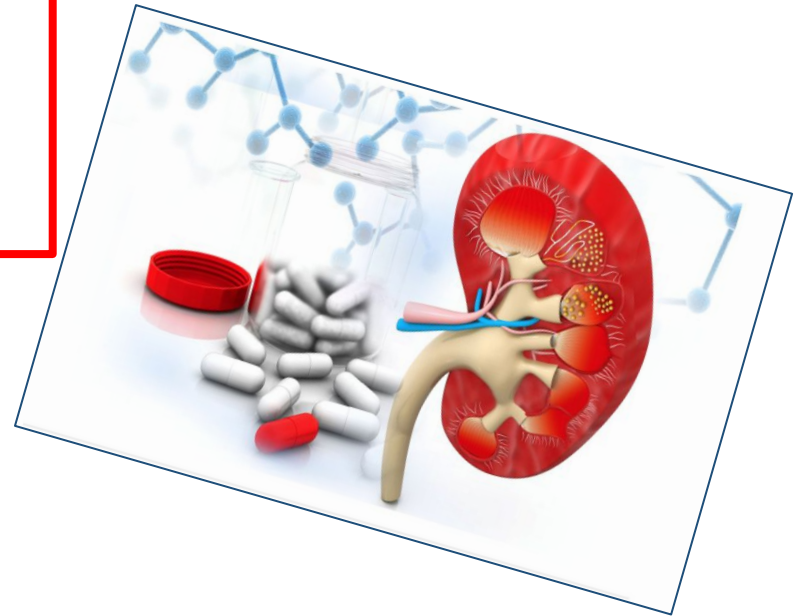


Reins et Médicaments



F-Y Baghdali

Service de Néphrologie ,Transplantation, Plasmaphérèses .

CHU MUSTAPHA, Alger.

I. Introduction

II. Notions de physiologie rénale

III. Facteurs de risque de Néphrotoxicité

- 1 - Liés aux patients
- 2 - Liés aux médicaments.

IV. Présentation clinique:

- 1-Insuffisance rénale fonctionnelle
- 2-Nécrose tubulaire aigue

V. Prise en charge

- 1-Traitement Symptomatique
- 2-Traitement étiologique

VI-Prévention de la Néphrotoxicité Médicamenteuse

I. Introduction

- L'atteinte rénale consécutive à l'administration d'un médicament est **fréquente en pratique clinique.**
- La néphrotoxicité des médicaments est souvent à l'origine **d'insuffisance rénale aigue (IRA)+++**
- Les principaux médicaments en cause sont
 - **Antibiotiques: aminosides+++++**
 - **AINS**
 - **Produits de contraste iodé.**
- Le meilleur traitement est la prévention: prudence lors des prescriptions médicamenteuses.

II- Notions de physiologie rénale



Parmi les fonctions rénales:

-Eliminations des déchets Endogènes et exogènes (**Médicaments**)
Par Filtration glomérulaire++++

Les médicaments à élimination rénale :

- Hydrophiles
- Poids moléculaire < 500 daltons
- Non liés aux protéines

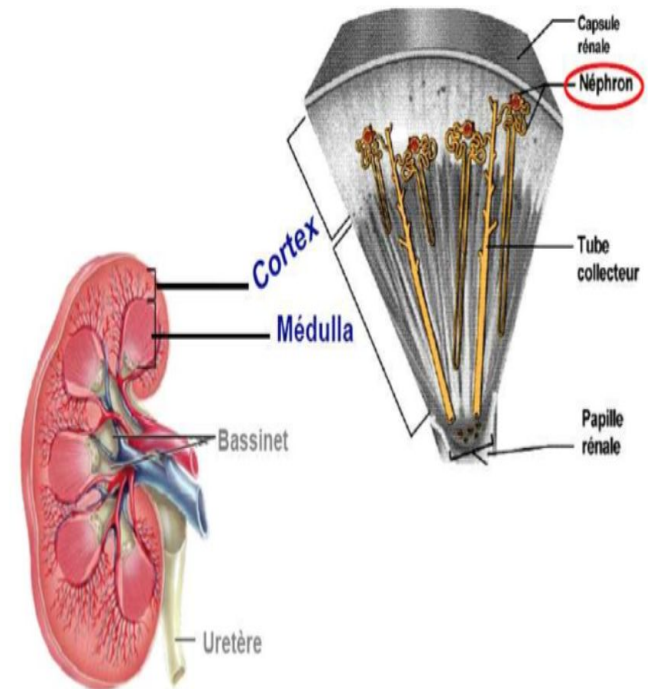
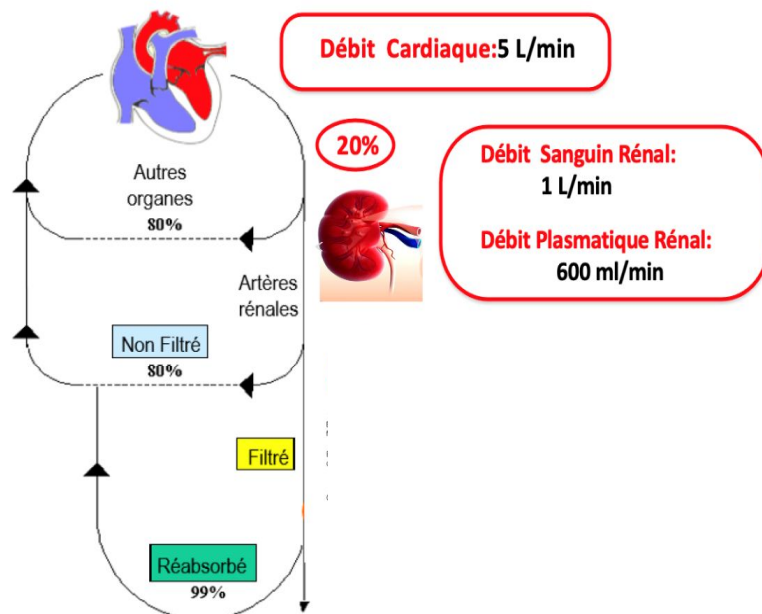


FILTRATION PLASMATIQUE

II- Notions de physiologie rénale

Le rein est sensible aux toxiques :

- organe le mieux perfusé de l'organisme/poids
- Accumulation des toxiques dans l'interstitium et la papille rénale.



III- Facteurs de risque de Néphrotoxicité

1-Liés aux patients



- Age
- Insuffisance rénale chronique pré -existante
- diabète , myélome multiple
- Etat de déshydratation , déplétion volémique
- Hypovolémie relative(cirrhose, syndrome Néphrotique)
- Transplantation rénale

2-Liés aux médicaments



- Dose non adaptée
- Durée prolongée du traitement
- Exposition répétée
- Néphrotoxicite intrinsèque
- Utilisation combinée ou rapprochée dans le temps d'agent néphrotoxiques
(Produits de contraste iodé, Aminosides, AINS, IEC, ARA II)
- Interactions médicamenteuses

IV- Présentation clinique de la toxicité médicamenteuse

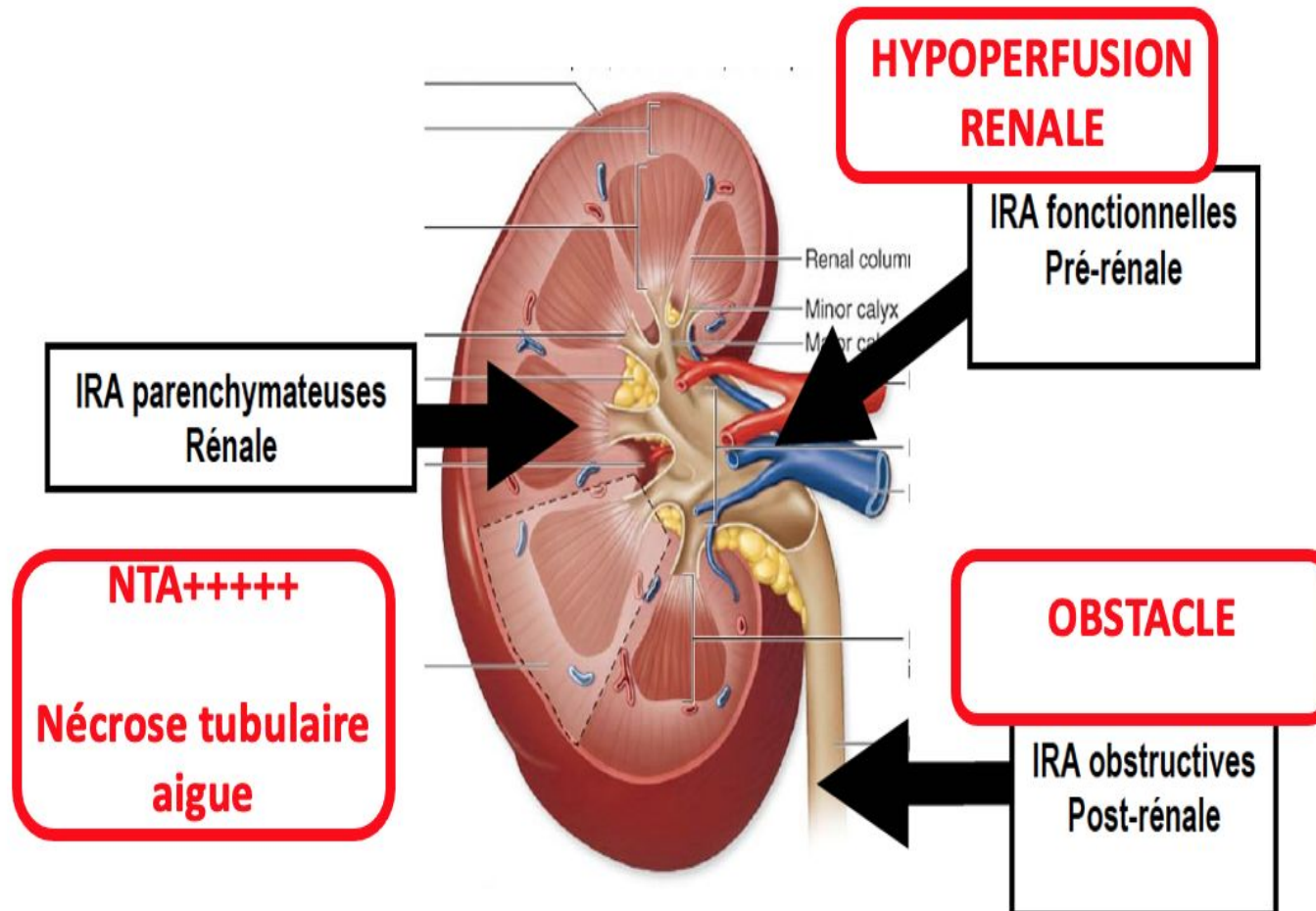
- **L'IRA reste la principale forme de toxicité rénale+++**
- L'IRA secondaire à la toxicité d'un médicament est un événement grave.
- La mortalité globale associée à une IRA est de l'ordre de 30 % et augmente significativement (jusqu'à 50 %) en cas de recours à l'épuration extrarénale



S. Karie, V. Launay-Vacher et al. Toxicité rénale des médicaments. Néphrologie et thérapeutique, 2010. 6, 58-74

L'IRA correspond **à une baisse BRUTALE mais REVERSIBLE**
de la Filtration glomérulaire:  **Créatinine Plasmatique .**

IV- Présentation clinique de la toxicité médicamenteuse



Caractéristiques des IRA

	IRA fonctionnelle	NTA	NIA	GNA	NVA	IRA obstructive
HTA	—	—	—	+	+	—
Hématurie	—	—	±	+	±	—
Protéinurie /24h	< 1g	< 1g	< 1g	> 1g	< 1g	< 1g
[Na]u/[K]u	< 1	> 1	> 1	> 1	> 1	> 1
Échographie doppler	N	N	N	N	N ou occlusion	DCPC

Mécanismes physiopathologiques de L'IRA médicamenteuse

Mécanismes, atteinte	Principaux médicaments
<ul style="list-style-type: none"> Insuffisance rénale fonctionnelle <ul style="list-style-type: none"> -Hypoperfusion rénale par hypovolémie : -Hypoperfusion rénale d'origine vasculaire : 	<ul style="list-style-type: none"> Diurétiques, AINS*, IEC**, ARA2***, IDR**** Anticalcineurine (ciclosporine, tacrolimus)
<ul style="list-style-type: none"> Toxicité tubulaire directe aiguë : nécrose tubulaire aiguë (NTA) 	<ul style="list-style-type: none"> Aminosides, produits de contraste iodés, cisplatine, ifostamide, anticalcineurine, dextran, immunoglobulines IV
<ul style="list-style-type: none"> Toxicité tubulaire indirecte aiguë : NTA <ul style="list-style-type: none"> -par rhabdomyolyse : -par hémolyse : -par cristallurie : 	<ul style="list-style-type: none"> Statines, fibrates Quinine, rifampicine Acyclovir, foscarnet, indinavir, sulfonamide, méthotrexate
<ul style="list-style-type: none"> Néphrite tubulo-interstitielle aiguë (NTIA) allergique 	<ul style="list-style-type: none"> AINS, B-lactamines, allopurinol, rifampicine, cimétidine, ciprofloxacine, diurétiques, antivitamine K, inhibiteurs de la pompe H⁺
<ul style="list-style-type: none"> Atteinte glomérulaire d'origine immunologique 	<ul style="list-style-type: none"> AINS, interféron, D-pénicillamine
<ul style="list-style-type: none"> Microangiopathie thrombotique 	<ul style="list-style-type: none"> Ciclosporine, gemcitabine, clopidrogel, mitomycine
<ul style="list-style-type: none"> Toxicité tubulaire ou tubulo-interstitielle chronique 	<ul style="list-style-type: none"> Lithium, ténofovir Antalgiques Anticalcineurine (ciclosporine, tacrolimus)
<ul style="list-style-type: none"> Fibrose rétro-péritonéale 	<ul style="list-style-type: none"> Ergotamine, B-bloquants



Principaux médicaments responsables d'IRA

IRA
Fonctionnelle

AINS

++++

Diurétiques

IEC,ARA II



**Nécrose
tubulaire aigue
NTA**

++++

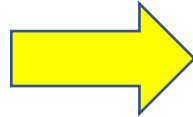
**Produits de
contraste iodé**

++++

ATB: *Aminosides*

1-IRA fonctionnelle liée à la toxicité médicamenteuse

Diurétiques



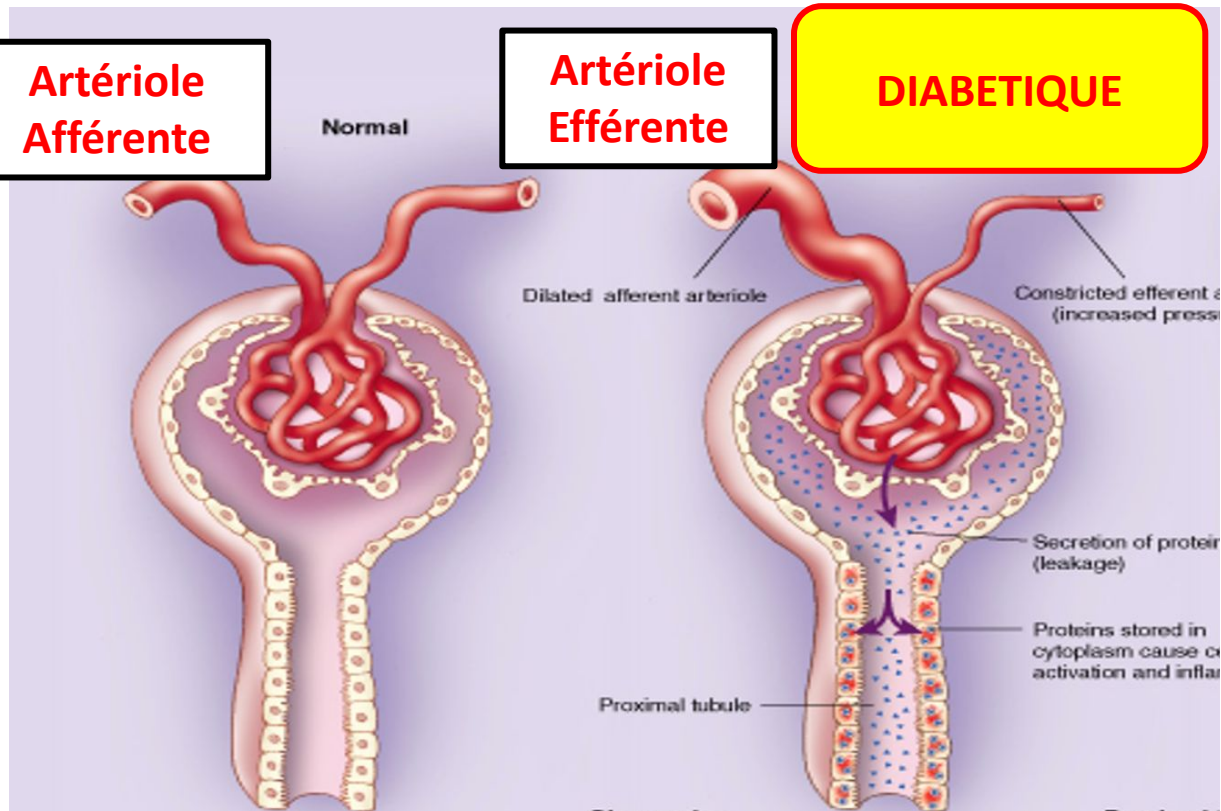
**HYPOVOLEMIE
HYPOPERFUSION RENALE**



AINS



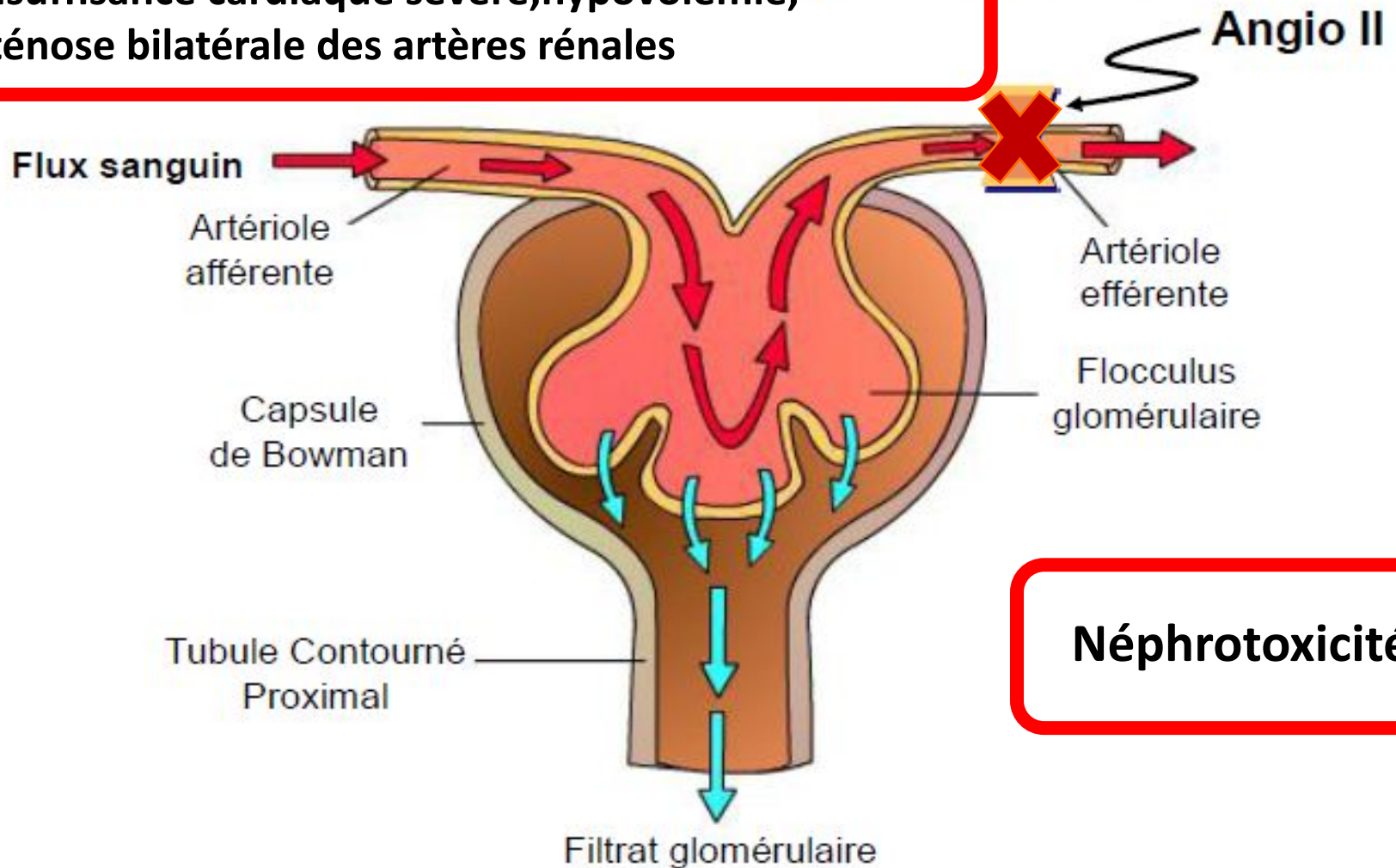
IEC ,ARA II Néphroprotecteurs ou Néphrotoxiques??



Proteinurie

IEC ,ARA II Néphroprotecteurs ou Néphrotoxiques??

Insuffisance cardiaque sévère, hypovolémie,
sténose bilatérale des artères rénales



Néphrotoxicité



Principaux médicaments responsables d'IRA

**IRA
Fonctionnelle**

AINS

++++

Diurétiques

IEC,ARA II



**Nécrose
tubulaire aigue
NTA**

++++

**Produits de
contraste iodé**

++++

ATB: *Aminosides*

2-NTA liée à la toxicité médicamenteuse

Produits de contraste iodé PCI



-Cytotoxicité tubulaire dépend de la **durée d'exposition** des cellules tubulaires au PCI

-Après 48 à 72h d'un examen avec PCI

ATB: *Aminosides*



-**Cytotoxicité dose dépendante+++**

-**Après 7 à 10 jours de traitement**

Un peu de pratique CAS CLINIQUE 1!!



- Monsieur B.M ,68 ans
- Diabétique depuis 11 ans sous glimépiride 4 mg/J
- Compliqué de:
- Rétinopathie diabétique et de maladie rénale diabétique.
- Cardiopathie ischémique(Corvasal et sectral)
- Hospitalisé pour crises d'angor récidivantes à l'effort ,de plus en plus fréquentes.

A l'admission:

Na:140 mmol/l K:4,1 mmol/l. CL:99 mmol/l. HCO3-:28 mmol/L

Glycémie:1,7 mmol/l. Ca:88 mg/L.

Urée:0,48 g/L Créatinine:14 mg/L (**DFG estimé à: 51 ml/min) MDRD**

- Le lendemain de son hospitalisation,le patient bénéficie d'une coronarographie :Sténose serrée de l'IVA (Dilatée avec succès)

Un peu de pratique CAS CLINIQUE 1!!

- 24 h après la coronarographie: Diurèse: 500 cc/24h
- 48h après la coronarographie: 150 cc/12H (Oligurie)
- Auscultation Cardio-pulmonaire inchangée. PA: 150/80 mmHG.
- Absence d'œdèmes des membres inférieurs.

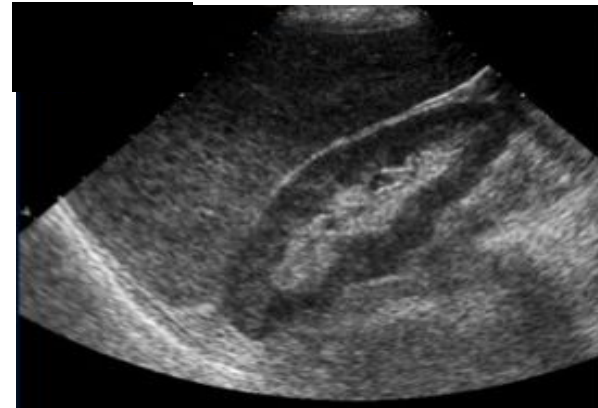
- **Biologie:**

Na: 134 mmol/l **K: 7 mmol/l.** CL: 103 mmol/l. HCO₃⁻: 12 mmol/L

Glycémie: 1,7 mmol/l. Ca: 88 mg/L. **PH: 7,2** PA Co₂: 25 mmHg

Urée: 3 g/L Créatinine: 90 mg/L

- L'échographie rénale est normale



Question 1: Quel est votre Diagnostic

- Insuffisance rénale Aigue par **Nécrose tubulaire Aigue**.
- Liée à l'injection de Produits de contraste iodé(24-72 h après)
- **Facteurs favorisants:**
- **Diabète compliqué de Maladie rénale diabétique (IRC CKD3)**

Facteurs de risque d'IRA secondaire aux PCI

1. IRC
2. Diabète
3. Insuffisance cardiaque
4. Hypovolémie
5. Age > 60 ans
6. Myélome
7. Volumes importants de PCI
8. Traitements IEC, diurétiques, AINS

Question 2 : Principales causes de NTA (Nécrose tubulaire Aigue)

NECROSE TUBULAIRE AIGUE
NTA: 80% des IRA organiques
Durée: 2-4 semaines

***Ischémique:** Hypoperfusion Rénale prolongée.

***Toxique:** Médicaments++++:
Aminosides, Vancomycine
PCI ,Cisplatine

Question 3: Pourquoi arrêter Sulfamides hypoglycémiants et biguanides avant injection de PCI ?

- Elimination rénale
- **Risque de Surdosage en cas d'IRA**
- **Hypoglycémie sous sulfamide**
- **Acidose lactique sous biguanide**
- **Liée à l'injection de Produits de contraste iodé(24-72 h après)**
- **Facteurs favorisants:**
- **Diabète compliqué de maladie rénale diabétique (IRC CKD3)**

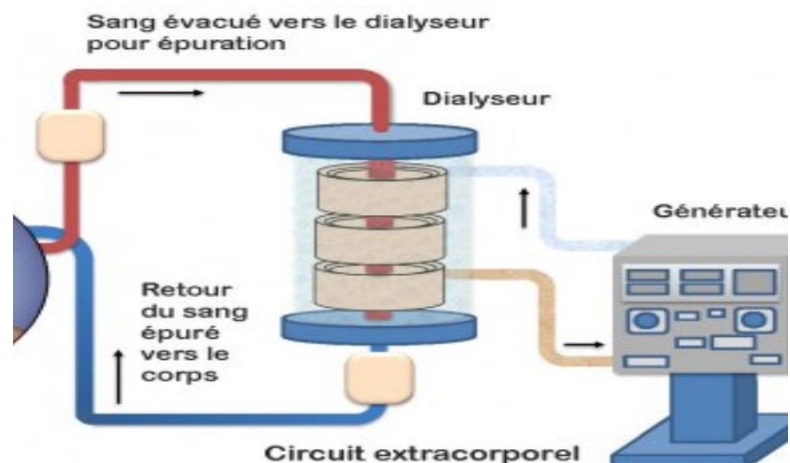
Question 4: Quelle est votre prise en charge immédiate

- Biologie:

Na:134 mmol/l **K: 7 mmol/l.** CL:103 mmol/l. HCO_3^- :12 mmol/L

Glycémie:1,7 mmol/l. Ca:88 mg/L. **PH:7,2** PA Co2: 25 mmHg

Urée:3 g/L **Créatinine: 90 mg/L**



Question 5: Comment prévenir l'IRA liée à l'injection de PCI ?

- **Arret des médicaments potentiellement Néphrotoxiques**
24-48 h avant l'examen.
- **Hydratation orale ou au SSI (1 L500)**
(24 heures avant l'examen et 12 H après)

V- Prise en charge

1-TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE Indications de dialyse en urgence

□ Indications absolues:

Critères de dialyse en urgence

- * Hyperkaliémie $> 6,5$ mmol/l ou retentissement ECG
- * Surcharge hydrosodée avec oligurie **+ OAP**
- * Acidose sévère $\text{PH} < 7$
Anomalies de la natrémie (> 150 ou < 120 mmol/l)
Médicament toxique dialysable
- * Manifestations cliniques de l'urémie (encéphalopathie,
Vomissements, syndrome hémorragique)

VI-Prévention Néphrotoxicité médicamenteuse

Situations à Risque:

- IRC < 60 ml/mn.
- diabète, Myelome.
- Hypovolémie Vraie ou Efficace:
 - Insuffisance cardiaque, IHC.
- âge > 75 ans
- gros volumes de PCI



Prudence avec les PCI!!!! Mesures Préventives!!!

- Bien Réhydrater oral voir parentéral!!
- Arrêter les médicaments Néphrotoxiques
24 h - 48 h Avant l'examen.
IEC/ARA II, AINS
Diurétiques!!

Mesures Préventives!!!

- Aminoglycosides : 5 jours!!!
- ADAPTATIONS POSOLOGIQUES
au DFG!!!
- Eviter l'association de Médicaments
Néphrotoxiques

VI-Prévention Néphrotoxicité médicamenteuse

Guide de prescription des médicaments chez l'IRC

- ☐ Evaluer le bénéfice/risque de la prescription
- ☐ Evaluer le DFG et adapter les posologies en conséquence (baisse des dose ou espacement de l'intervalle d'administration)
- ☐ Préférer un médicament à métabolisme biliaire
- ☐ Dosage plasmatique surtout pour les médicament à index thérapeutique réduit(aminosides, anticalcinurine)
- ☐ Limitation de la durée de TRT
- ☐ Surveillance de la créatinine et arrêt ponctuel des médicament en cas d'un événement intercurrent
- ☐ Connaître et respecter les contre indications des médicaments

Adaptation posologique des médicaments

Quelles formules pour estimer le DFG??

Ajustement posologique : pour un choix éclairé de la formule d'estimation de la fonction rénale

Marie-Ève Legris^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., Katherine Desforges^{2,3}, B.Pharm., M.Sc.

¹Pharmacienne, Hôpital Charles-Le Moyne, Centre intégré de santé et de services sociaux de la Montérégie-Centre, Greenfield Park (Québec) Canada;

²Clinicienne associée, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

³Pharmacienne, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 28 février 2016; Accepté après révision par les pairs le 20 octobre 2016



L'avis des experts

Nous présenterons les positions de l'organisation internationale KDIGO, du programme américain NKDEP sous l'égide des National Institutes of Health (NIH) ainsi que la position conjointe de l'Association des médecins biochimistes du Québec et de la Société québécoise de néphrologie (AMBQ-SQN)^{5-7,36}.

Les experts s'entendent pour dire que la formule CKD-EPI est actuellement la meilleure qui soit disponible pour estimer la fonction rénale dans le but de diagnostiquer, de classer et de suivre la progression de la maladie rénale⁵⁻⁷. C'est d'ailleurs cette formule qu'ils recommandent d'utiliser dans les rapports de laboratoire lors de la mesure d'une créatinine sérique^{5,36}. Concernant l'ajustement posologique, le KDIGO recommande d'utiliser pour chaque patient la méthode d'évaluation de la fonction rénale la plus précise, soit estimée à l'aide d'une formule, soit mesurée par la clairance urinaire de la créatinine ou par un marqueur exogène⁶. Bien qu'il mentionne qu'il n'existe aucune donnée probante démontrant la supériorité d'une formule par rapport aux autres dans tous les cas d'ajustement posologique, le KDIGO indique que la formule CKD-EPI est la plus précise⁶. Il recommande également de tenir compte de la SC du patient. Quant au NKDEP et au groupe de travail

DFG	Estimation du débit de	
Age :	36	ans
Créatinine :	50	(si décimales, ut
-- Unité :	<input type="radio"/> µmol/l	<input checked="" type="radio"/>
-- IDMS :	<input type="radio"/> non	<input checked="" type="radio"/>
Sexe :	<input type="radio"/> homme	<input checked="" type="radio"/>
Ethnie :	<input checked="" type="radio"/> non africain	<input type="radio"/>
MDRDs :	10	ml/min/1,73
CKD-EPI :	10	ml/min/1,73

Adaptation posologique des médicaments

- MDRD/CKD EPI /1,73 m².
- Desindexation de la surface corporelle: Surface corporelle du patient (ml/min)
- Formule de Dubois et Dubois (Surface corporelle) :BSA

$$BSA = 0.007184 * Taille^{0.725} * Poids^{0.425}$$

- Exemple: Taille 1,85 poids 100kg. **BSA:2,23**
- DFG (MDRD): 40 ml/min/1,73 m².
- DFG brut (ml/min): $40 * 2,23 / 1,73 = 52$ ml/min

Conclusions

- Les causes iatrogènes **médicamenteuses** sont souvent à l'origine d'IRA
- Prévention de la Néphrotoxicité médicamenteuse en pratique quotidienne++++
- L'adaptation de la posologie à la fonction rénale qui nécessite une détermination de celle-ci pour éviter le surdosage