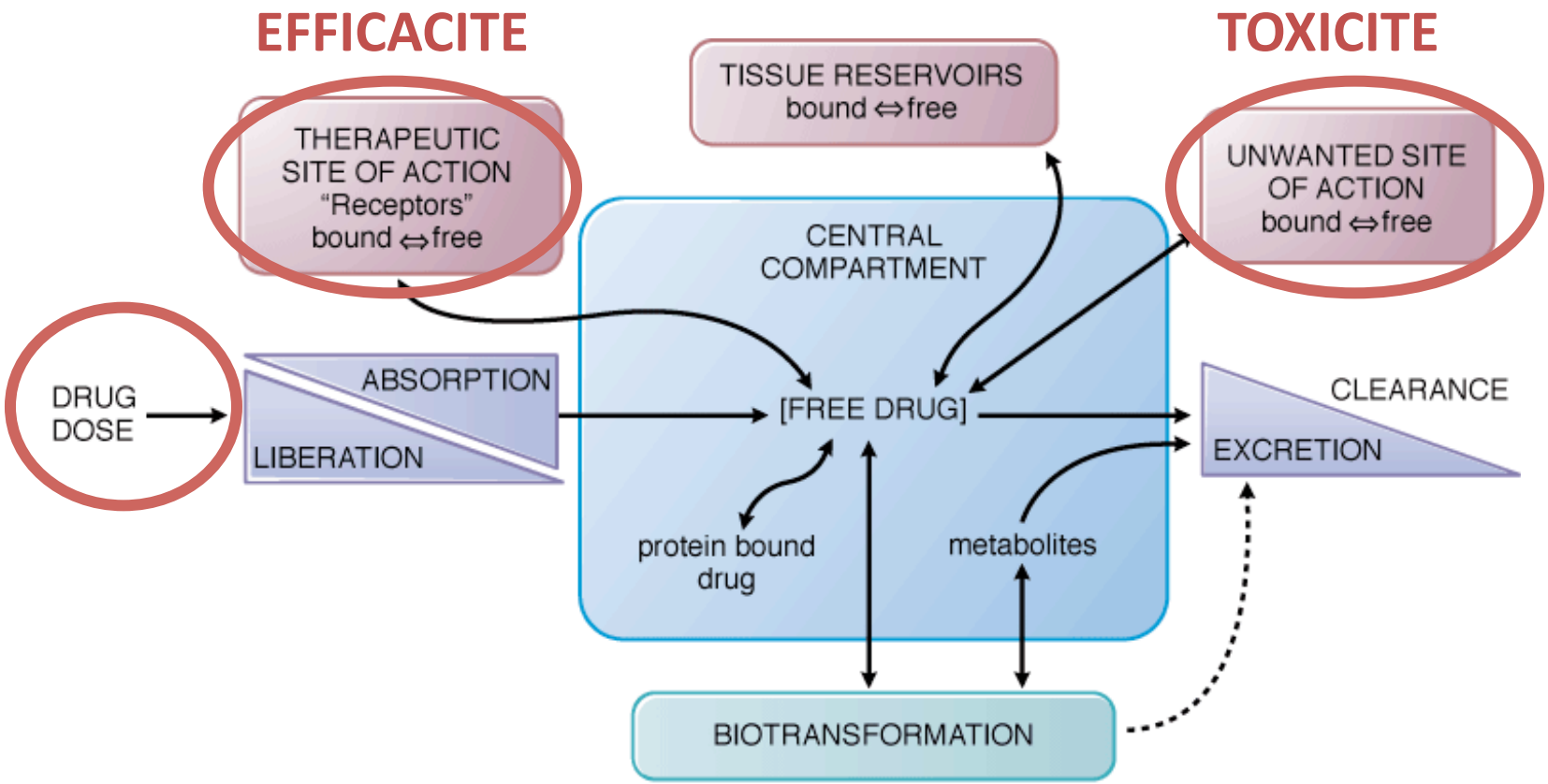
FONCTION RÉNALE ET PHARMACOCINÉTIQUE

J.J. Kiladjian

Centre d'Investigations Cliniques - Hôpital Saint-Louis

Université Paris Diderot

Pharmacocinétique

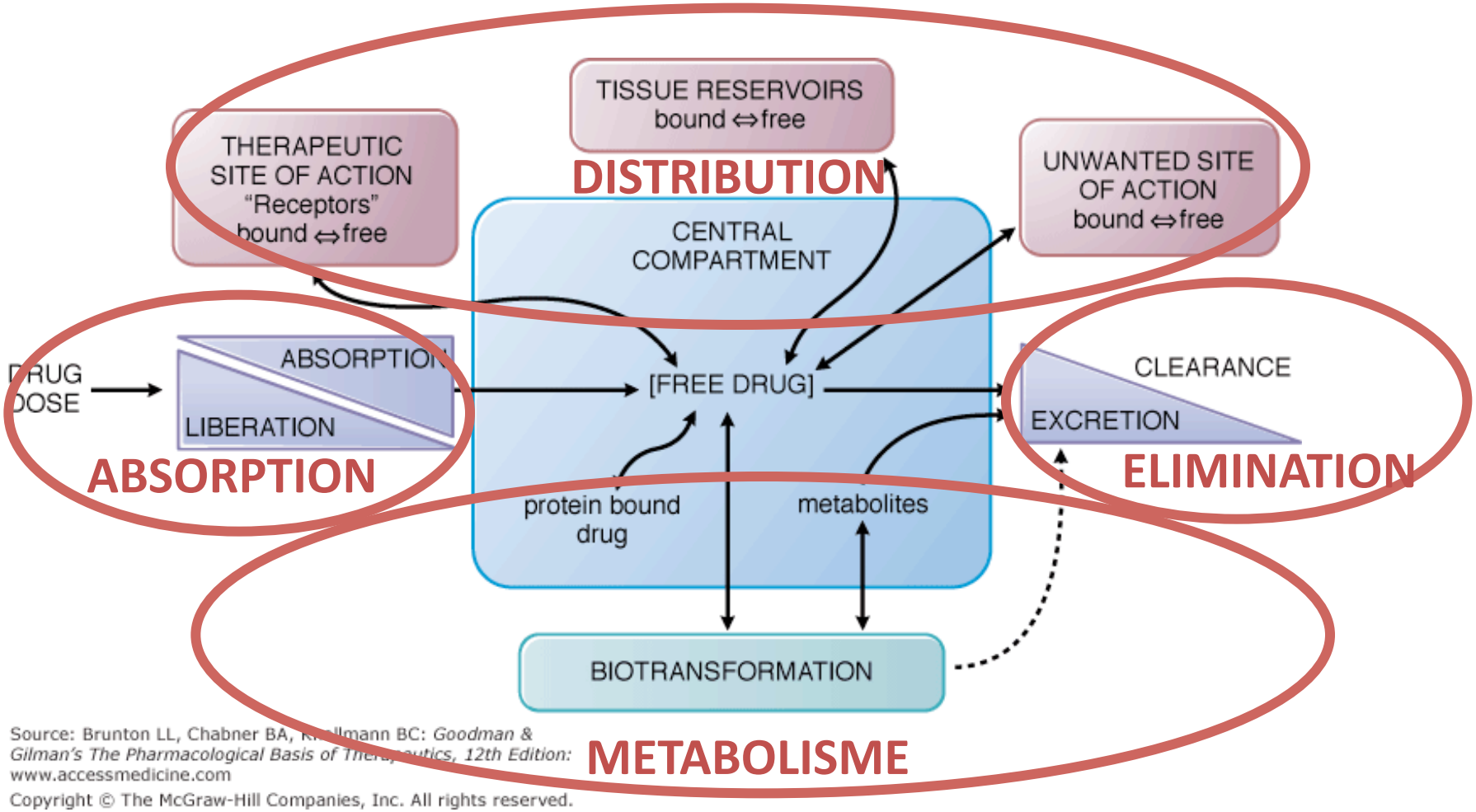


Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition:* www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

PK : COMMENT? et QUAND?

Pharmacocinétique : A - D - M - E



Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition:* www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

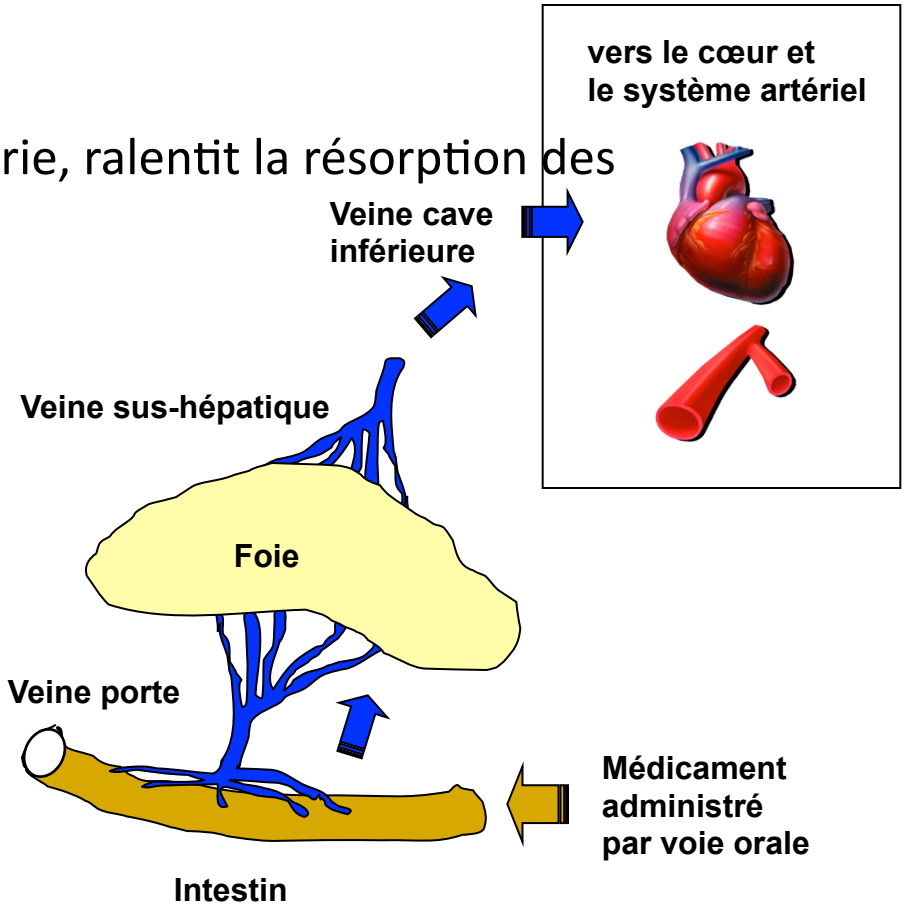
Pharmacocinétique

- Principe: relation entre l'effet pharmacologique et la concentration dans le sang
- Intérêt :
  - améliorer l'efficacité
  - réduire la toxicité
  - adapter le schéma d'administration (selon médicament; selon patient)
- 4 paramètres:
  - Biodisponibilité : fraction du médicament retrouvée dans la circulation
  - Volume de distribution
  - Clearance : capacité de l'organisme à éliminer le médicament de la circulation
  - demi-vie d'élimination

Pharmacocinétique et fonction rénale

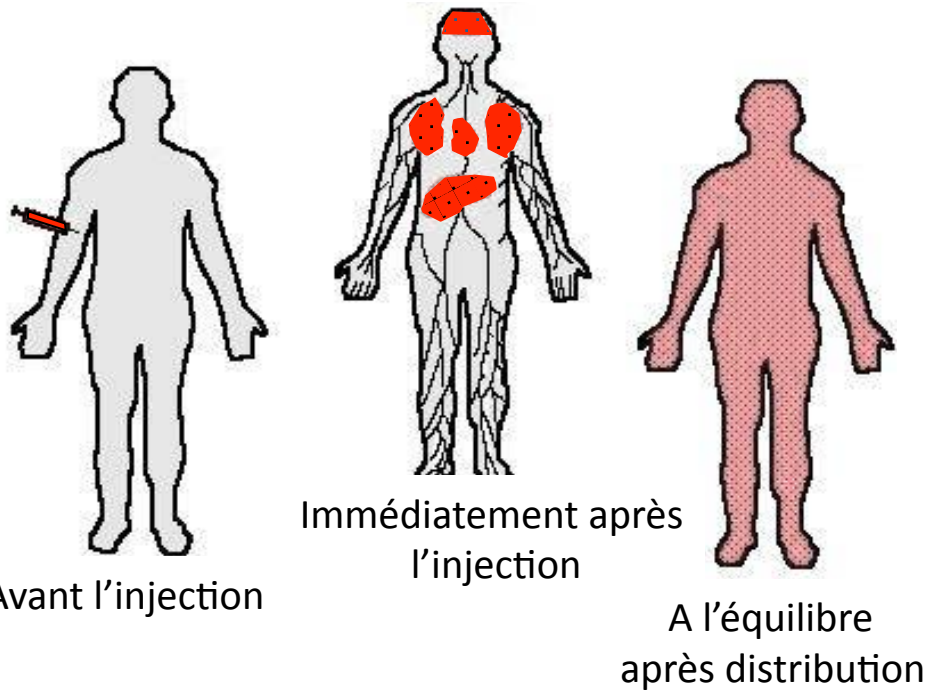
- **Biodisponibilité** : fraction du médicament retrouvée dans la circulation
- IRC :
  - résorption gastrique : hypochlorhydrie, ralentit la résorption des médicaments à pK_A acide
  - effet de premier passage hépatique

  diminué dans l'IR (mécanisme?)



Pharmacocinétique et fonction rénale

- **Distribution**



- plasma
- organes très vascularisés (cœur, foie, reins, cerveau) : équilibre rapide
- organes peu vascularisés (graisse, tendons, cartilage) : équilibre lent

Pharmacocinétique et fonction rénale

- **Distribution**

1. volume de distribution :

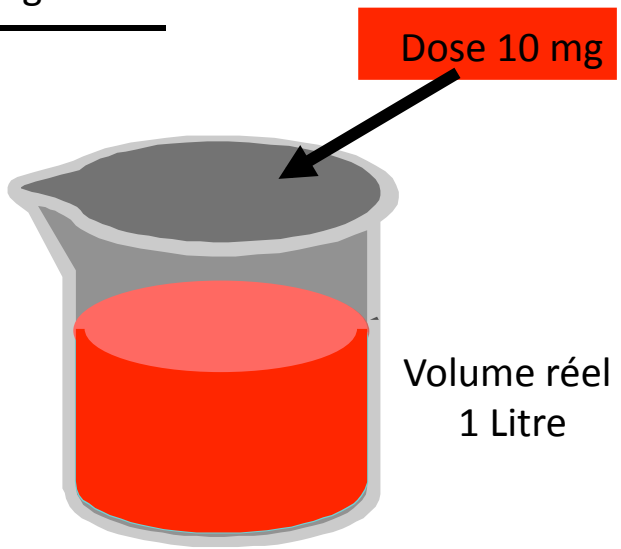
- $V_d = \dfrac{\text{quantité de médicament dans l'organisme}}{\text{concentration plasmatique}}$

Pharmacocinétique et fonction rénale

- **Distribution**

1. volume de distribution :

- $V_d = \dfrac{\text{quantité de médicament dans l'organisme}}{\text{concentration plasmatique}}$



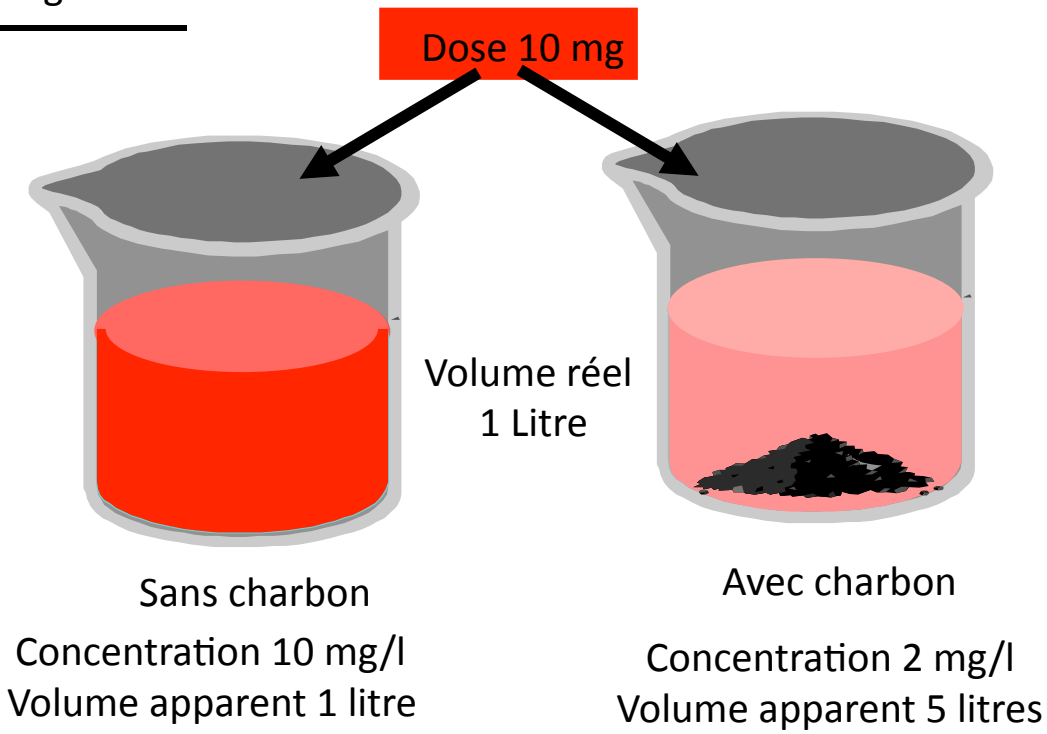
Concentration 10 mg/l
Volume apparent 1 litre

Pharmacocinétique et fonction rénale

- **Distribution**

1. volume de distribution :

- $V_d = \dfrac{\text{quantité de médicament dans l'organisme}}{\text{concentration plasmatique}}$



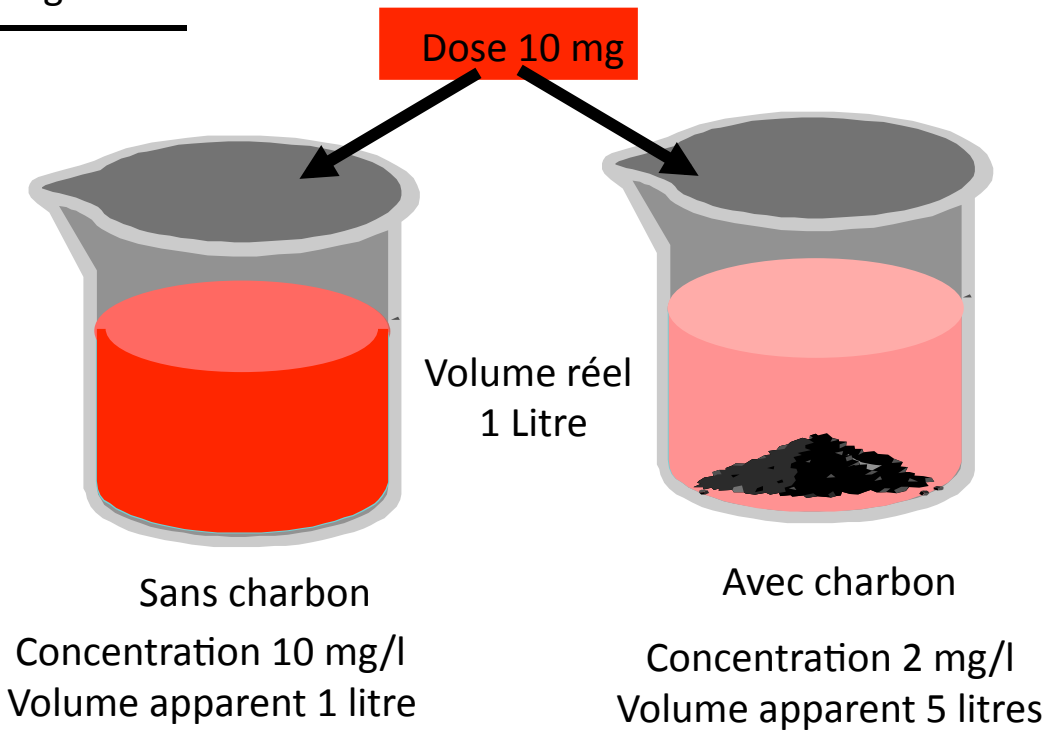
Pharmacocinétique et fonction rénale

- **Distribution**

1. volume de distribution :

- $V_d = \dfrac{\text{quantité de médicament dans l'organisme}}{\text{concentration plasmatique}}$

- Volume théorique
- Reflet de la présence du médicament dans les tissus, hors plasma



Pharmacocinétique et fonction rénale

- **Distribution**

1. volume de distribution :

- $V_d = \frac{\text{quantité de médicament dans l'organisme}}{\text{concentration plasmatique}}$

- *IR* : oedèmes → augmentation du compartiment extra-cellulaire → modification de la distribution

- *Dialyse* peu efficace pour éliminer les médicaments à très grand V_d

Pharmacocinétique et fonction rénale

- **Distribution**

1. volume de distribution

2. Liaison aux protéines :
   - seule la fraction libre est active
   - seule la fraction libre est à l'équilibre

Pharmacocinétique et fonction rénale

- **Distribution**

1. volume de distribution

2. Liaison aux protéines :
   - seule la fraction libre est active
   - seule la fraction libre est à l'équilibre

- *Sd nephrotique* : hypoalbuminémie → augmentation de la fraction libre → risque de toxicité pour les médicaments à forte liaison aux protéines

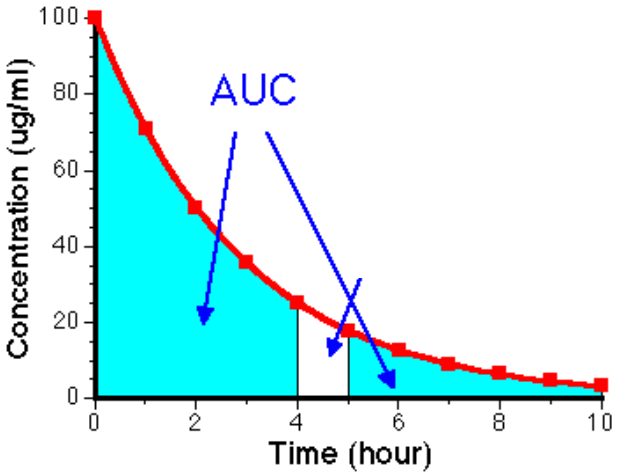
Pharmacocinétique et fonction rénale

- **Clairance d'un médicament +++**
- Volume de plasma épuré d'une substance par unité de temps
- Équivalent à un débit, exprimé en ml/min ou litre/h

Pharmacocinétique et fonction rénale

- **Clairance d'un médicament +++**
- Volume de plasma épuré d'une substance par unité de temps
- Équivalent à un débit, exprimé en ml/min ou litre/h

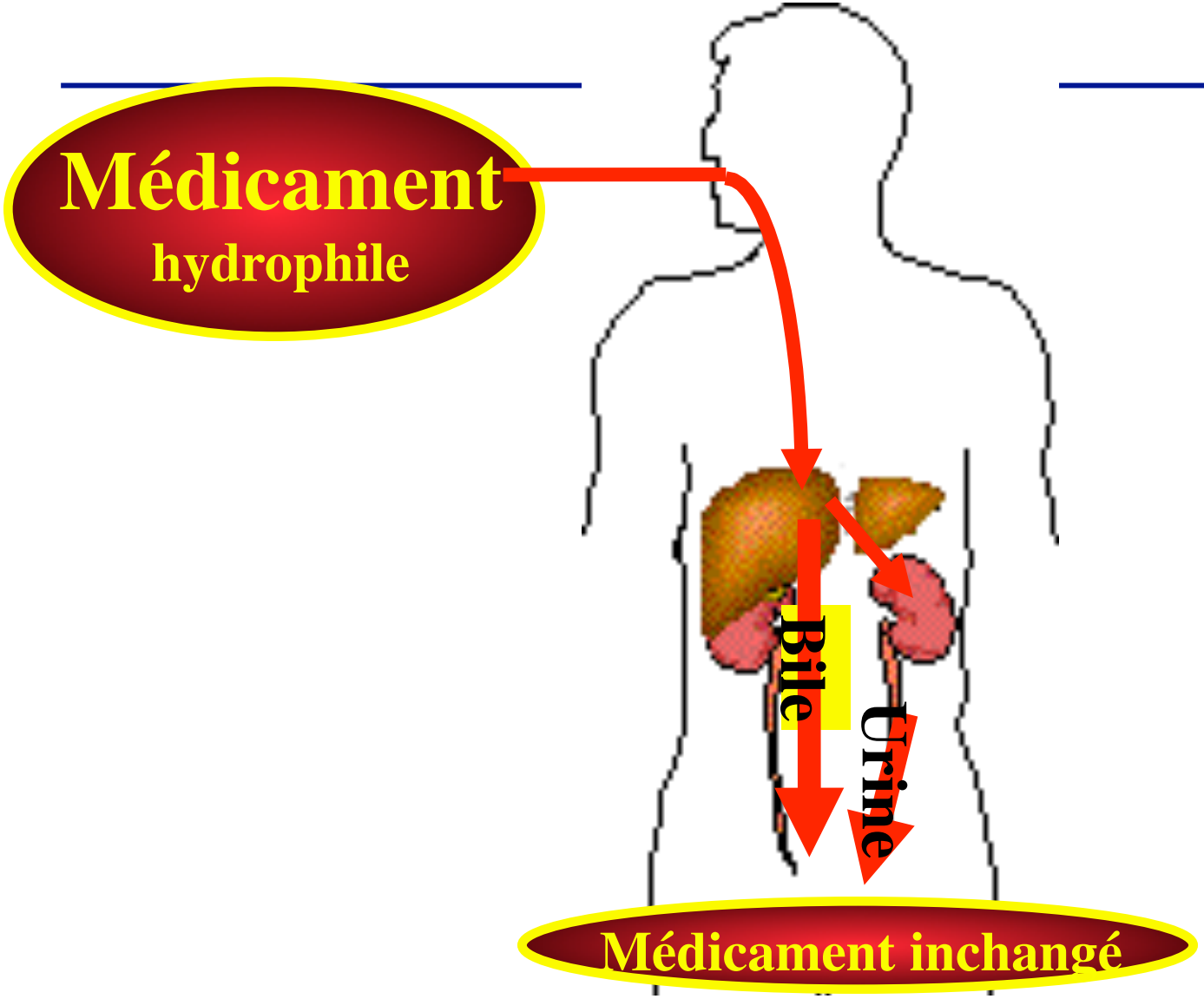
- Clairance totale : somme des clairances = dose/AUC



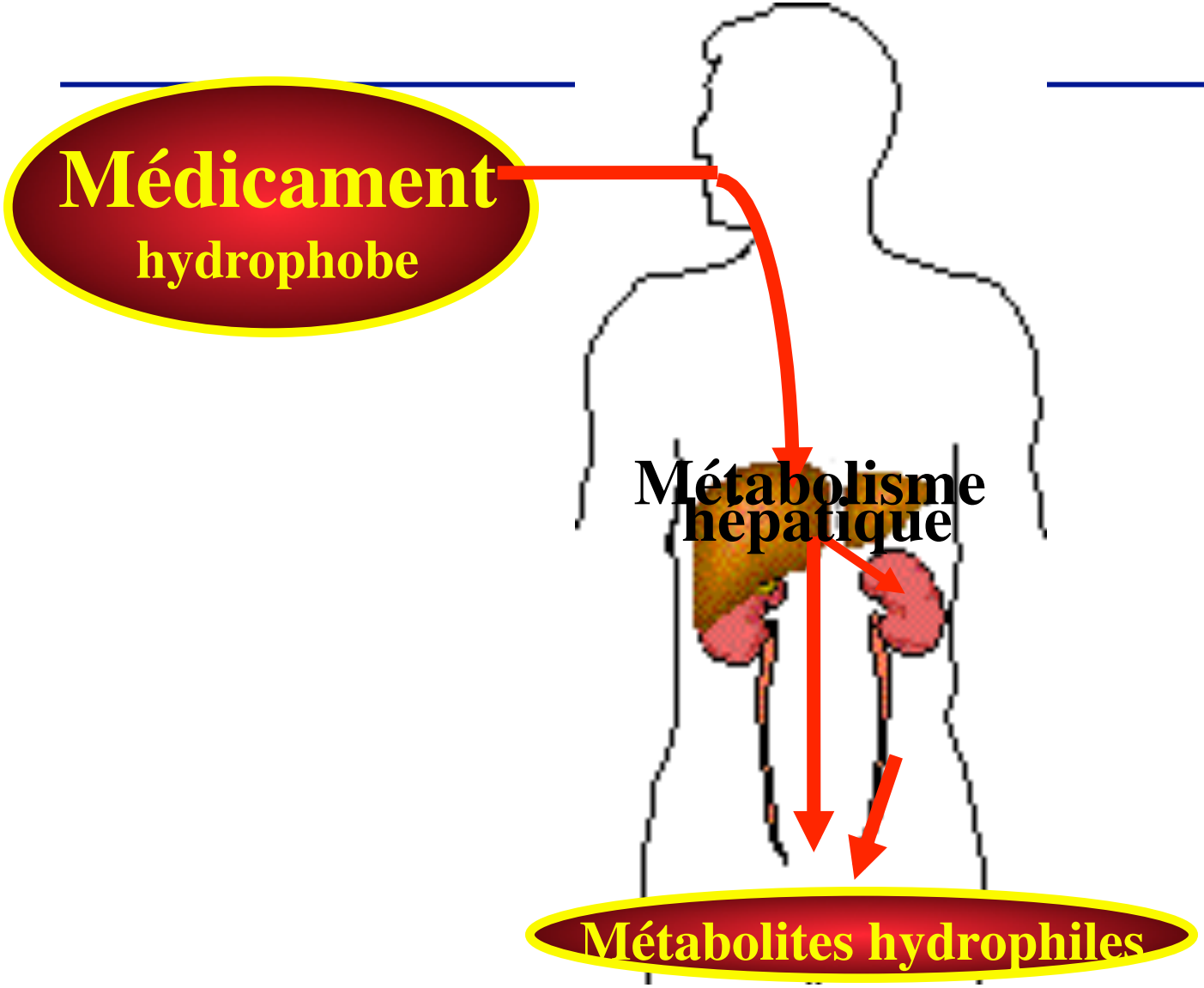
Pharmacocinétique et fonction rénale

- **Clairance d'un médicament +++**
- Volume de plasma épuré d'une substance par unité de temps
- Équivalent à un débit, exprimé en ml/min ou litre/h

- Clairance totale : somme des clairances = dose/AUC
- Clairance rénale : fraction de clairance totale = fe x clairance totale (fe=quantité cumulative dans les urines/quantité administrée)
- Clairance hépatique = clairance biliaire + clairance métabolique



d'après L. Becquemont



d'après L. Becquemont

Excrétion rénale

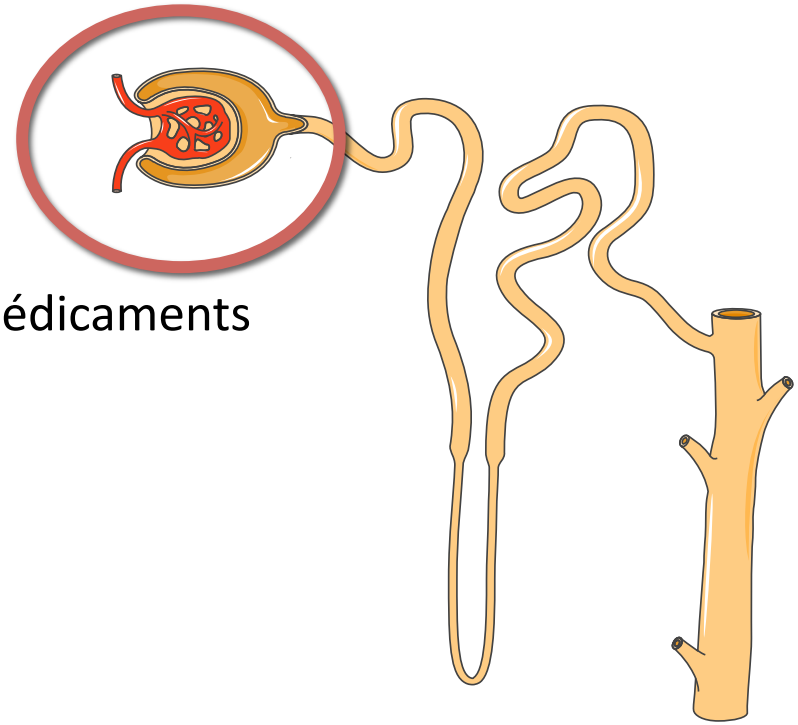
- Rein = principal organe d'excrétion des médicaments et de leurs métabolites

- 3 mécanismes:
  - filtration glomérulaire
  - sécrétion tubulaire
  - réabsorption tubulaire

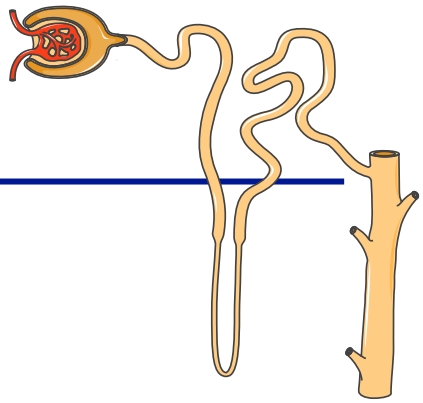
- Toute altération de la fonction rénale va affecter ces 3 mécanismes

Excrétion rénale

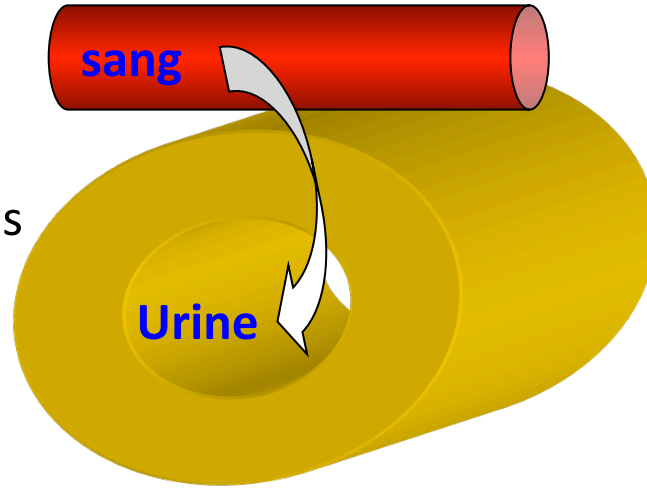
- 3 mécanismes:
  - **filtration glomérulaire**
    - phénomène passif
    - intéresse la fraction libre
    - dépend de la fixation protéique des médicaments

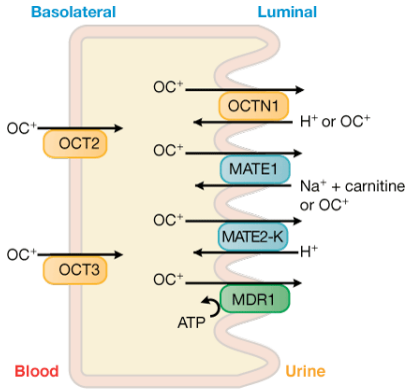


Excrétion rénale

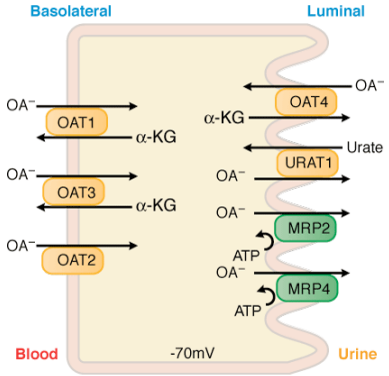


- 3 mécanismes:
  - filtration glomérulaire
  - **sécrétion tubulaire**
    - artériole péri-tubulaire ➡ lumière urinaire
    - non limitée par fixation protéique
    - parfois élimination compétitive
    - contre gradient : transport actif
    - transporteurs de cations et d'anions organiques au pôle basal de la cellule : OCT et OAT



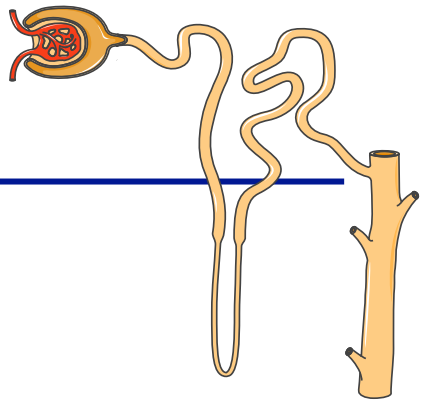


Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition:* www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



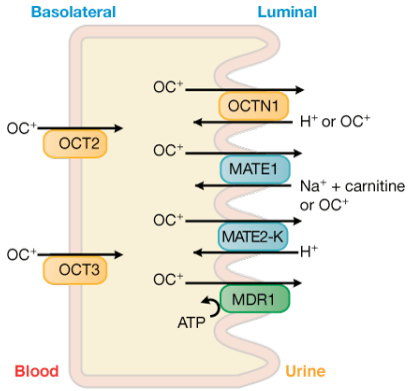
Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition:* www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Excrétion rénale

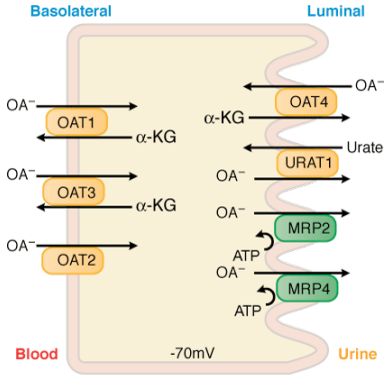


- 3 mécanismes:
  - filtration glomérulaire
  - **sécrétion tubulaire**
    - artériole péri-tubulaire ➡ lumière urinaire
    - non limitée par fixation protéique
    - parfois élimination compétitive
    - contre gradient : transport actif
    - transporteurs de cations et d'anions organiques

    au pôle basal de la cellule : OCT et OAT



Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition:* www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

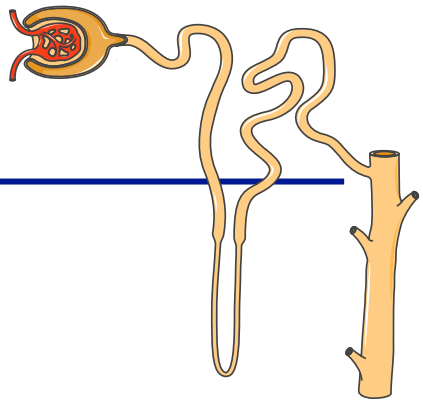


Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition:* www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Substrats OCT/OAT

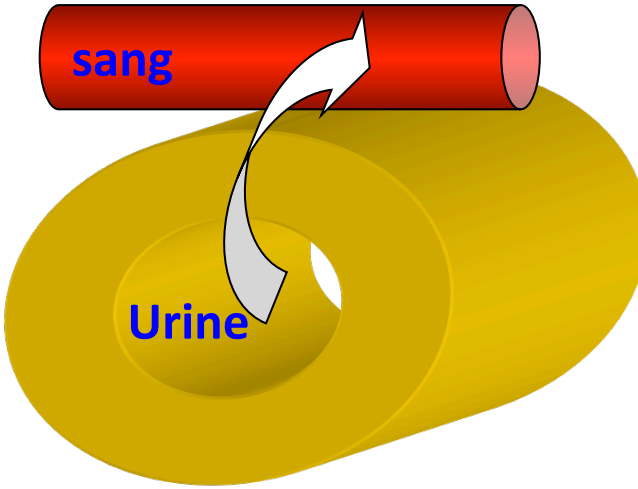
Médicaments sécrétés par voie rénale
Antiviraux
Acyclovir, cidofovir, tenofovir, adefovir, ganciclovir
zidovudine
methotrexate
penicillines+ cephalosposrines, tetracycline
furosemide bumetamide
sitagliptine
cisplatine
Metformine
Ranitidine
Procainamide, quinidine
NMDA: Amantadine, Memantine

Excrétion rénale

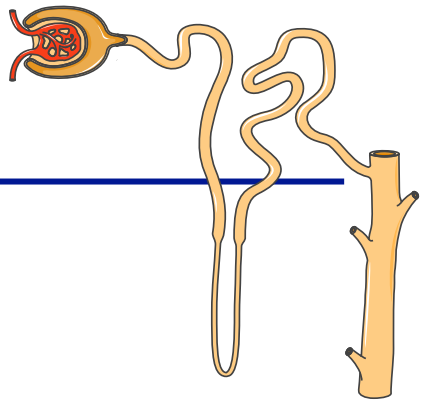


- 3 mécanismes:
  - filtration glomérulaire
  - sécrétion tubulaire
  - **réabsorption tubulaire**
    - lumière urinaire ➡ artériole péri-tubulaire
    - active ou passive
    - la réabsorption passive concerne les fractions non-ionisées

    et dépend du pH urinaire :
      - l'alcalinisation des urines va augmenter la ionisation des médicaments acides et donc leur excrétion



Excrétion rénale

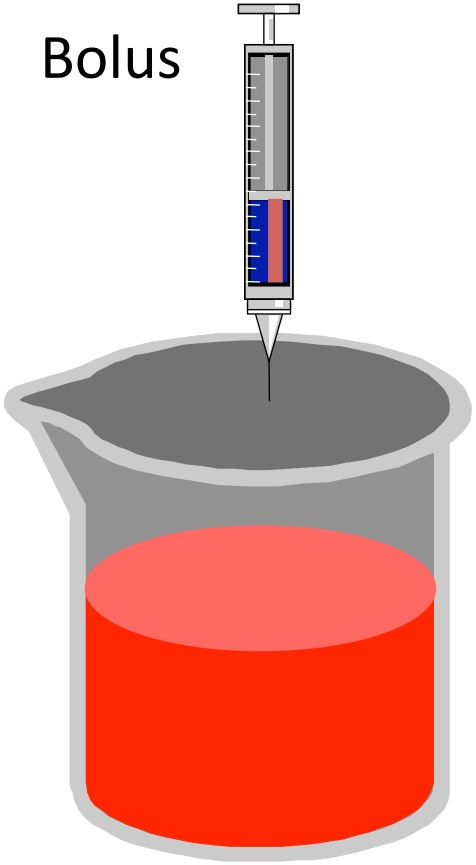


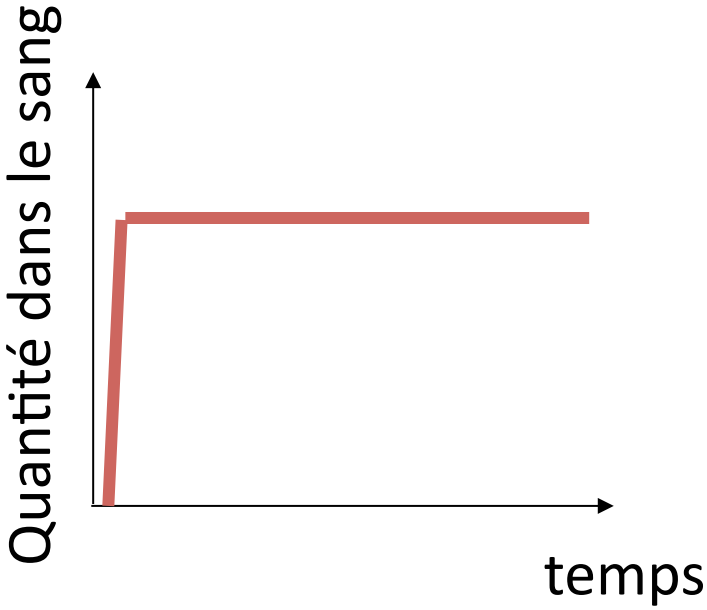
- 3 mécanismes

- La clairance rénale va dépendre
  - Pour la filtration glomérulaire :
    - du volume filtré par les glomérules
    - de la fraction libre du médicament
  - Pour la sécrétion tubulaire :
    - du transporteur et de sa saturation

Pharmacocinétique et fonction rénale

- **PK en administration unique**

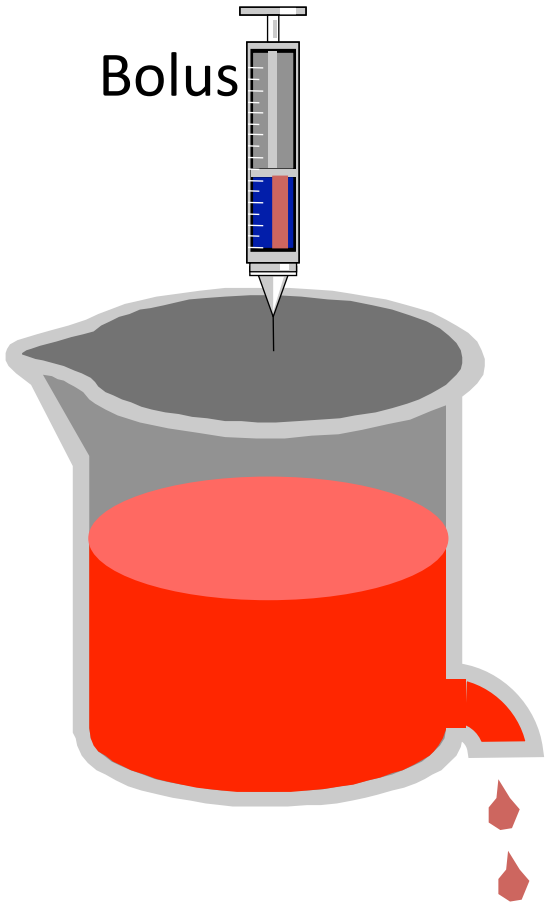


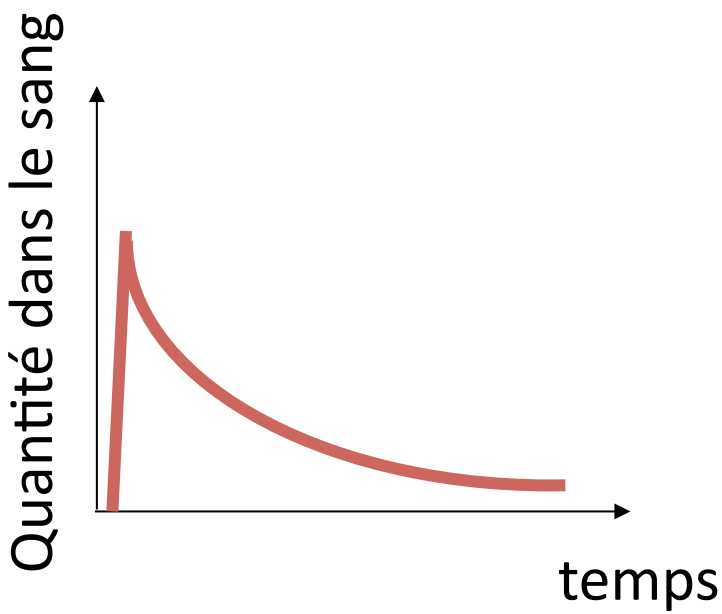


D'après M. Molimard

Pharmacocinétique et fonction rénale

- **PK en administration unique**

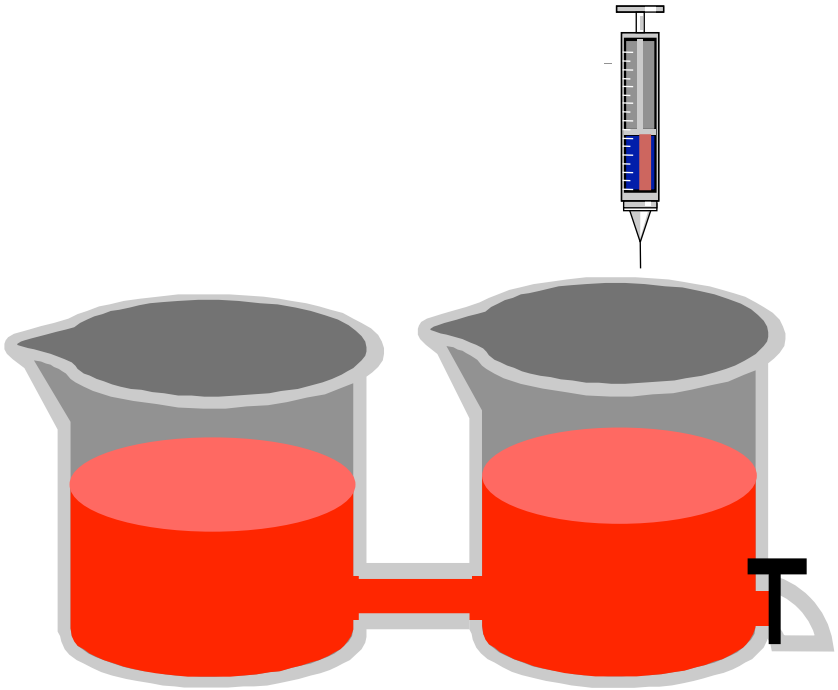




D'après M. Molimard

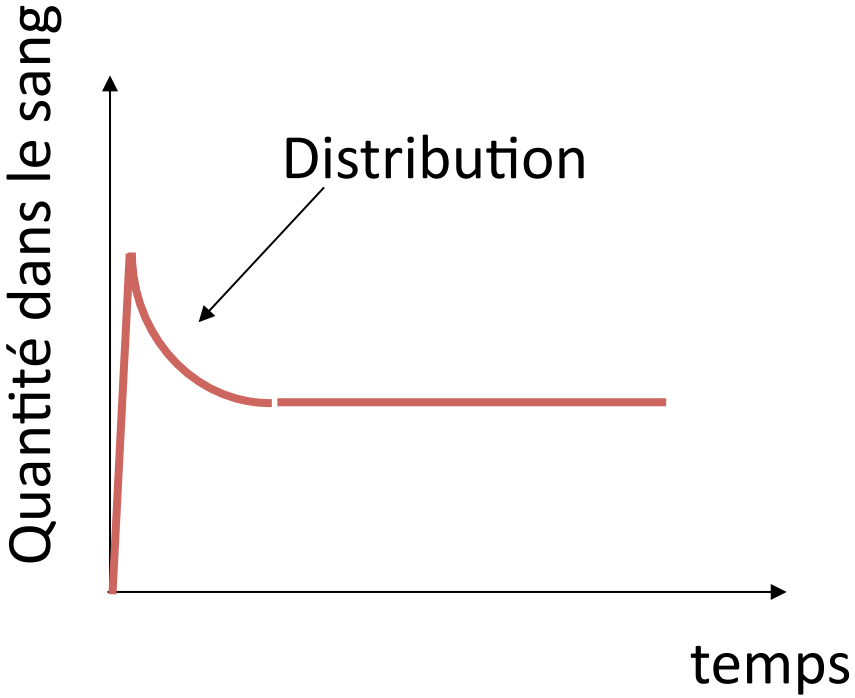
Pharmacocinétique et fonction rénale

- **PK en administration unique**



Extravasculaire

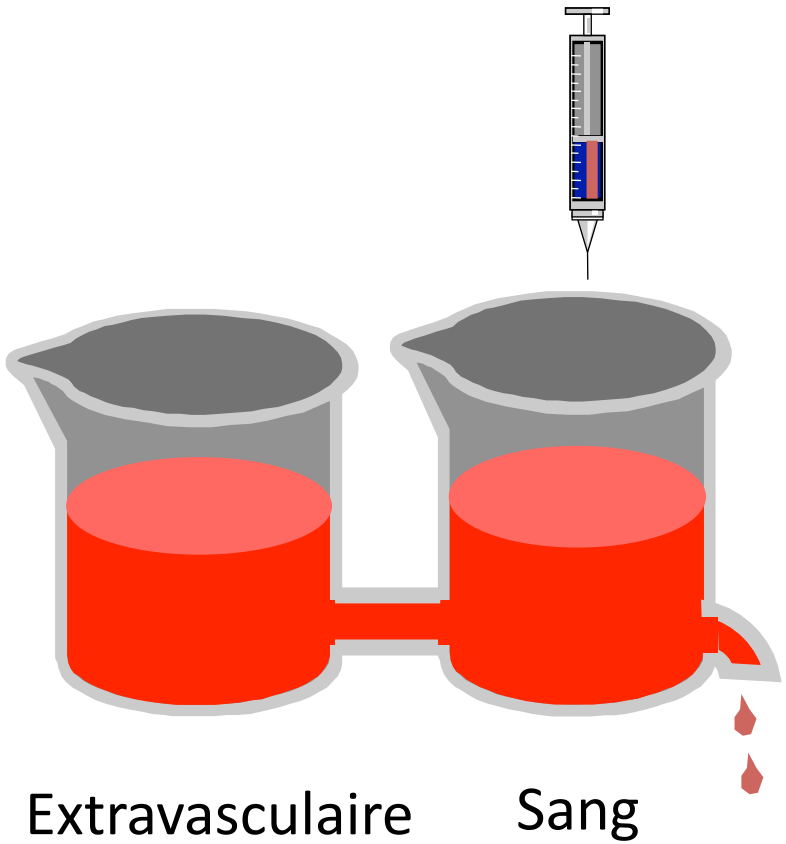
Sang

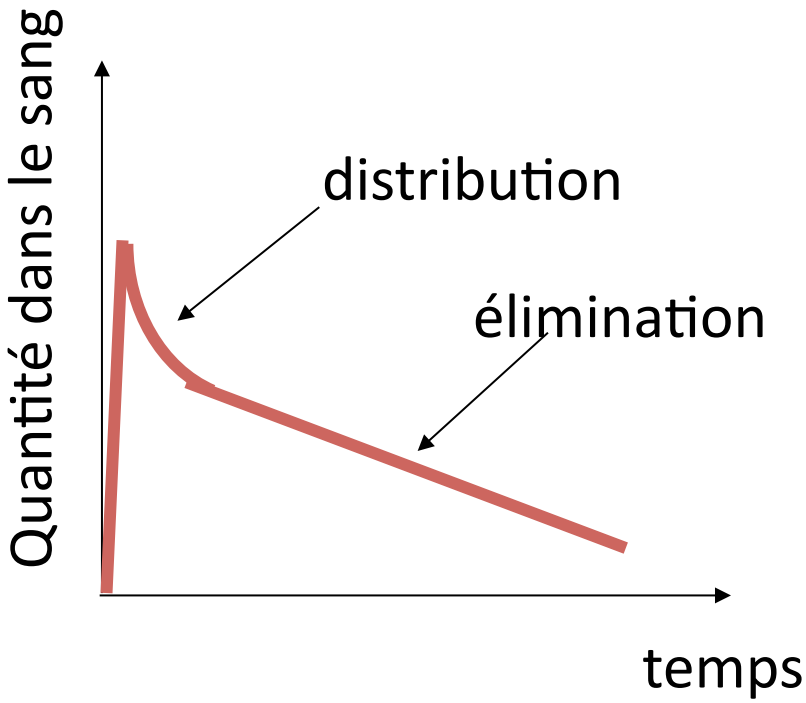


D'après M. Molimard

Pharmacocinétique et fonction rénale

- **PK en administration unique**

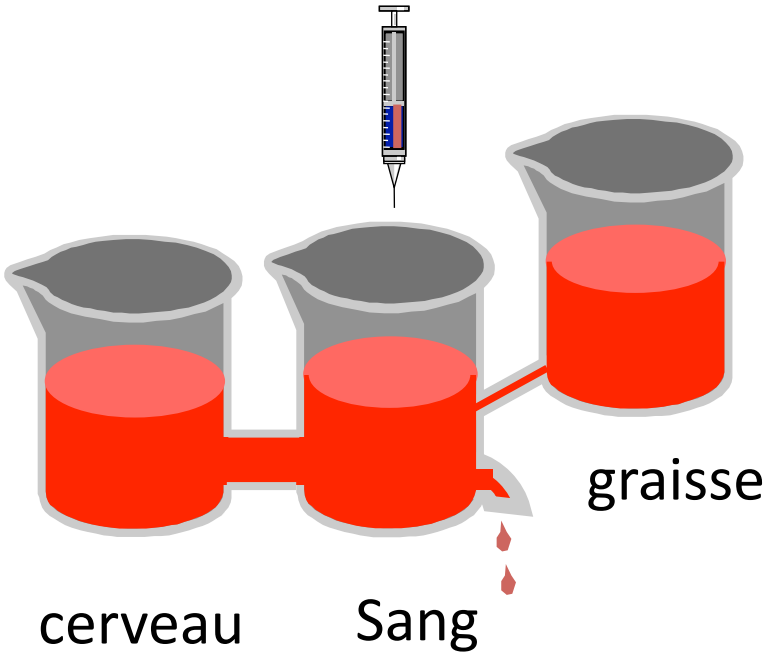


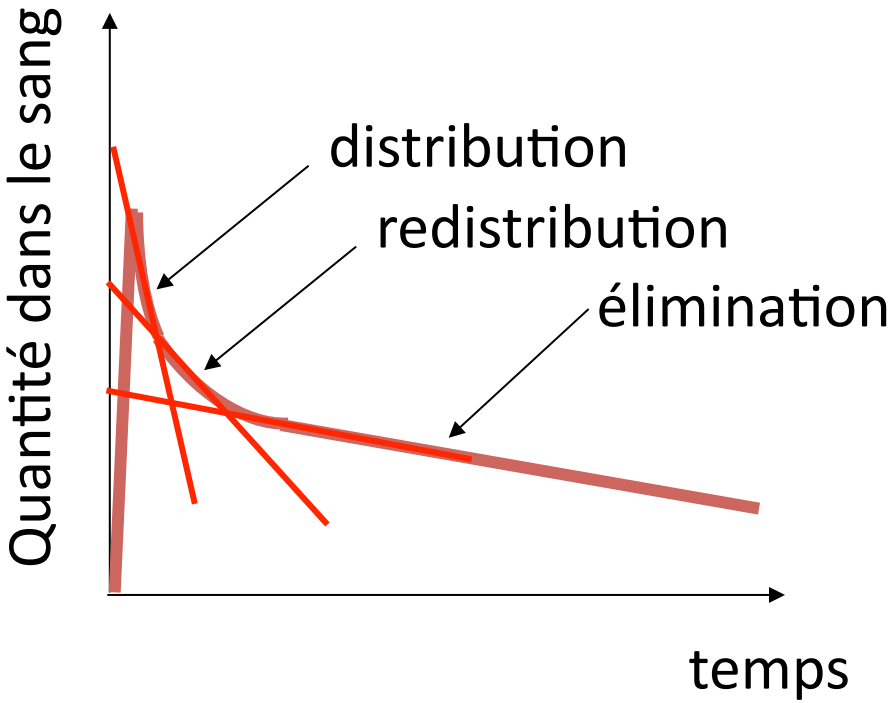


D'après M. Molimard

Pharmacocinétique et fonction rénale

- **PK en administration unique**

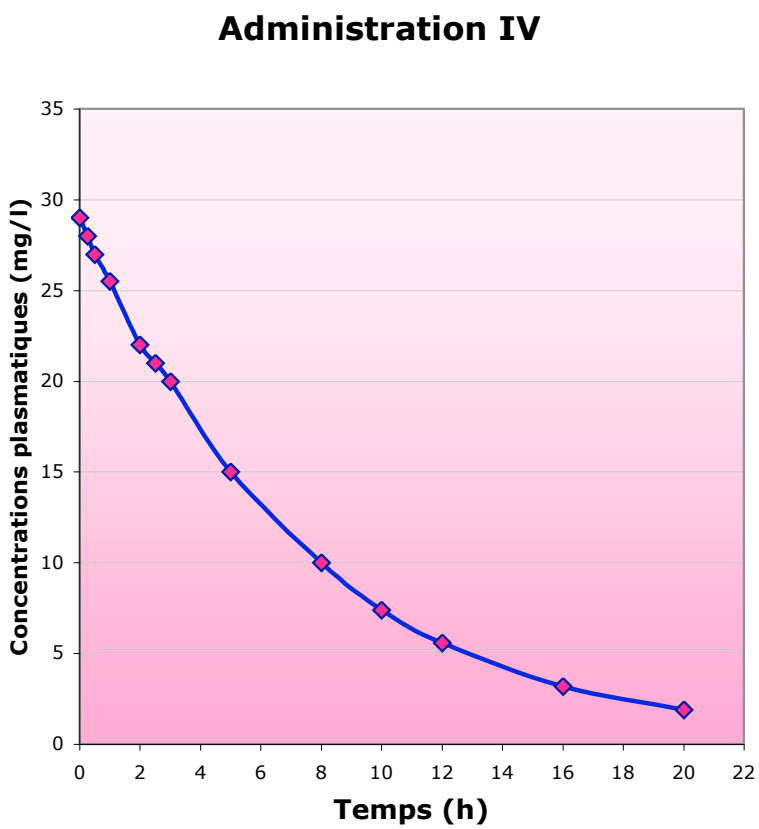


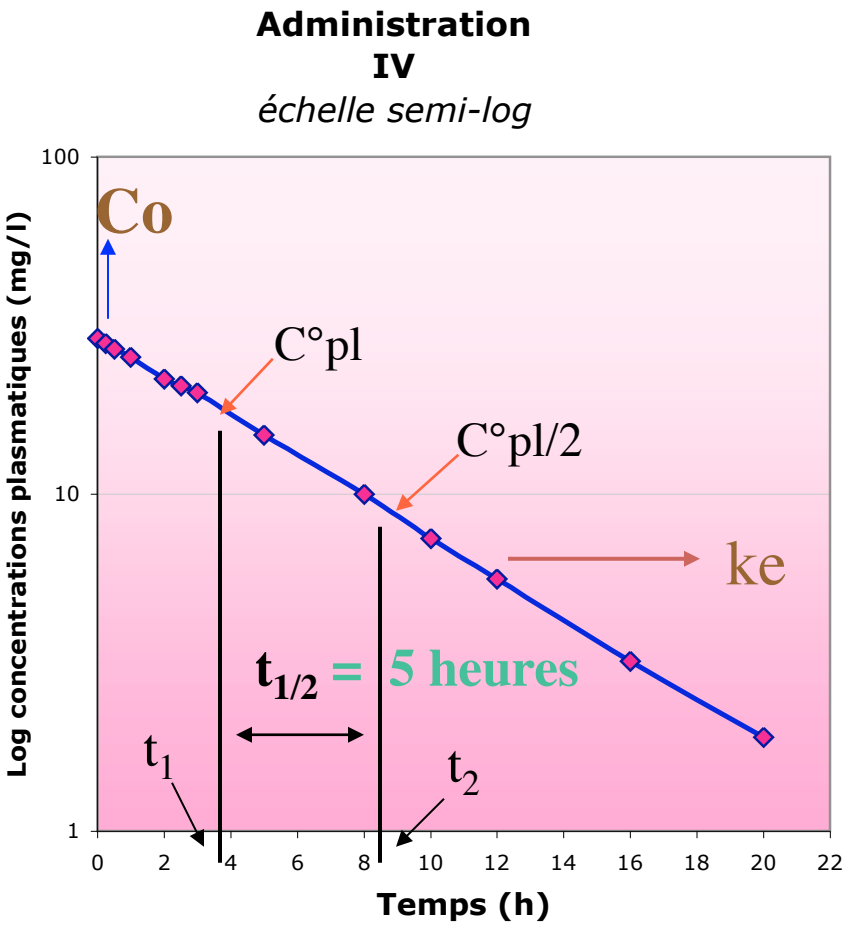


D'après M. Molimard

Pharmacocinétique et fonction rénale

- **PK en administration unique**





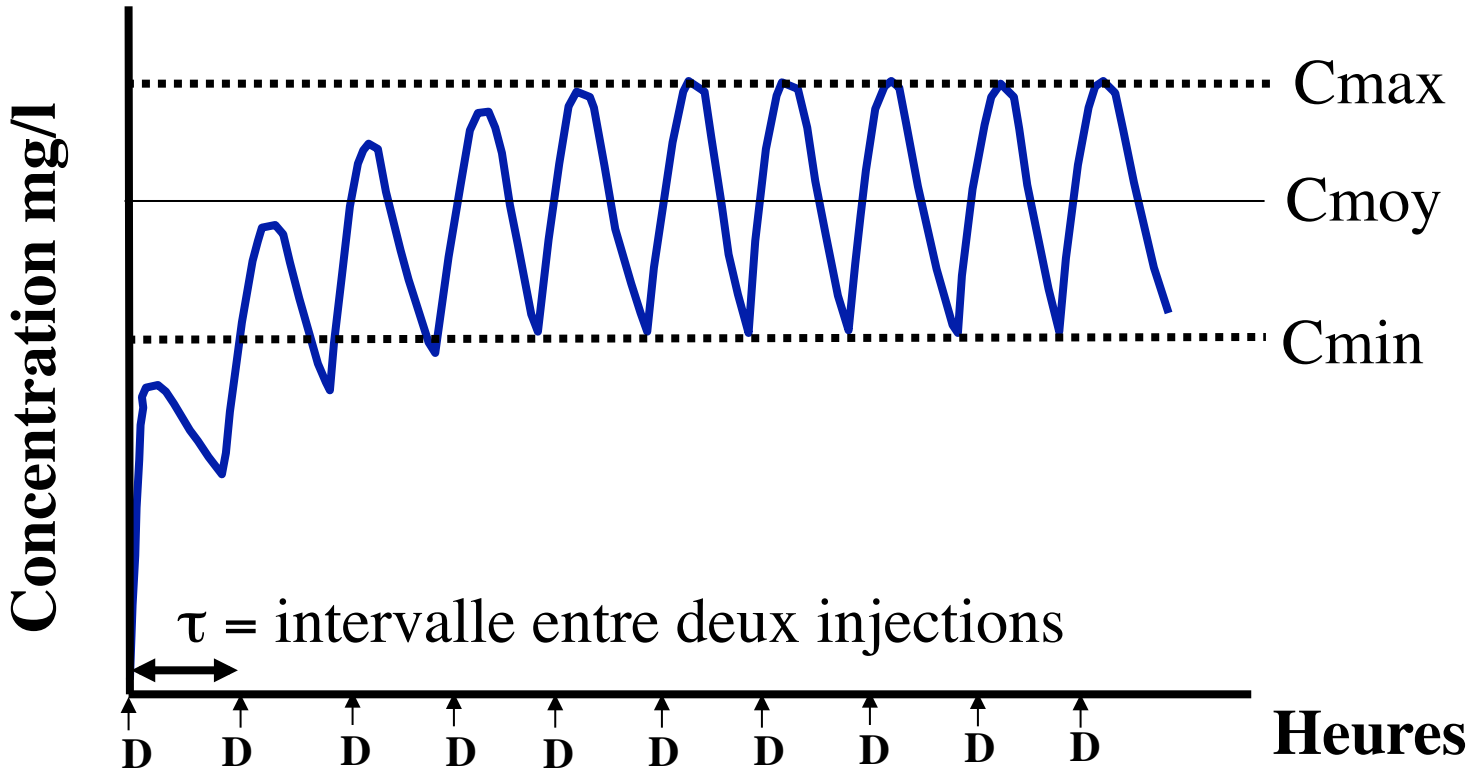
ke = pente de la droite

Pharmacocinétique et fonction rénale

- **PK en administration répétée**

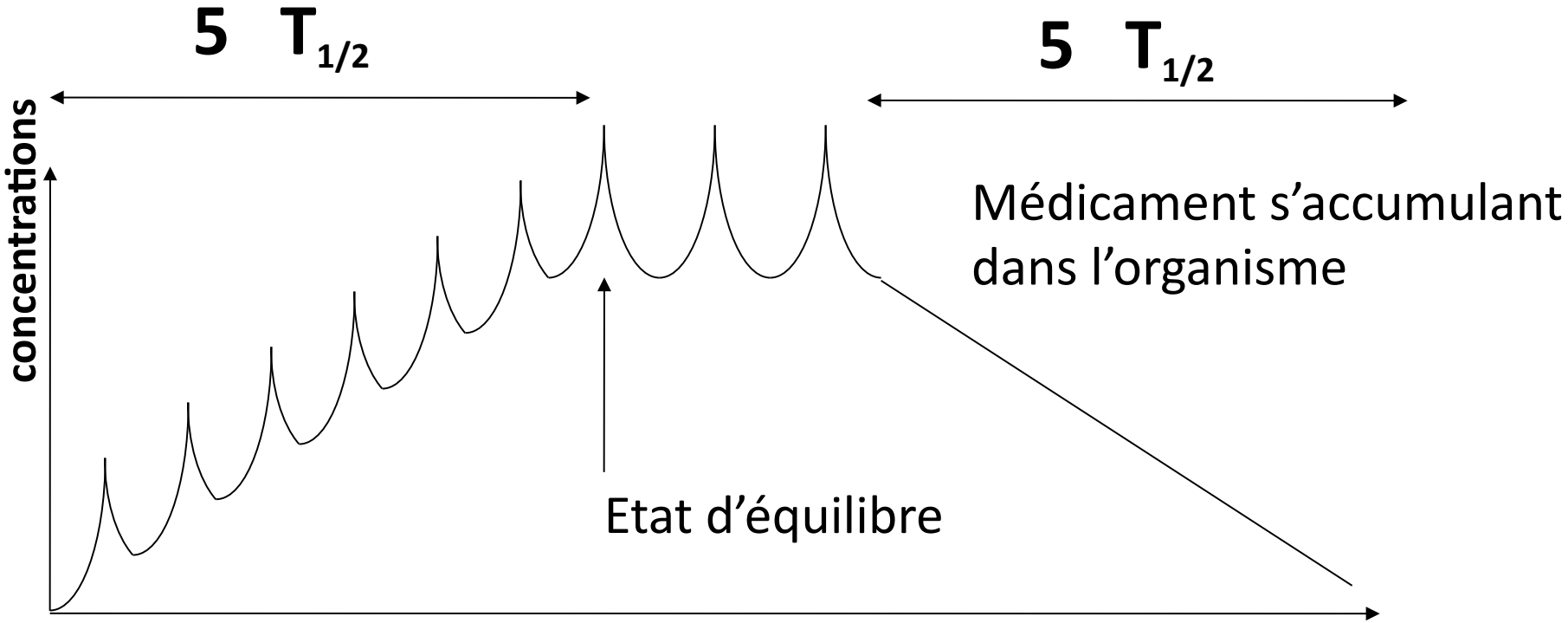
Pharmacocinétique et fonction rénale

- **PK en administration répétée**



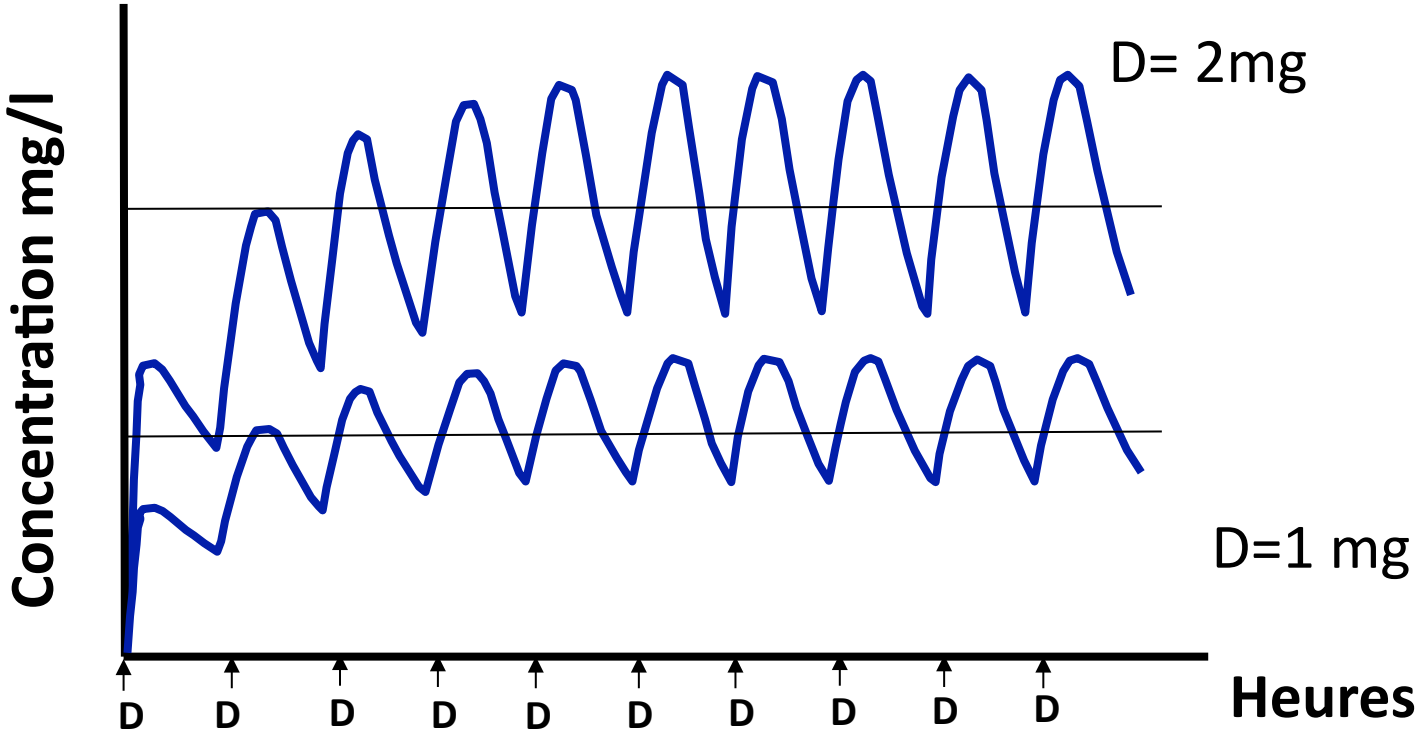
Pharmacocinétique et fonction rénale

- **PK en administration répétée**



Pharmacocinétique et fonction rénale

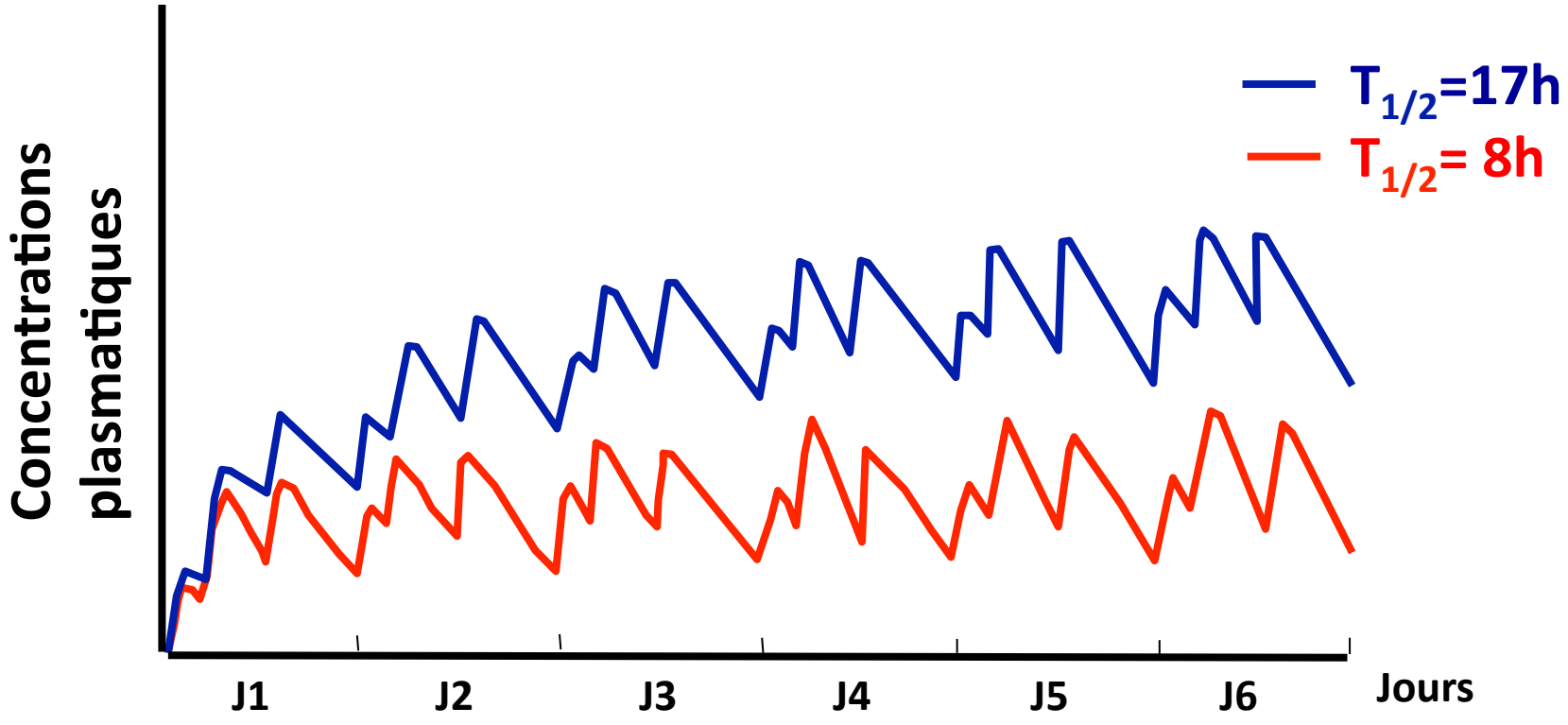
- **Influence de la dose**



Influence la concentration moyenne, C_{max} et C_{min}
N'influence pas le temps nécessaire pour atteindre le plateau

Pharmacocinétique et fonction rénale

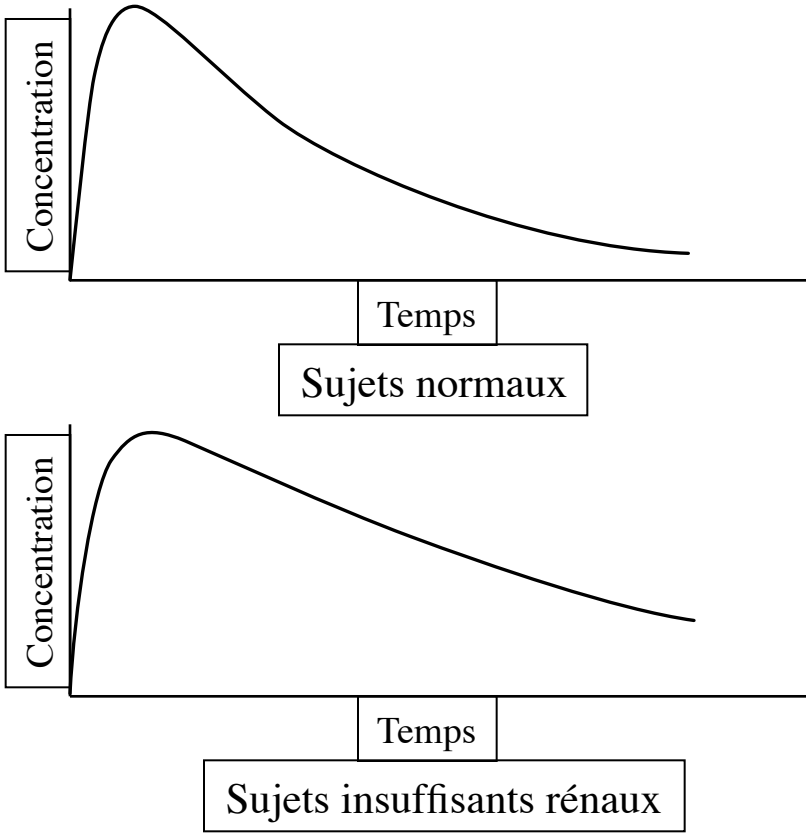
- **Influence de la demi vie**



Influence la concentration moyenne et
le temps nécessaire pour atteindre le plateau

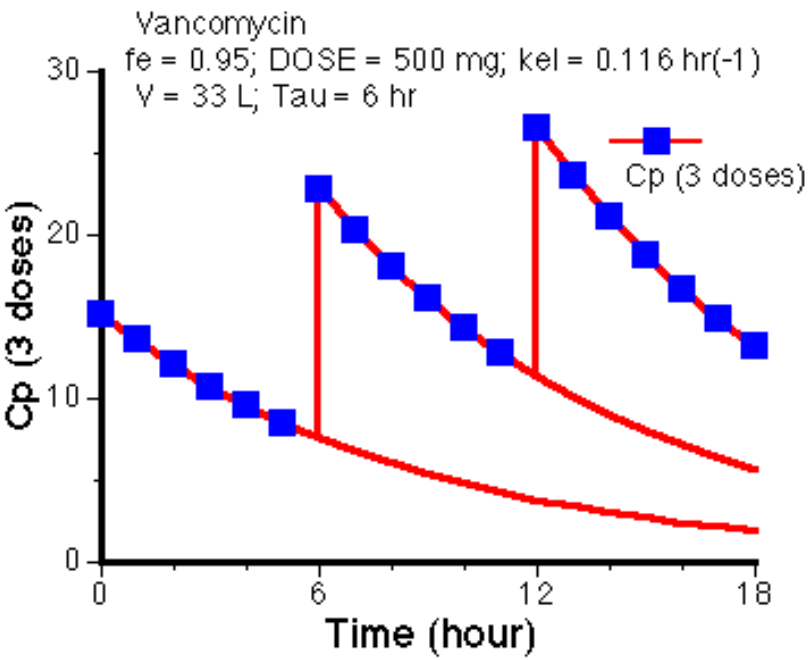
Pharmacocinétique et fonction rénale

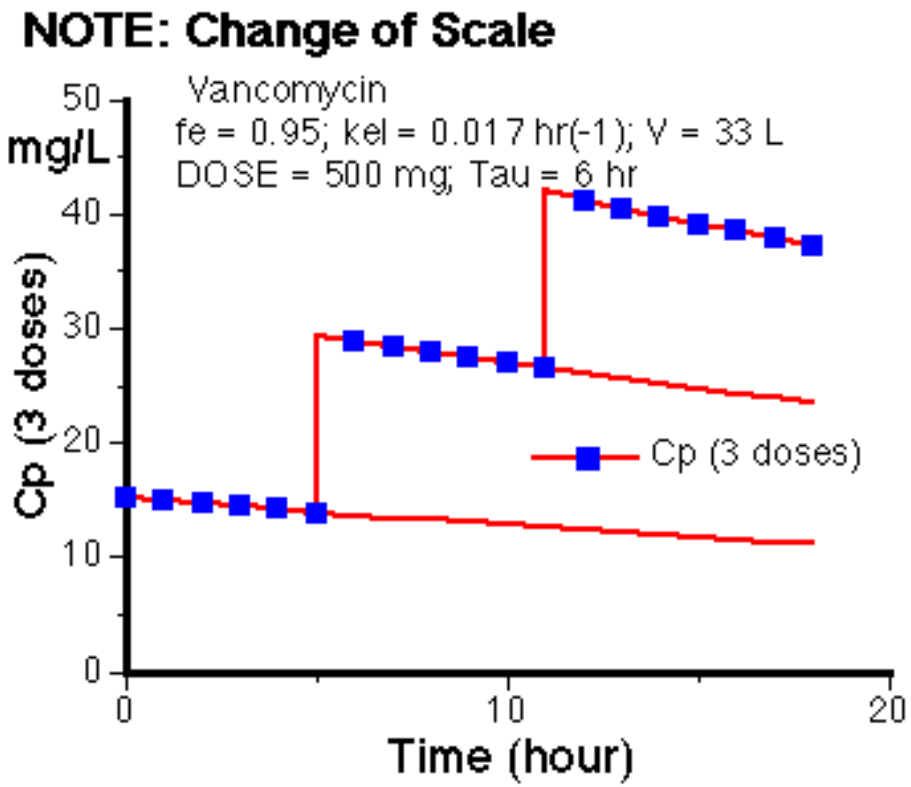
- **Clairance d'un médicament et insuffisance rénale**



Pharmacocinétique et fonction rénale

- **Clairance d'un médicament et insuffisance rénale**





Pharmacocinétique et fonction rénale

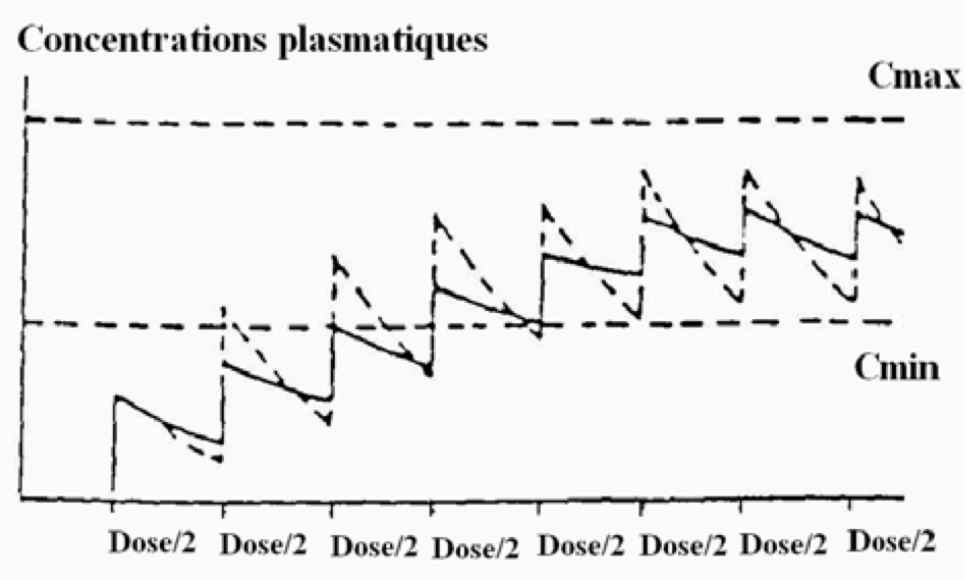
- **Clairance d'un médicament et insuffisance rénale**

- Médicaments à forte clairance rénale
  - acides faibles :
    - pénicillines
    - céphalosporines
    - salicylés
    - indométacine
  - bases faibles :
    - dopamine
    - cimétidine
    - sulfamides
    - diurétiques thiazidiques
    - méthotrexate

Pharmacocinétique et fonction rénale

- **Adaptation en cas d'insuffisance rénale :**

1. **Diminuer la dose**

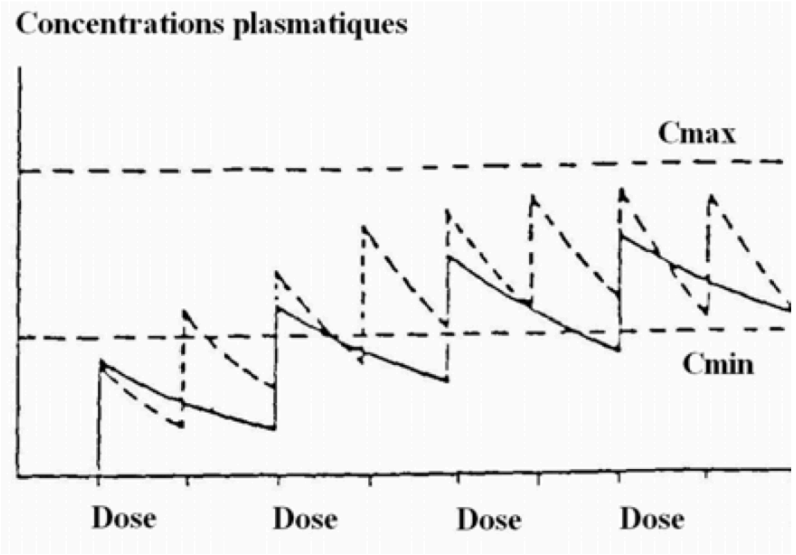


Plutôt pour médicaments à $T_{½}$ courte

Pharmacocinétique et fonction rénale

- **Adaptation en cas d'insuffisance rénale :**

1. **Diminuer la dose**
2. **Espacer les prises**



Plutôt pour médicaments à $T_{1/2}$ longue

Pharmacocinétique et fonction rénale

En résumé:

- Diminution des fonctions d'excrétion rénale
- Diminution de l'élimination des médicaments
  - pour Clairance de la Créatinine < 30-40 mL/mn
  - augmentation de la 1/2 vie (jusqu'à x4 à x10)
  - augmentation de la quantité de formes libre active ou de métabolites toxiques
- Donc
  - diminution de la posologie
  - espacement des prises

Toxicité rénale des médicaments

- Fréquente : 15 - 20% des IRA
- Facteurs de risque:

1. **Liés au médicament**
   - Néphrotoxité intrinsèque
   - Dose, durée, administration non adaptées
   - Utilisation combinée d'agents néphrotoxiques
   - interactions médicamenteuses
2. **Liés au patients**
   - Age
   - IR pré-existante, transplanté rénal
   - comorbidités (diabète, insuff. cardiaque, myélome)
   - déshydratation, hypovolémie relative (cirrhose)
   - hyperuricémie
   - sepsis sévère

Toxicité rénale des médicaments

Atteinte liée au mode d'action

- **IR fonctionnelles**: pré-rénale
  - déplétion sodée
  - diminution du flux sanguin rénal
- **Toxicité directe**
  - Cytotoxicité dose-dépendante : nécrose tubulaire aigue
  - Toxicité endothéliale : néphropathies vasculaires
- **Mécanismes immunologiques**
  - néphropathies tubulo-interstitielles
  - néphropathies glomérulaires
- **Obstruction**
  - précipitation intra-tubulaire
  - lithiase

Insuffisance rénale fonctionnelle

Insuffisance rénale fonctionnelle

AINS

- **survient surtout dans circonstances particulières**
  - insuffisance cardiaque congestive
  - insuffisance rénale chronique
  - cirrhose hépatique avec ascite
  - tout patient âgé en déplétion volémique

- Tableau brutal
  - oligurie
  - U/P urée > 10; Na/K urinaires <1; ECBU normal
  - récupération en 2-3 jours après arrêt des AINS
  - IR résiduelle : diabétiques, aggravation IRC préexistante

Insuffisance rénale fonctionnelle

- **Diurétiques**
  - Traitement « trop agressif »
  - IRA fonctionnelle par hypovolémie
  - Favorisé par états de déshydratation
    - diarrhée, infection fébrile, diminution des apports liquidiens
    - canicule, etc.
  - Facteur de risque d'IRA médicamenteuse pour les autres traitements
    - Produits de contraste iodés, aminosides, etc.

  - Récupère après arrêt du traitement et réhydratation (surveillée)

Insuffisance rénale fonctionnelle

- **IEC et ARA II**
- dans les cas où l'angio. II stimulée pour maintenir perfusion rénale:
  - sténose artère(s) rénale(s)
  - insuffisance cardiaque
  - insuffisance rénale chronique
  - hypovolémie

- Association IEC - AINS
  - une causes fréquente d'IRA acquise hors milieu hospitalier

Insuffisance rénale fonctionnelle

- **Immunosuppresseurs** (ciclosporine, tacrolimus)
  - vasoconstriction des artères rénales
  - prédominante sur l'artériole afférente
  - potentialisée par tout médicament affectant la circulation rénale
  - dose-dépendante
  - suivi thérapeutique avec contrôle régulier des concentrations

Insuffisance rénale fonctionnelle

IR Fonctionnelle	Médicaments	Evolution
• Osmolarité urinaire élevée (> 500 mOsm/l) • fraction d'excrétion sodée inférieure à 1 % • sédiment urinaire normal	AINS Diurétiques IEC et ARAII Ciclosporine	Facteurs favorisants (hypovolémie+++) Evolution favorable après arrêt

Néphropathies tubulaires

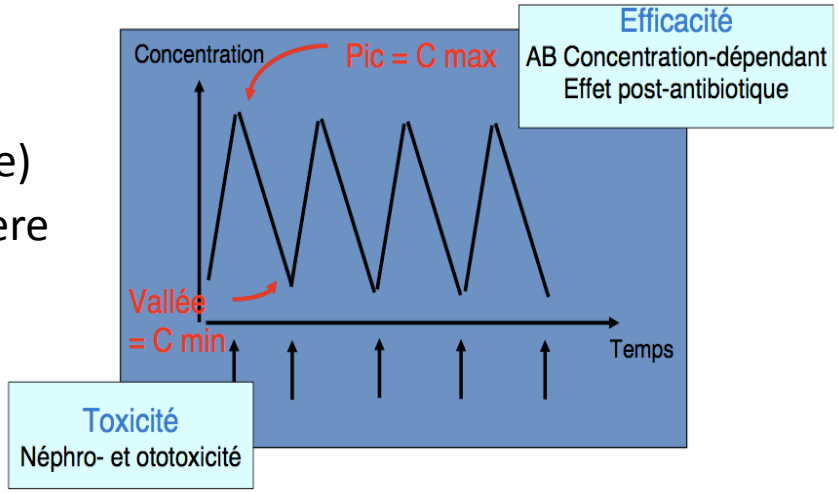
- Toxicité directe, dose dépendante, cumulative
- Après une période de traitement variable
  - aminosides : quelques jours
  - aspirine et analgésiques : plusieurs années

- IR aigue organique, tableau de nécrose tubulaire aigue
- Pas de protéinurie ni hématurie

Néphropathies tubulaires

- **Aminosides**
  - environ 10 % des lésions tubulaires proximales
  - Possible même à dose thérapeutique : surveiller créatininémie
  - Liaison partielle à des récepteurs sur l'épithélium tubulaire
    - internalisation, accumulation dans les lysosomes
    - possibilité de nécrose cellulaire

  - Prévention :
    - Respect des doses
    - Limiter la durée du traitement (5 jours)
    - Dosage taux résiduel (si ttt > 7j ou risque)
    - Administration en dose unique journalière



Néphropathies tubulaires

- **Amphotéricine B**
  - Antifongique
  - 80% de néphrotoxicité
    - inévitable pour des doses cumulatives > 5g
  - Défaut de concentration tubulaire (polyurie) avec acidose tubulaire distale
    - Possibilité d'IRA non oligurique
    - Fuite de potassium, Mg
  - Interaction avec la membrane de cellules tubulaires (mais aussi une part d'IR fonctionnelle)
- Prévention
  - hydratation, apports K et Mg
  - utilisation de formulation liposomale (Ambisome®) ou complexée avec deux phospholipides (Abelcet®)

Néphropathies tubulaires

- **Dérivés du Platine**
  - Agents alkylants
  - Cisplatine : forte fixation protéique, élimination urinaire inchangée par FG et sécrétion tubulaire => fixation protéines rénales (groupement SH) => nécrose tubulaire
  - IR rapidement progressive ou plus insidieuse
  - Peut n'apparaître qu'en fin de chimiothérapie
  - Toxicité majorée par la déplétion volémique
  - Prévention
    - hyperhydratation,
    - perfusion prolongée
    - Eviter l'association à d'autres agents néphrotoxiques
    - protecteur: amifostine (Ethyol®) apportant groupements SH.

Néphropathies tubulaires

Néphropathies tubulaires	Médicaments	Evolution
• Osmolarité urinaire basse (< 300 mOsm/l) • fraction d'excrétion sodée supérieure à 2 % • cylindres granuleux et cellules épithéliales tubulaires nécrosées dans le sédiment urinaire	Aminosides Ampho B Dérivés du platine	Variable Importance des mesures de prévention

Néphropathies tubulo-interstielles

- La plus fréquente des atteintes rénales médicamenteuses
- Le + souvent mécanisme immuno-allergique, imprévisible
- avec manifestations extra-rénales (ou pas…)
  - « triade » : fièvre, éruption cutanée, hyperéosinophilie
  - arthralgies, anémie hémolytique, atteinte hépatique…
- Hématurie (macro ou microscopique), leucocyturie (sans pyurie)
- diagnostic par biopsie rénale
- amélioration en 10-15 j après arrêt du médicament et corticothérapie

Néphropathies tubulaires

Néphropathies tubulo-interstitielles	Médicaments	Evolution
• Fièvre • rash cutané • hyperéosinophilie } 30 % • hématurie • cylindres leucocytaires et éosinophilurie	Tous… allopurinol rifampicine cimétidine sulfamides pénicillines hydantoïnes	Favorable +/- corticoïdes

Néphropathies glomérulaires

- Mécanismes immunologiques, hypersensibilité
- Néphropathies chroniques
- Protéinurie isolée ou syndrome néphrotique
- Médicaments :
  - AINS
  - sels d'or (allochrysine)
  - D-pénicillamine

  } → GN extra-membraneuse
  - Lithium → lésions glomérulaires minimes
  - Interféron → hyalinose segmentaire et focale
  - Rifampicine → GN rapidement progressives

Autres mécanismes

- Néphropathies vasculaires
  - Toxicité endothéliale
  - SHU, microangiopathie thrombotique
  - IR avec HTA, anémie hémolytique, thrombopénie
  - quinine, valaciclovir, tacrolimus et ciclosporine, interférons, gemcitabine

- Obstruction
  - Cristallisation dans les tubules : methotrexate, aciclovir
  - Lithiase médicamenteuse : indinavir
  - surtout à fortes doses, déshydratation
  - rôle du pH : solubilisation facilitée et milieu acide pour indinavir, alcalin pour aciclovir

- Rhabdomyolyse
  - quinine, sulfaméthoxazole/triméthoprime, statines et fibrates

Mécanismes complexes

- **Produits de Contraste Iodés**
  - insuffisance rénale chronique
  - diabétiques, myélome
  - déshydratation, hypovolémie, diurétique
  - Dose administrée
- Mécanisme: plusieurs hypothèses dont:
  - augmentation de l'osmolalité intraluminale => vasoconstriction rénale => possibilité d'ischémie et de de nécrose tubulaire
  - toxicité tubulaire directe,…
- Prévention
  - hydratation
  - diminution volume administré si facteurs risque
  - espacement des examens

Conclusion

- Nombreux médicaments à élimination rénale
- Nombreux médicaments à toxicité rénale
- Deshydratation : facteur de risque de néphrotoxicité
- Surveillance de la fonction rénale
  - Avant toute prescription de médicament à élimination rénale chez les sujets à risque
  - Après toute prescription de médicament à toxicité rénale