mitomycine.

## 6-Atteinte urologique

- ❑ Lithiases :
  - cristallisation d'un médicament (aciclovir, sulfadiazine, indinavir)
  - hyper calcémie ( vitamine D),
  - hyperoxalurie (vitamine C, praxilène)
- ❑ Obstacle par fibrose rétro-péritonéale: dérivés de l'ergot de seigle, bromocriptine, exceptionnellement, traitement prolongé par  $\beta$ -bloquant.
- ❑ Cystite hémorragique (cyclophosphamide)

## Types d'atteintes CHRONIQUES

**Néphropathie TI Chronique:** AINS, paracétamol, aspirine, ciclosporine, cisplatine, lithium, indinavir..

**néphropathie glomérulaire :** lithium

**néphropathie vasculaire :** ciclosporine, tacrolimus

# Plan du cours :

1. introduction
2. objectifs
3. Rôle du rein dans l'élimination des médicaments
4. Influences de la perturbation de la fonction rénale sur la pharmacocinétique des médicaments
5. atteintes rénales des médicaments
6. **Rein et IRC**
7. Mesures préventives
8. Conclusion

## 6- Médicaments et IRC :

- ❑ ADAPTER POSOLOGIE +++
- ❑ La toxicité des médicaments est rénale **MAIS aussi souvent extra-rénale :**
  - surdité par surdosage en aminosides
  - troubles du rythme cardiaque par accumulation de digitalique
  - syndromes extrapyramidaux avec des antiémétiques dérivés du noyau phénothiazine (Pimp ran , Vogal ne )
- ❑ **Calculer clairance des patients** (les diurétiques  parng urs du potassium ne doivent pas être utilisé pour une  $cl < 30\text{ml /mn}$ )
- ❑ Prendre le temps de **consulter le Vidal**
- ❑ Préférer les médicaments à élimination biliaire prédominante
- ❑ Les médicaments à élimination rénale seront utilisés soit:
  - soit en **augmentant l'intervalle** entre la prise du médicament ( médicaments à  $1/2\text{vie}$  longue)
  - soit en **réduisant les doses** sans modification du rythme d'administration (médicaments à  $1/2\text{vie}$ )

# Cas de l'insuffisant rénal chronique traité par dialyse

- Tenir compte de la **dialysance des médicaments**, c'est-à-dire de la quantité épurée pendant les traitements de suppléance (hémodialyse ou dialyse péritonéale).
- Tout médicament éliminé par la dialyse doit être absorbé ou injecté **en fin de séance d'hémodialyse**

# Plan du cours :



1. Introduction
2. Objectifs
3. Rôle du rein dans l'élimination des médicaments
4. Influences de la perturbation de la fonction rénale sur la pharmacocinétique des médicaments
5. Atteintes rénales des médicaments
6. Rein et IRC
7. **Mesures préventives**
8. Conclusion



# 7-MESURES PRÉVENTIVES +++

## Règles de prescription des médicaments potentiellement nephrotoxiques :

A éviter chez les patients à risques : âgés, insuffisants rénaux, diabétiques; sinon, traitement le plus court possible

Posologies adaptées à la fonction rénale et dosages sanguins si disponibles

Adapter la posologie au degré d'insuffisance rénale

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**

# Cas particulier des produits de contrastes iodes (PCI):

## Risque/Bénéfice +++

Identification d'un terrain à risque

Arrêt des AINS, IEC et ARAlI et arrêt des diurétiques  
72H avant et après.

Hydratation abondante; chez les sujets à risque élevé, expansion du volume extracellulaire par perfusion; à débiter avant l'examen et à poursuivre 12 à 24 heures après

L'utilisation de la N-acétylcystéine (La veille et le jour de l'examen) reste très discutée

Produit de contraste iso-osmolaire en quantité la plus faible possible.

Les biguanides doivent être arrêtés le jour de l'administration des PCI et réintroduits 48 h après l'examen en l'absence d'insuffisance rénale aiguë (exposent au risque d'acidose lactique chez le diabétique en insuffisance rénale)



# Plan du cours :

1. introduction
2. objectifs
3. Rôle du rein dans l'élimination des médicaments
4. Influences de la perturbation de la fonction rénale sur la pharmacocinétique des médicaments
5. atteintes rénales des médicaments
6. Rein et IRC
7. Mesures préventives
8. **Conclusion**

# 8-Conclusion:

L'atteinte rénale médicamenteuse est fréquente et souvent mal reconnue en pratique clinique.

L'atteinte rénale de type fonctionnel, liée aux perturbations hémodynamiques dans les situations à risque, et la néphrite interstitielle aiguë immuno-allergique prédominent.

Dans le premier cas, un dépistage des facteurs de risque conjugué à une surveillance appropriée de la fonction rénale joue un rôle essentiel dans la prévention de la néphrotoxicité.

Dans la grande majorité des cas, l'atteinte rénale aiguë liée à un médicament est réversible après son arrêt et, dans certains cas après la mise en route d'un traitement par corticoïdes.

Chez les patients présentant une fonction rénale anormale de base, l'adaptation de la posologie des médicaments est indispensable afin d'optimiser la tolérance rénale et extrarénale des traitements



*Merci de votre  
attention*

