

Rein et médicaments

I. introduction:

la toxicité rénale des médicaments est une situation extrêmement fréquente responsable d'une morbidité et d'une mortalité importantes

15 à 20% des patients admis pour IRA en néphrologie

les médicaments les plus fréquents en cause :

- antibiotiques
- AINS
- Diurétiques
- IEC - ARA II
- produits de contraste iodés

facteurs de risque liés au patient:

- IRA fonctionnelle
- IRC
- diabète
- myélome
- âge > 60
- terrain allergique
- posologies élevées ou cumulées du médicament
- association de néphrotoxiques

Un même médicament peut avoir un effet délétère sur le rein par **plusieurs mécanismes**. Par exemple, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent induire des troubles fonctionnels (insuffisance rénale fonctionnelle), une néphrite tubulo-interstitielle immunoallergique, une glomérulopathie à lésion minime ou extramembraneuse.

Certains médicaments ont à la fois une **toxicité aiguë et une toxicité chronique**. Par exemple, la ciclosporine induit une insuffisance rénale fonctionnelle par hypoperfusion rénale et une insuffisance rénale organique par toxicité tubulaire interstitielle.

Plusieurs facteurs néphrotoxiques peuvent coexister.

II. PHYSIOPATHOLOGIE

Mécanismes, atteinte	Principaux médicaments
Insuffisance rénale fonctionnelle Hypoperfusion rénale par hypovolémie : Hypoperfusion rénale d'origine vasculaire :	Diurétique AINS*, IEC**, ARA2***, IDR**** Anticalcineurine (ciclosporine, tacrolimus)
Toxicité tubulaire directe aiguë : nécrose tubulaire aiguë (NTA)	Aminosides, produits de contraste iodés , cisplatine, ifosfamide, anticalcineurine, dextran, immunoglobulines IV
Toxicité tubulaire indirecte aiguë : NTA par rhabdomyolyse : par hémolyse : par cristallurie :	Statines , fibrates Quinine, rifampicine Acyclovir, foscarnet, indinavir, sulfonamide, méthotrexate
Néphrite tubulo-interstitielle aiguë (NTIA) 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-interstitielle) chronique	Lithium, tenofovir, cidofovir Antalgiques Anticalcineurine (ciclosporine, tacrolimus)
Fibrose rétropéritonéale	Ergotamine, β-bloquants

anti-inflammatoires non stéroïdiens.

inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II.

III. TABLEAUX CLINIQUES ET CONDUITE À TENIR

A. Insuffisances rénales aiguës (IRA)

1. IRA Fonctionnelles (fréquent+++)

Les critères diagnostiques sont analysés dans le chapitre 14.

Principales molécules **responsables** :

- **diurétiques** ;
- **AINS** ;
- antagonistes du SRA : **IEC, ARA2, IDR** ;
- **ciclosporine A**.

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.

2. Nécrose tubulaire aiguë toxique (fréquent +++)

Phénomène dose dépendant : **surdosage** et/ou **facteurs de risques** :

- âge supérieur à 60 ans ;
- insuffisance rénale organique ou fonctionnelle préexistante.

Principales molécules responsables dans le tableau 1.

Diagnostic : insuffisance rénale en quelques jours ou semaines, avec souvent oligo-anurie, sans protéinurie glomérulaire ni hématurie (tableau 2).

Certaines molécules comportent des **particularités sémiologiques** :

cisplatine : fuite urinaire de calcium et de magnésium ;

amphotéricine B : hypokaliémie et acidose tubulaire distale.

Pronostic :

- morbi-mortalité de l'IRA sévère ;
- séquelles sous forme d'IRC ;
- terrain.

Mesures préventives :

- corriger une IRF, éviter les associations de produits néphrotoxiques ;
- adapter la dose à la fonction rénale.

Traitement curatif :

- arrêt de tous les médicaments potentiellement néphrotoxiques ;
- maintien d'une hydratation adéquate ;
- traitement symptomatique de l'IRA.

3. Néphropathies tubulo-interstitielles aiguës immuno-allergiques (NTIA)

Principaux médicaments responsables :

- **antibiotiques** : β -lactamines (**pénicillines A et M**), céphalosporines, sulfamides, rifampicine, quinolones ;
- **AINS, allopurinol** ;

Cette atteinte est imprévisible non dose dépendante

Signes évocateurs (tableau 2) :

signes extra-rénaux évocateurs (inconstants) :

- **prurit**, éruption cutanée, rash,
- arthralgies,
- cytolyse hépatique,
- **éosinophilie** ;

signes rénaux les plus fréquents :

- **élévation rapide de la créatininémie**,
- **protéinurie faible** -globulines, β et α (inférieure à 1 g/L), composée d'
- **hématurie** inconstante,
- **éosinophilurie** rare (examen cytologique des urines fraîches).

Biopsie rénale (pas indispensable si une amélioration rapide survient à l'arrêt de la molécule) : infiltrat interstitiel riche en éosinophiles.

Séquelle possible : insuffisance rénale chronique avec fibrose interstitielle et atrophie tubulaire.

Conduite à tenir :

- arrêt de la molécule et contre-indication à la réintroduction ;
- corticothérapie (discutée).

Tableau 2 : **Distinction entre atteintes toxique et allergique**

Atteinte toxique	Atteinte immuno-allergique
Relation directe entre dose et toxicité	Pas de relation avec la dose
Concentrations élevées du médicament	Réapparition des mêmes symptômes après nouvelle administration
Absence de manifestations extrarénales	Signes extrarénaux associés : rash, fièvre, arthralgies...
Absence d'anomalies biologiques	Éosinophilie/éosinophilurie
PBR : atteinte tubulaire prédomine	Infiltrat interstitiel \pm granulomateux
Évolution favorable	Séquelles fréquentes

B. Toxicité tubulaire chronique

Atteinte chronique tubulo-interstitielle évoluant vers l'insuffisance rénale chronique

C. Atteintes glomérulaires

Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes :

- médicaments impliqués : **AINS**, interféron ;
- à l'arrêt du traitement, rapide diminution de la protéinurie en quelques jours ou plus souvent quelques semaines.

Glomérulonéphrite extramembraneuse :

- médicaments impliqués : **AINS**, sels d'or, **D-pénicillamine** ;
- à l'arrêt du traitement, lente diminution de la protéinurie en plusieurs mois.

D. Autres atteintes plus rares

1. Lithiase et cristallurie

1 % des lithiases seraient liées à l'administration de médicaments.

Conduite à tenir : arrêt de la molécule et maintien d'une diurèse abondante.

2. Obstacle par Fibrose Rétropéritonéale

Conduite à tenir : arrêt du médicament et traitement urologique adapté.

IV. MESURES PRÉVENTIVES :

- **Règles de prescription des médicaments potentiellement néphrotoxiques :**
- évités chez les patients à risques : âgés, insuffisants rénaux, diabétiques ;
- sinon, traitement le plus court possible ;
- **posologies** adaptées à la fonction rénale et dosages sanguins ;
- 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 iodés (PCI) :

- identification d'un terrain à risque ;
- arrêt des AINS, arrêt ou diminution des diurétiques ;
- hydratation abondante (1 à 2 l d'eau de vichy) la veille de l'examen ;
- chez les sujets à risque élevé, expansion du volume extracellulaire par perfusion de soluté salé isotonique (9 g/L) ou de bicarbonate isotonique (14 g/L), à débiter avant l'examen et à poursuivre 6 à 12 heures après ;
- L'utilisation de la N-acétylcystéine (600 mg x 2/j 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 (dosage créatininémie). Ils ne sont pas en soi néphrotoxiques mais exposent au risque d'acidose lactique chez le diabétique insuffisant rénal.