

## **UE4 Uro-Nephro**

Professeur J.J. Kiladjian

*Roneotypeur : Paul P7 Hénocq*

*Roneolecteur : Nicolas Houlé*

# **FONCTION RENALE ET PHARMACOCINETIQUE**

*Préambule : Le cours n'a pas de réel plan, le professeur Kiladjian a néanmoins énoncé les 2 axes autour desquels son cours s'articule. Dans un premier temps, il nous parlera de la pharmacocinétique et comment les altérations de la fonction rénale pourra modifier celle-ci. Dans un second temps, nous verrons les grands mécanismes de toxicité rénale et quelques exemples de médicaments. En outre, le professeur Kiladjian n'a pas ajouté beaucoup d'éléments nouveaux par rapport à ce qui est présent dans ses diapos, néanmoins certaines de ses explications peuvent être utiles, celles-ci seront, bien entendu, dans cette ronéo.*

## I/ Pharmacocinétique et fonction rénale

### A/ Rappel sur la pharmacocinétique

Définition : relation entre l'effet pharmacologique et la concentration dans le sang.

La pharmacocinétique comporte 4 étapes (ADME) :

-**Absorption** : de l'administration jusqu'à l'arrivée du médicament dans le sang, lorsque le médicament arrive par une autre voie que par intraveineuse directe, il va subir des modifications avant d'arriver dans le sang (ex:premier passage hépatique)

-**Distribution** : diffusion dans les différents compartiments pour atteindre ses cibles. Le phénomène de distribution peut également conditionner la toxicité. Certains compartiments peuvent servir de « réservoir » et éventuellement participer au phénomène de relargage.

-**Métabolisme** : bio-transformation en métabolite qui peuvent eux même être actifs(ex : pro-drogues) ou inactifs, voir toxiques.

-**Élimination** : le plus souvent rénale, elle peut également être biliaire, sudorale ou respiratoire.

Intérêt de la pharmacocinétique :

-améliorer l'efficacité

-diminuer la toxicité

-adapter le schéma d'administration (selon le médicament qui a des propriétés propres ou selon le patient ex : insuffisant rénal ou hépatique)

### B/ Pharmacocinétique et fonction rénale

4 paramètres sont importants pour étudier la pharmacocinétique d'un médicament :

-la **Biodisponibilité**

-le **volume de distribution**

-la **clairance**

-la **demi-vie d'élimination**

**Biodisponibilité** : fraction du médicament retrouvé dans la circulation

En cas d'insuffisance rénale chronique, il peut y avoir une hypochlorhydrie gastrique, ce qui va diminuer la résorption des médicaments à pKa acide en baissant le pH dans l'estomac.

Il y a également le phénomène de premier passage hépatique lorsque l'on prend un médicament par voie orale. Après absorption dans l'intestin le médicament passe par le foie, où sa concentration peut être modifiée (ex : la trinitrine qui est presque totalement dégradée par ce premier passage hépatique et qui ne peut donc pas être administrée par voie orale et est administrée par voie sublinguale ou par

patch). Cet effet de premier passage hépatique est diminué lors de l'insuffisance rénale (le mécanisme de cette diminution n'est pas connu).

Ainsi par des mécanismes indirects, la diminution de la fonction rénale peut jouer sur la biodisponibilité d'un médicament.

### **Distribution :**

Pour la distribution on parle de compartiment, il en existe 3 :

- le plasma
- organes très vascularisés (cœur, cerveau, foie, reins) : distribution et équilibre très rapide
- organes peu vascularisés (graisse, os, tendons) : équilibre beaucoup lent

Selon le compartiment dans lequel diffuse le médicament, on va avoir une distribution, une pharmacocinétique et une élimination différente. Par exemple, l'élimination sera plus lente si le médicament diffuse beaucoup dans le compartiment peu vascularisé. Ce compartiment peut jouer le rôle de réservoir qui va petit à petit relarguer le médicament dans le sang.

Pour évaluer la distribution, on peut étudier :

- le **volume de distribution**
- la **liaison aux protéines**

### **Volume de distribution :**

**Vd**=Quantité de médicament dans l'organisme/Concentration plasmatique

Exemple :

Dans un modèle simple à un compartiment, si on met 10mg de médicament dans 1 litre de plasma, on a donc  $C=10\text{mg/l}$ , le volume de distribution  $Vd=1\text{l}$

Maintenant dans ce même compartiment, on met du charbon activé, qui va absorber 80% du médicament, donc la concentration dans le plasma descend à 2mg/l. On peut calculer le  $Vd=10/2=5\text{l}$ .

Ce Vd est un volume théorique et qui reflète la présence du médicament en dehors du plasma dans les tissus.

Ainsi, par exemple dans l'insuffisance rénale, on a beaucoup d'oedème, donc on va augmenter la taille du compartiment extra-cellulaire ce qui va modifier la distribution des médicaments.

Une autre conséquence sur la fonction rénale est que lorsque l'on a des médicaments à très grand Vd, la dialyse sera très peu efficace pour éliminer cette molécule.

## Liaison aux protéines :

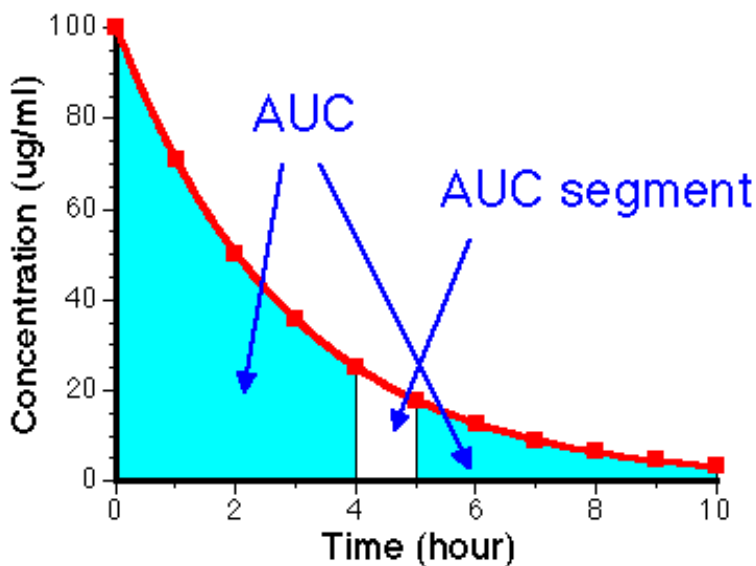
Les médicaments dans le plasma vont se lier aux protéines, telle que l'albumine. Seule la fraction libre est active et est à l'équilibre à travers les compartiments et les membranes.

Ainsi par exemple dans le syndrome néphrotique où on a une fuite de protéines dans les urines, ainsi on a une hypoalbuminémie et donc une augmentation de la fraction libre du médicament, ce qui implique un risque de toxicité pour les médicaments à forte liaison aux protéines.

## Clairance d'un médicament +++ :

C'est le volume de plasma épuré d'une substance par unité de temps. Elle est équivalente à un débit et s'exprime donc en ml/min ou en l/h. Elle est définie par :

Clairance totale : somme des clairance = dose/AUC



La **clairance totale** est composée de la clairance rénale mais aussi des autres clairances, notamment la clairance hépatique. Mais il existe aussi des clairances sudorales et respiratoires qui sont mineures mais qui peuvent être importantes pour certains médicaments (ex : les anesthésiques qui peuvent s'éliminer par voie respiratoire).

**Clairance rénale** : fraction de la clairance totale =  $f_e \times$  clairance totale ( $f_e$  = quantité cumulative dans les urines / quantité administrée)

**Clairance hépatique** : clairance biliaire+clairance métabolique  
plus difficile à calculer, on retient donc :  
Clairance hépatique=Clairance totale-clairance rénale

La clairance rénale est la plus importante, ainsi les médicaments hydrophiles vont être facilement éliminés par voie urinaire alors que les médicaments hydrophobes vont devoir être métabolisés(foie ++) pour être éliminés dans les urines mais aussi dans la bile. On aura donc 2 types de médicaments, ceux à élimination directe et facile et ceux qui nécessitent une métabolisation avant élimination.

## **Excrétion**

Le rein est le principal organe d'excrétion des médicaments et de leurs métabolites.

Il existe 3 mécanismes d'excrétion :

- filtration glomérulaire**
- sécrétion tubulaire**
- réabsorption tubulaire**

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

### **Filtration glomérulaire :**

- phénomène passif
- intéresse la fraction libre
- dépend de la fixation protéique du médicament et du débit sanguin qui arrive au glomérule

### **Sécrétion tubulaire :**

- elle s'effectue de l'artériole péri-tubulaire vers la lumière urinaire
  - non limitée par la fixation protéique
  - parfois élimination compétitive
  - contre le gradient : transport actif par des transporteurs organiques de cations et d'anions(OCT et OAT) au pôle basal de la cellule.
- Il existe un polymorphisme ou des anomalies dans ces transporteurs qui peuvent jouer, d'un individu à un autre, sur la sensibilité au médicament

### **Réabsorption tubulaire :**

- elle s'effectue de la lumière urinaire vers l'artériole péri-tubulaire
- transport actif ou passif
- la réabsorption passive concerne les fractions non-ionisées et dépend du pH urinaire
- l'alcalinisation des urines va augmenter l'ionisation des médicaments acides et donc leur excrétion

La clairance rénale va dépendre

pour la filtration glomérulaire :

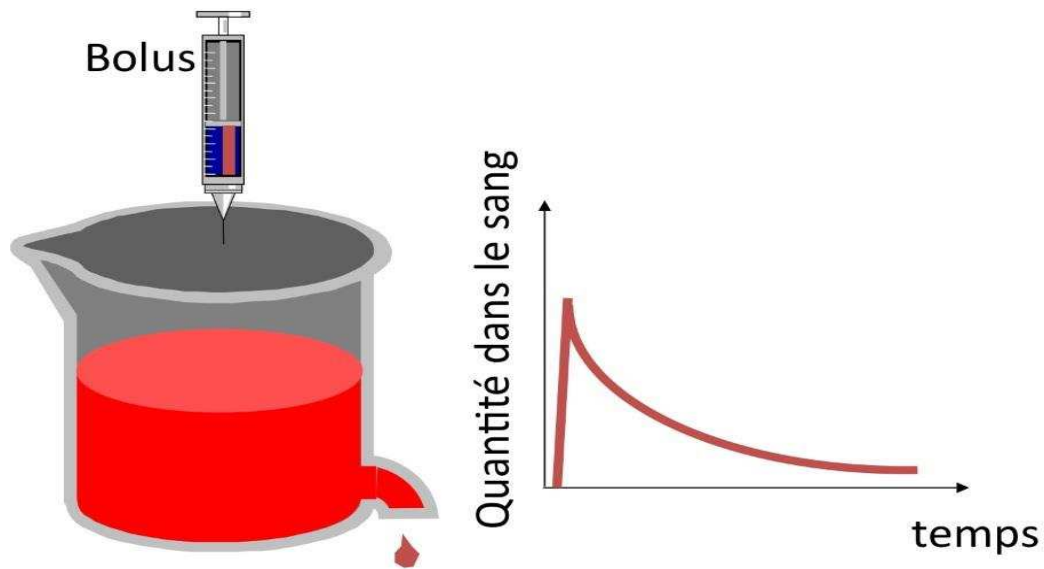
- du volume filtré par le glomérule
- de la fraction libre du médicaments

pour la sécrétion tubulaire :

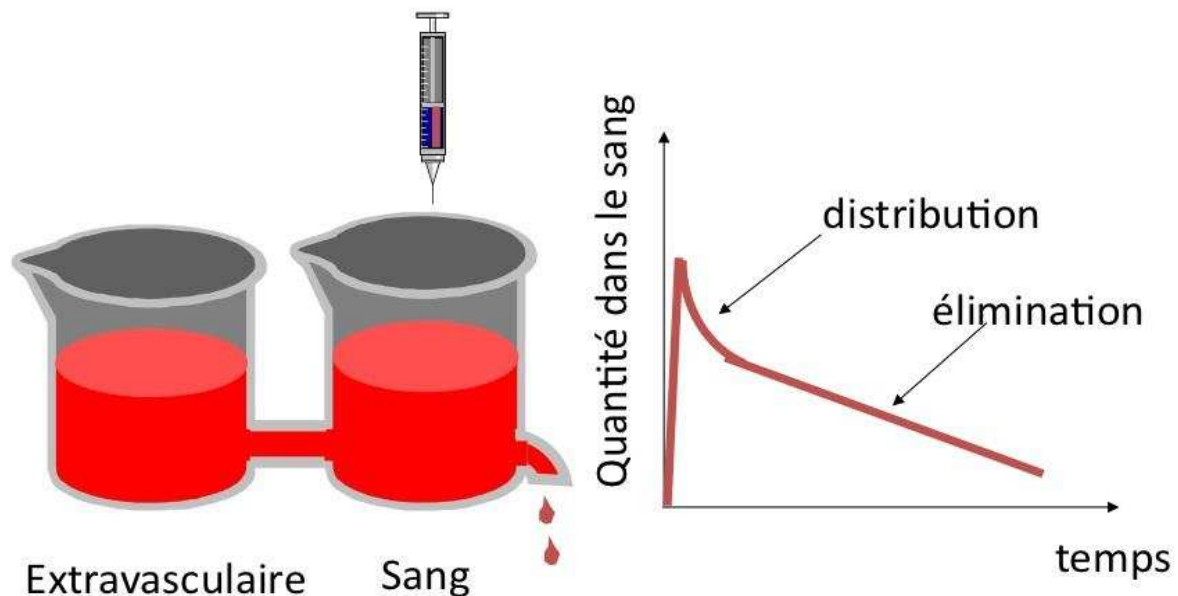
- du transporteur et de sa saturation

On étudie maintenant différents modèles pour bien comprendre les principes de la pharmacocinétique.

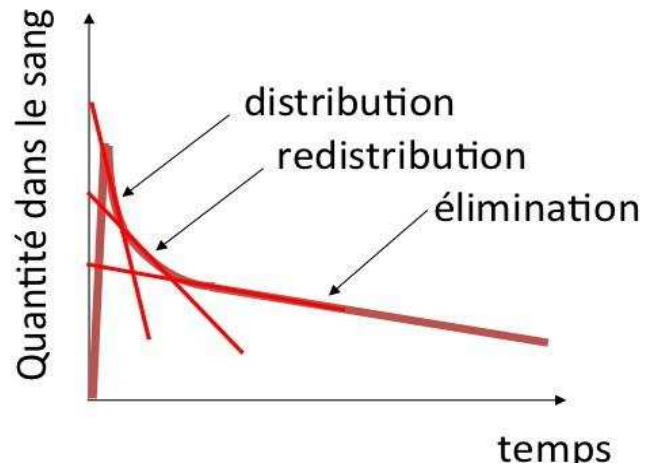
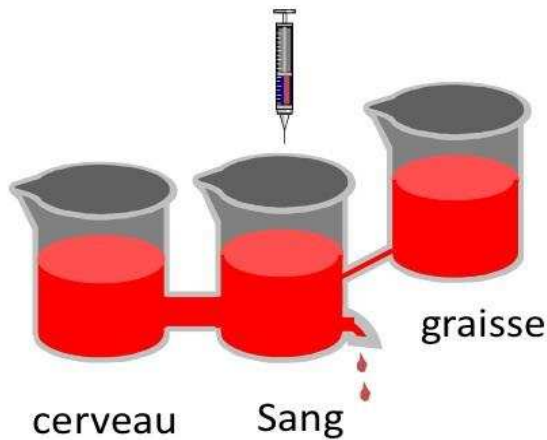
Tout d'abord, on étudie la pharmacocinétique en **administration unique** :



-Dans un modèle unicompartimental avec une administration unique, on atteint une certaine concentration puis va intervenir l'élimination. Plus la concentration est élevée plus l'élimination sera rapide.



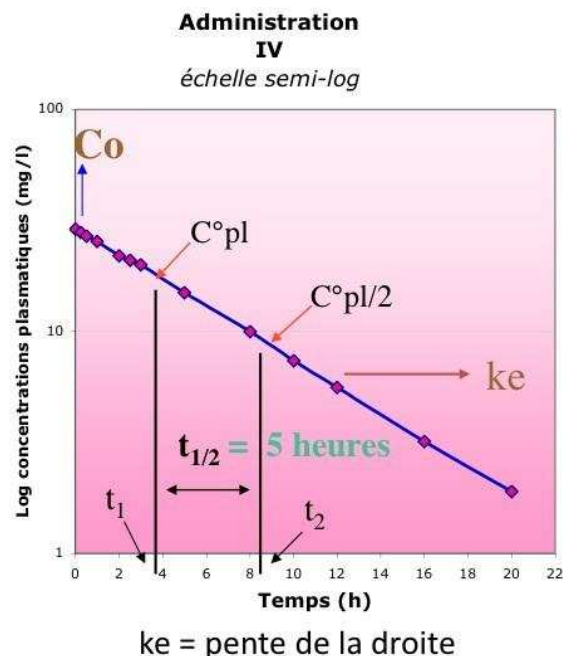
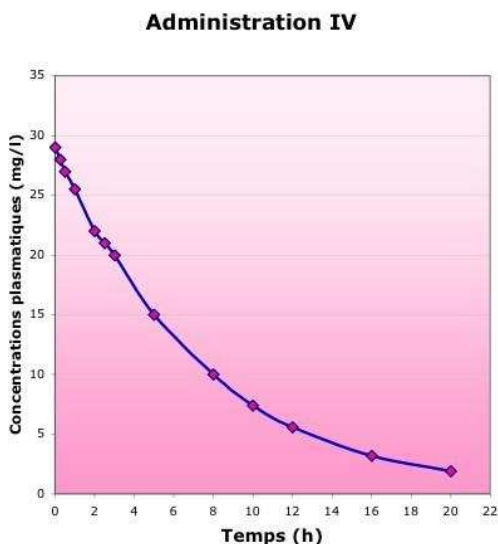
-Dans un modèle avec les compartiments plasmatique et extravasculaire, après l'injection, on obtient une certaine concentration, puis on va observer une phase de distribution où le médicament va diffuser dans le compartiment extravasculaire et enfin une phase d'élimination.



-Dans un modèle plus proche de la réalité où on ajoute un compartiment à distribution plus lente (graisse) au plasma et au compartiment à distribution rapide, on atteint une concentration maximale, puis on observe la distribution, puis une redistribution par le 3e compartiment et enfin l'élimination.

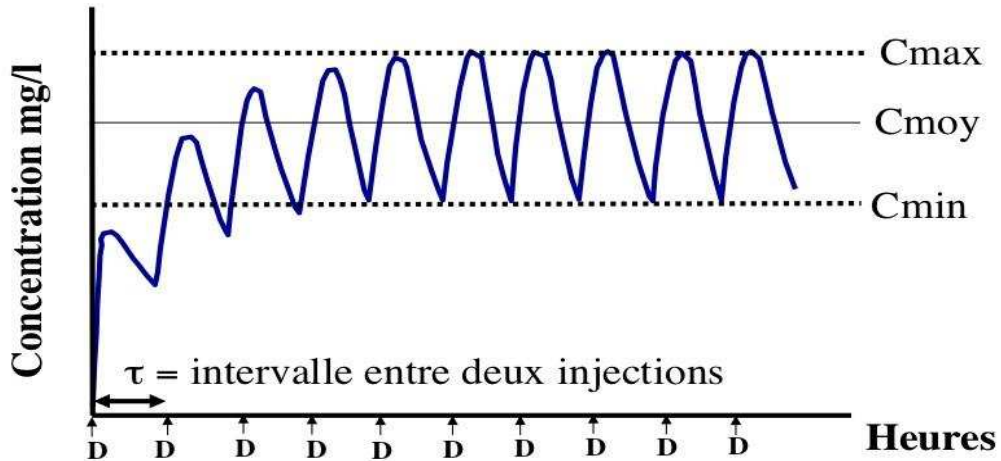
*Le professeur n'est pas rentré dans le détail, ces courbes sont utiles pour modéliser mathématiquement l'évolution de la concentration du médicament.*

• **PK en administration unique**



On va observer cette variation de concentration en fonction du temps, on peut transformer cette courbe en échelle semi-logarithmique, on obtient une droite qui permet de visualiser  $t_{1/2}$ . La  $t_{1/2}$  est le temps qu'il faut pour diviser la concentration par 2.

Ensuite on étudie la pharmacocinétique en **administration répétée** :

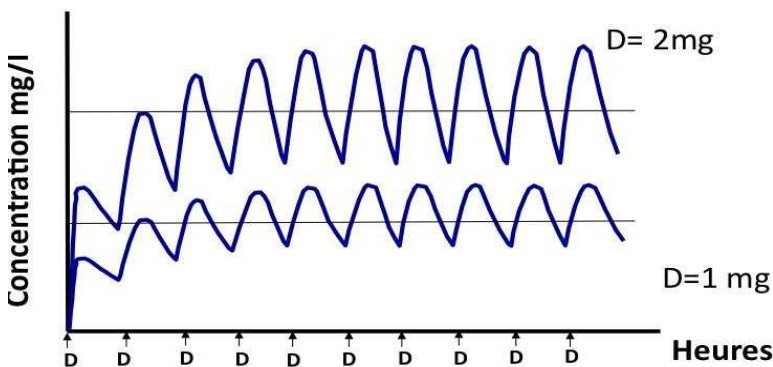


Des doses répétées à intervalles réguliers vont augmenter la concentration du médicament jusqu'à un état d'équilibre, où la concentration oscille entre une concentration maximale  $C_{max}$  après administration et une concentration minimale  $C_{min}$  juste avant administration d'une dose. Entre  $C_{min}$  et  $C_{max}$  on a une concentration moyenne  $C_{moy}$ .

Pour atteindre cet état d'équilibre, il faut environ un temps équivalent à  **$5t_{1/2}$** . Il faut également  $5t_{1/2}$  pour l'éliminer totalement.

Comment on peut jouer sur ces paramètres là et comment la fonction rénale va modifier ceux ci ?

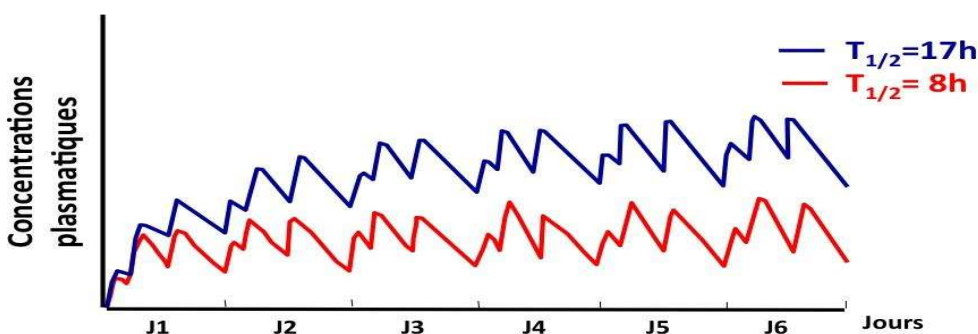
**- Influence de la dose :**



La dose influence la  $C_{mx}$ , la  $C_{min}$  et la concentration moyenne mais n'influence pas le temps nécessaire pour atteindre le plateau.

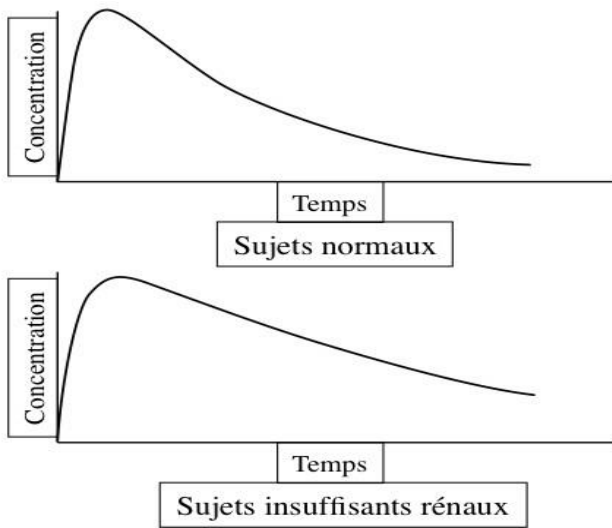
**- Influence de la demi vie :**

La demi vie influence la concentration moyenne et le temps nécessaire pour atteindre le plateau



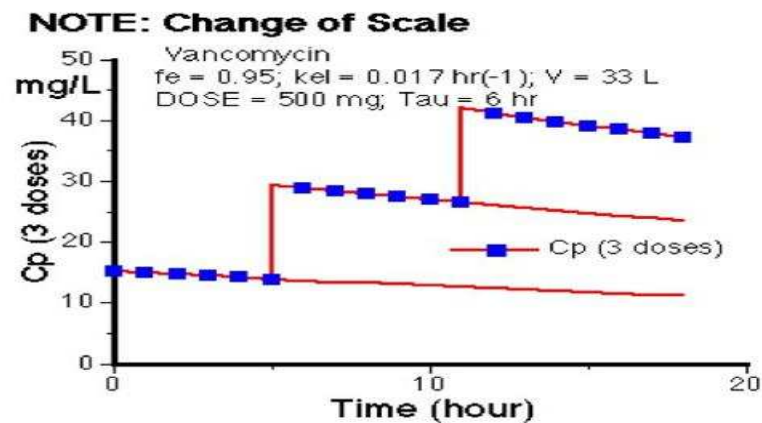
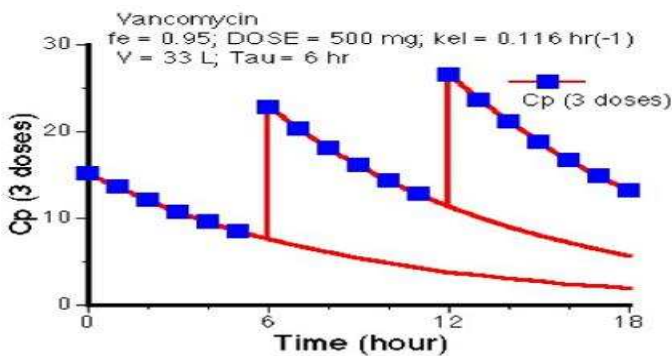


## Clairance d'un médicament et insuffisance rénale :



Les insuffisants rénaux éliminent moins bien et moins vite donc il faut adapter la concentration du médicament. C'est comme si on augmentait la demi vie du médicament chez l'insuffisant rénal. Ils auront alors des concentrations moyennes plus élevées que le sujet normal.

Exemple de la prise de vancomycine chez un sujet normal (gauche) et insuffisant rénal (droite) après 3 injections :



La concentration moyenne dans le sang de l'insuffisant rénal est plus élevée que celle du sujet normal

*(Attention l'échelle est différente entre les 2 graphiques)*

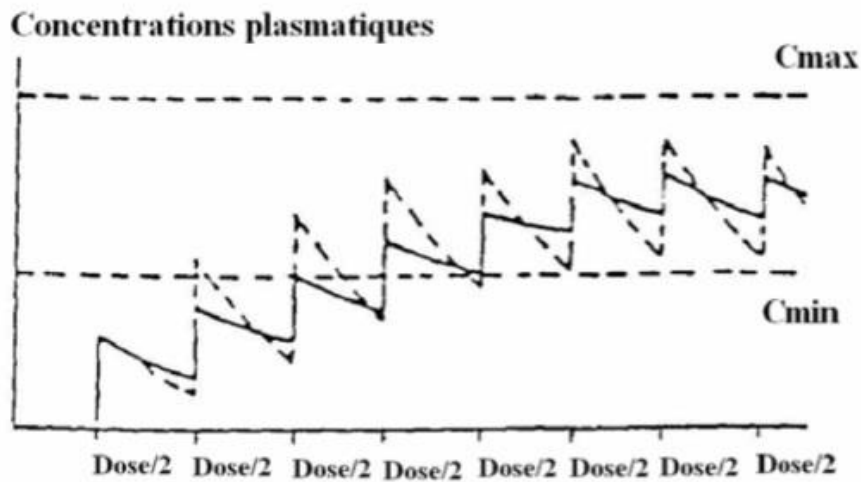
### Médicaments à forte clairance rénale :

- acides faibles : pénicillines, céphalosporines, salicylés, indométacine, sulfamides, diurétiques thiazidiques, méthotrexate
- bases faibles : dopamine, cimétidine

Ces médicaments sont particulièrement sensibles à la modification de la fonction rénale.

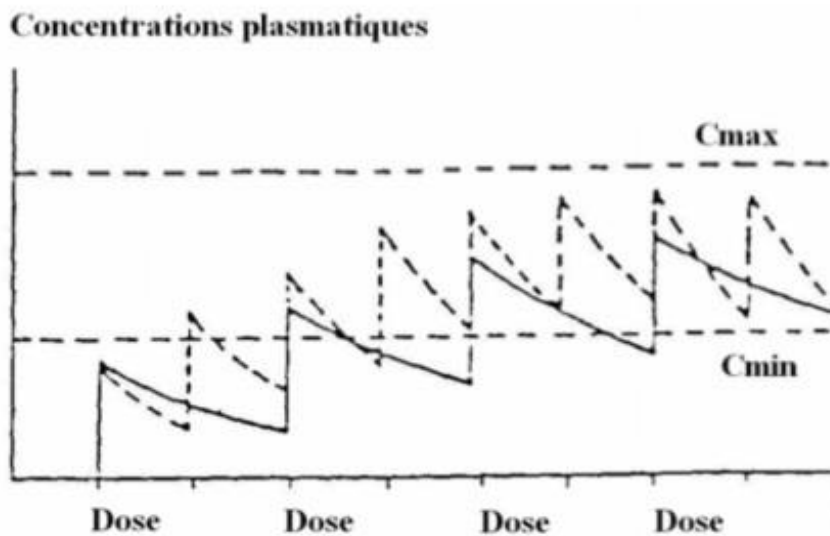
### Adaptation des schémas de posologie chez l'insuffisant rénal :

#### -diminuer la dose



plutôt pour les médicaments à  $t_{1/2}$  courte

#### -espacer les prises



plutôt pour les médicaments à  $t_{1/2}$  longue

## En résumé :

- Diminution des fonctions d'excrétion rénale
- Diminution de l'élimination des médicaments :
  - \*pour clairance de la créatinine < 30-40ml/mn
  - \*augmentation de la demi vie (jusqu'à x4 à x10)
  - \*augmentation de la quantité de formes libres ou de métabolites actifs
- Donc
  - \*diminution de la posologie
  - \*espacement des prises
  - \*(un autre moyen serait de privilégier des médicaments à élimination hépatique)

## II/ Toxicité rénale des médicaments

fréquente : 15-20% des IRA sont causées par des médicaments  
dans l'immense majorité des cas, il y a des facteurs de risques :

- liés au médicament :
  - \*néphrotoxicité intrinsèque
  - \*dose, durée, administration non adaptée
  - \*utilisation combinée d'agents néphrotoxiques
  - \*interactions médicamenteuses
- liés au patient :
  - \*age (nourisson et personnes âgées)
  - \*IR pré-existante, transplanté rénal
  - \*comorbidités qui vont jouer sur la volémie+++ (diabète, insuff. cardiaque, myelome, cirrhose)
    - \*deshydratation, hypovolémie relative
    - \*hyperuricémie
    - \*sepsis sévère

Cette toxicité est liée au mode d'action du médicament

- **R fonctionnelles : pré-rénale**
  - \*déplétion sodée
  - \*diminution du flux sanguin rénal
- **Toxicité directe**
  - \*cytotoxicité dose-dépendante : nécrose tubulaire aiguë
  - \*toxicité endothéliale : néphropathies vasculaires
- **Mécanismes immunologiques**
  - \*néphropathie tubulo-interstitielles (aigu)
  - \*néphropathie glomérulaires (chronique)
- **Obstruction**
  - \*précipitation intra-tubulaire
  - \*lithiase

## **A/ Insuffisance Rénale Fonctionnelle**

### **AINS**

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

Les AINS inhibent le système prostaglandine qui est très important pour maintenir une perfusion rénale suffisante, donc on a une insuffisance rénale fonctionnelle.

-Tableau brutal

- \*oligurie(ou anurie)
- \*U/P>10 ; Na/K<1 ; ECBU normal
- \*récupération en 2-3 jours après arrêt des AINS et réhydratation
- \*IR résiduelle : diabétiques, aggravation IRC pré-existante

### **Diurétiques**

- Traitement « trop agressif »
- IRA fonctionnelle par hypovolémie
- Favorisée par état de déshydratation
  - \*diarrhée, infection fébrile, diminution des apports liquidiens
  - \*canicule, deshydratation, etc.
- Facteur de risque d'IRA médicamenteuse pour les autres traitements
  - \*produits de contraste iodés, aminosides, etc.
- Récupère après arrêt du traitement et réhydratation, mais surveillée. Un patient sous diurétique à qui l'on arrête son traitement et qu'on réhydrate risque de faire des OAP.

### **IEC et ARA II**

- dans les cas où l'angiotensine II est stimulée pour maintenir la perfusion rénale :
  - \*sténose des artères rénales
  - \*insuffisance cardiaque
  - \*insuffisance rénale chronique
  - \*hypovolémie
- Association IEC-AINS
  - \*une cause fréquente d'IRA acquise hors du milieu hospitalier

## Immunosuppresseurs (ciclosporines, 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

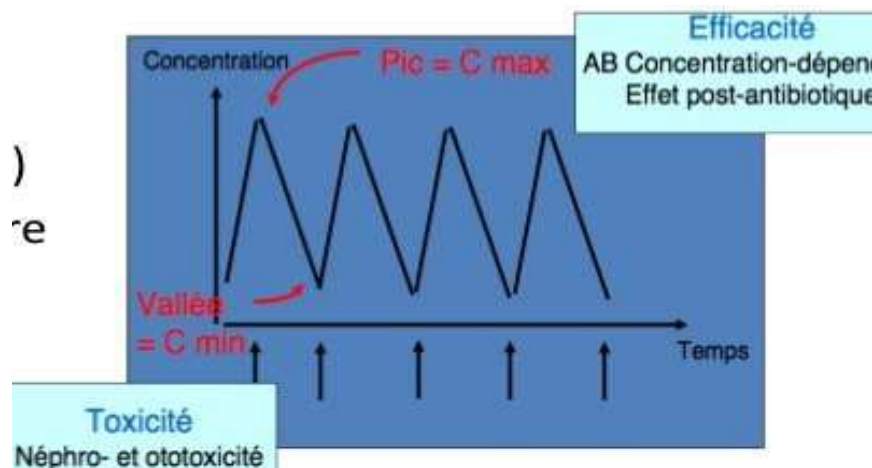
IR Fonctionnelle	Médicaments	Evolution
<ul style="list-style-type: none"><li>• Osmolarité urinaire élevée (&gt; 500 mOsm/l)</li><li>• fraction d'excrétion sodée inférieure à 1 %</li><li>• sédiment urinaire normal</li></ul>	AINS Diurétiques IEC et ARAII Ciclosporine	Facteurs favorisants (hypovolémie+++)  Evolution favorable après arrêt

## B/ Néphropathies tubulaires

- Toxicité directe, dose dépendante, cumulative
- Après une période de traitement variable
  - \*aminosides : quelques jours
  - \*aspirine et analgésiques : plusieurs années
- IR aiguë organique, tableau de nécrose tubulaire aiguë
- Pas de protéinurie ni hématurie

### Aminosides

- environ 10% des lésions 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 résiduel (si  $t_{tt} > 7j$  ou risque)
  - \*administration en dose unique journalière



## Amphotéricine B

- Antifongique
- 80% de néphrotoxicité
  - \*inévitables 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 2 phospholipides (Abelcet)

## Dérivés du Platine

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

Néphropathies tubulaires	Médicaments	Evolution
<ul style="list-style-type: none"><li>• Osmolarité urinaire basse (&lt; 300 mOsm/l)</li><li>• fraction d'excrétion sodée supérieure à 2 %</li><li>• cylindres granuleux et cellules épithéliales tubulaires nécrosées dans le sédiment urinaire</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Aminosides</li><li>Ampho B</li><li>Dérivés du platine</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Variable</li><li>Importance des mesures de prévention</li></ul>

## C/ Néphropathies tubulo-interstitielles

- La plus fréquente des atteintes rénales médicamenteuses
- Le plus 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 10-15j après arrêt du médicament et corticothérapie

Néphropathies tubulo-interstitielles	Médicaments	Evolution
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fièvre</li> <li>• rash cutané</li> <li>• hyperéosinophilie</li> </ul> } 30 %	Tous... allopurinol rifampicine cimétidine sulfamides pénicillines hydantoïnes	Favorable +/- corticoïdes
<ul style="list-style-type: none"> <li>• hématurie</li> <li>• cylindres leucocytaires et éosinophilurie</li> </ul>		

## D/ Néphropathies glomérulaires

- Mécanismes immunologique, hypersensibilité
- Néphropathies chroniques
- Protéinurie isolée ou syndrome néphrotique
- Plusieurs types d'atteinte selon le médicament :
  - \*AINS, sels d'or(allochrysine), D-pénicillamine => GN extra-membraneuse
  - \*lithium => lésions glomérulaires minimales
  - \*Interféron => hyalinose segmentaire et focale
  - \*Rifampicine => GN rapidement progressives

## **E/ Autres mécanismes**

### **Néphropathies vasculaires**

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

### **Obstruction**

- Cristallisation dans les tubules : méthotrexate, 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/triméthopime, statines fibrates

## **F/ 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 nécrose tubulaire
- toxicité tubulaire directe,...

Prévention

- hydratation
- diminution volume administré si facteurs de risque
- espacement des examens

## **Conclusion**

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