

La néphrotoxicité médicamenteuse

comment limiter les dégâts ?

par Anne Lord
et Catherine Ménéard

L'arthrite de M^{me} Cox s'est beaucoup atténuée depuis sa dernière consultation à la clinique sans rendez-vous. Par contre, sa tension artérielle est plus élevée que d'habitude et elle a les chevilles enflées. Que faites-vous ?

- Vous prescrivez un diurétique.
- Heureux des bons résultats obtenus sur le contrôle de son arthrite, vous renouvelez son ordonnance d'AINS inhibiteurs de la COX-2 pour trois mois.
- Vous faites un bilan sanguin, incluant une créatininémie.

DE PAR SES FONCTIONS MÊMES DE FILTRATION, de concentration et d'élimination, le rein est une cible d'élection pour la toxicité médicamenteuse. Ainsi, les cellules épithéliales rénales peuvent être exposées à des concentrations médicamenteuses beaucoup plus élevées (300 à 1000 fois) que dans les autres tissus.

Les médicaments peuvent provoquer une insuffisance rénale aiguë (IRA) par atteinte directe des tubules rénaux (aminosides, par exemple), par diminution de l'irrigation rénale (anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS], inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [IECA], cyclosporine, par exemple) ou par néphrite interstitielle aiguë. Ils peuvent aussi provoquer une insuffisance rénale chronique par néphrite interstitielle chronique et nécrose papillaire (AINS, par exemple)¹⁻³.

La majorité des médicaments peuvent provoquer une insuffisance rénale s'ils sont ingérés en quantité toxique. De même, toute insuffisance rénale aiguë peut aussi devenir chronique si l'on n'intervient pas à temps.

Le plus souvent, les facteurs de risque associés à la néphrotoxicité médicamenteuse sont :

- une insuffisance rénale préexistante ;

- l'administration concomitante de plusieurs médicaments néphrotoxiques ;
- une perte volémique ;
- une maladie hépatique ou une insuffisance cardiaque congestive concomitante.

Plusieurs classes de médicaments ont été associées à une incidence accrue de néphrotoxicité. Les plus fréquentes sont les analgésiques (AINS, acétaminophène), les antibiotiques (aminosides et vancomycine en particulier), les IECA et les agents de contraste^{1,2}. Nous traiterons ici des analgésiques et des antibiotiques.

Les analgésiques

On trouve principalement deux grands types de néphropathies liées aux analgésiques (AINS, acétaminophène, acide acétylsalicylique [AAS])^{1,2}.

La néphropathie par analgésiques « classique » résulte

La majorité des médicaments peuvent provoquer une insuffisance rénale s'ils sont ingérés en quantité toxique. De même, toute insuffisance rénale aiguë peut aussi devenir chronique si l'on n'intervient pas à temps.

R E P È R E

M^{mes} Anne Lord et Catherine Ménéard, pharmaciennes, exercent au département de pharmacie de la Cité de la Santé de Laval.

habituellement de la consommation à long terme d'analgésiques (plus de 1 g par jour pendant au moins un an, ou une dose cumulative de 2 ou 3 kg sur plusieurs années) ou, plus souvent, d'une association d'au moins deux analgésiques avec de la caféine en adjuvant. Elle se caractérise par une nécrose papillaire rénale et une néphrite interstitielle chronique pouvant mener à une insuffisance rénale progressive^{4,5}. C'est une maladie rénale progressive qui reste asymptomatique jusqu'à ce qu'il y ait une perte de 70 à 85 % de la fonction rénale⁶.

La néphropathie rénale liée aux AINS (incluant les inhibiteurs de la COX-2) se caractérise quant à elle par un ou plusieurs des troubles suivants : déséquilibres électrolytiques (hyperkaliémie, rétention hydrosodée), insuffisance rénale aiguë ou néphrite interstitielle aiguë. Les patients souffrant de déplétion volémique ou d'une maladie rénale chronique sont plus exposés à ce type de toxicité aiguë⁴.

L'incidence de l'insuffisance rénale liée aux analgésiques est difficile à évaluer. Cependant, ces derniers seraient responsables de 1 à 3 % des cas d'insuffisance rénale chronique aux États-Unis, et la consommation d'AINS augmenterait de 58 % le risque d'insuffisance rénale aiguë⁷.

L'acétaminophène

Des doses toxiques d'acétaminophène peuvent provoquer une insuffisance rénale aiguë oligurique et, plus rarement, non oligurique associée à une hépatotoxicité. Cependant, il n'y a aucune preuve que la prise occasionnelle d'acétaminophène puisse provoquer des atteintes rénales⁴.

L'acide acétylsalicylique (AAS)

L'AAS pris seul à doses thérapeutiques ne semble pas augmenter le risque d'insuffisance rénale chronique. Cependant, l'administration de doses excessives peut altérer la fonction rénale. Chez les patients atteints d'une maladie rénale, l'aspirine peut causer une diminution réversible de la fonction rénale.

Il n'y a aucun risque de néphrotoxicité liée à la prise ré-

gulière d'AAS à petites doses pour la prévention des maladies cardiovasculaires⁴.

Les associations d'analgésiques

Des études sur la prise à long terme d'une association d'au moins deux analgésiques (soit AAS-acétaminophène, AAS-AINS ou acétaminophène-AINS) et de codéine et (ou) de caféine ont montré qu'il y a une relation directe entre la prise concomitante d'au moins deux analgésiques et la néphropathie par analgésiques classique. Cependant, aucune étude n'a porté sur l'innocuité d'un seul analgésique pris en association avec la codéine ou la caféine^{4,6}. De plus, au Canada, les associations d'analgésiques n'ont jamais été commercialisées (contrairement aux États-Unis).

Les AINS

En règle générale, la prise d'AINS à doses thérapeutiques pendant une courte période est considérée comme sécuritaire^{4,6}. Cependant, chez les patients présentant des facteurs de risque, une néphrotoxicité très grave (incluant une insuffisance rénale aiguë et un déséquilibre électrolytique) peut se développer après la prise de doses thérapeutiques d'AINS. On a même signalé des cas d'insuffisance rénale aiguë après la prise de kétorolac ou l'administration topique d'AINS pendant une courte période¹. En outre, la prise prolongée d'AINS peut provoquer une nécrose papillaire rénale et une insuffisance rénale chronique. Toutefois, aucune étude ne permet de connaître le risque précis d'insuffisance rénale chronique associé à la prise prolongée d'AINS.

D'une façon générale, la toxicité semble liée à la dose. De plus, il semble que les AINS à longue durée d'action sont plus néphrotoxiques que les AINS à courte durée d'action tout simplement parce que, l'élimination du produit étant plus lente, la période de récupération est plus longue. Nous devrions donc privilégier les AINS à courte durée d'action (demi-vie inférieure à 12 heures, comme le naproxen) plutôt que les formules à libération prolongée.

L'incidence de l'insuffisance rénale liée aux analgésiques est difficile à évaluer. Cependant, ces derniers seraient responsables de 1 à 3 % des cas d'insuffisance rénale chronique aux États-Unis, et la consommation d'AINS augmenterait de 58 % le risque d'insuffisance rénale aiguë.

Il n'y a aucun risque de néphrotoxicité liée à la prise régulière d'AAS à petites doses pour la prévention des maladies cardiovasculaires.

ENCADRÉ

Les inhibiteurs de la COX-2

Les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase-2 (coxibs) constituent un nouveau groupe d'AINS qui bloque de façon sélective la production de prostaglandines par la cyclo-oxygénase-2, mais non par la cyclo-oxygénase-1. Ils ont ainsi une incidence moindre de gastrotoxicité. Deux coxibs sont présentement commercialisés au Canada : le célécoxib (Celebrex^{MD}) et le rofécoxib (Vioxx[®]).

Cependant, la COX-2 joue un rôle dans le développement du cortex rénal et dans le maintien de la fonction rénale. Conséquemment, les coxibs ont un potentiel néphrotoxique similaire à celui des AINS non sélectifs, c'est-à-dire qu'ils peuvent provoquer une IRA chez les patients à risque et un déséquilibre électrolytique (particulièrement l'hyperkaliémie). **Il faut donc les prescrire avec précaution et ne pas les donner aux patients à risque**⁸⁻¹⁰.

Cependant, lorsqu'il faut donner un AINS à un patient à risque, on peut utiliser le sulindac ou la nabumétone (RelafenTM), même si leurs effets protecteurs sur le rein n'ont pas été prouvés⁷.

L'association d'un AINS avec d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques est à éviter. En effet, la prise concomitante d'un AINS, d'un diurétique et d'un IECA, par exemple, possède un potentiel élevé de causer une IRA chez les patients ayant une déplétion volémique⁷.

Le *tableau I* résume les recommandations de la National Kidney Foundation sur l'utilisation des analgésiques.

Les anti-infectieux

Plusieurs anti-infectieux peuvent causer une néphrotoxicité (*tableau II*), mais nous mettrons ici l'accent sur ceux qui ont été les plus décrits dans la littérature.

Les aminosides

Les aminosides ont été associés à un risque significatif d'insuffisance rénale aiguë non oligurique et réversible (7 à 36 % des cas). Cependant, l'insuffisance rénale est di-

TABLEAU I

Recommandations de la National Kidney Foundation⁴

- L'acétaminophène est l'analgésique non narcotique de choix pour une utilisation épisodique par les patients ayant une maladie rénale sous-jacente. La prise à long terme doit être supervisée par un médecin.
- Les patients ayant une fonction rénale normale doivent espacer la prise d'AAS de deux jours avec celle d'un AINS (et vice-versa)*.
- Les patients ayant une fonction rénale diminuée ou une glomérulonéphrite aiguë doivent éviter de prendre de l'AAS à doses analgésiques.
- Les associations d'analgésiques non narcotiques ne devraient plus être utilisées (on ne les trouve qu'aux États-Unis).
- Les AINS ne devraient pas être pris de façon régulière et prolongée. Dans le cas contraire, la fonction rénale devrait être étroitement surveillée.
- Les patients ayant une maladie rénale préexistante ou une déplétion volémique devraient éviter de prendre un AINS.

* Note des auteurs : Rappelons que cette recommandation est valable pour l'AAS donné à doses analgésiques, et non pour l'AAS donné à petites doses régulières pour la prévention des maladies cardiovasculaires.

rectement causée ou souvent amplifiée par la déshydratation, un état septique ou une thérapie médicamenteuse simultanée^{1,12}. Les facteurs de risque associés à la toxicité rénale comprennent également l'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques (AINS, vancomycine, furosémide, par exemple), la dose et la durée de la thérapie, de même que la prise antérieure d'aminosides^{1,11,12}. Les personnes âgées sont aussi plus vulnérables à la néphrotoxicité, probablement en raison d'une diminution de la fonction rénale et d'une diminution de la capacité de régénération des cellules¹¹. Les aminosides étant éliminés à plus de 90 % par les reins, il est donc impératif d'ajuster la dose selon la fonction rénale (clairance de la créatinine) et de surveiller les taux sériques d'aminosides. De plus, la durée du traitement ne devrait pas dépasser

Quand un AINS doit être donné à un patient à risque, on peut utiliser le sulindac ou la nabumétone (RelafenTM), même si leurs effets protecteurs sur le rein n'ont pas été prouvés.

REPÈRE

T A B L E A U II

Quelques médicaments et leurs principaux effets néphrotoxiques^{1-3,14,15}

Médicaments	Physiopathologie
Anti-infectieux	
Aminosides	Nécrose tubulaire aiguë par effet toxique direct
Amphotéricine B	Nécrose tubulaire aiguë par effet toxique direct (de 37 à 59 % des cas)
Céphalosporines, pénicillines	Néphrite interstitielle aiguë par hypersensibilité
Quinolones	Nécrose tubulaire aiguë par effet toxique direct Néphrite interstitielle aiguë par hypersensibilité
Rifampine	Néphrite interstitielle aiguë par hypersensibilité
Sulfamides	Néphropathie obstructive : sulfadiazine plus souvent que TMP-SMX
Sulfadiazine	Néphrite interstitielle aiguë par hypersensibilité
Triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX)	
Vancomycine	Néphrite interstitielle aiguë
Antiviraux	
Acyclovir, ganciclovir, indinavir, foscarnet, pentamidine	Néphropathie obstructive Nécrose tubulaire aiguë
Antinéoplasiques	
Méthotrexate	Néphropathie obstructive
Immunosuppresseurs	
Cyclosporine, tacrolimus	Nécrose tubulaire aiguë par effet toxique direct (tacrolimus) IRA par diminution du débit rénal (cyclosporine) Néphrite interstitielle chronique
Autres	
AINS	IRA par diminution du débit rénal Néphrite interstitielle aiguë Néphrite interstitielle chronique
Allopurinol	Néphrite interstitielle aiguë par hypersensibilité (les patients souffrant d'insuffisance rénale représentent 81 % des cas d'hypersensibilité : ajuster la dose)
Lithium	Diabète insipide Insuffisance rénale aiguë par intoxication Néphrite interstitielle chronique

sept jours pour les personnes âgées ou les patients ayant une fonction rénale diminuée. Les personnes ayant une clairance de la créatinine (ClCr) inférieure à 20 mL/min devraient éviter (dans la mesure du possible) de prendre

des aminosides¹¹. À l'appui de cette affirmation, une étude a montré que, chez les patients en dialyse péritonéale, les aminosides semblent augmenter la perte de la fonction rénale résiduelle¹³.

La vancomycine

La vancomycine peut provoquer une insuffisance rénale aiguë réversible. Les facteurs de risque les plus importants sont la durée de la thérapie et la concentration plasmatique. La posologie doit donc être ajustée pour chaque patient, et il faut éviter le plus possible d'administrer d'autres médicaments néphrotoxiques (les aminosides, par exemple)^{1,12}.

AUCUN MÉDICAMENT n'est absolument contre-indiqué à cause de la néphrotoxicité, mais certains peuvent l'être à cause des effets indésirables extrarénaux. Ainsi, la prescription de mépéridine (Demerol®) aux personnes souffrant d'insuffisance rénale grave est à proscrire à cause du risque de convulsions.

Dans tous les cas, les règles d'or pour minimiser la néphrotoxicité sont :

- Utiliser un autre médicament moins néphrotoxique (si possible).
- **Ajuster la posologie des médicaments et limiter la durée de la thérapie.**
- Surveiller les taux sanguins des médicaments, s'il y a lieu (aminosides, cyclosporine, tacrolimus), et assurer une hydratation adéquate (quinolones, cisplatine).
- Surveiller la créatininémie et la clairance de la créatinine.
- S'il y a un changement dans les paramètres rénaux (augmentation du taux de créatinine sérique, par exemple), cesser immédiatement la prise du médicament en cause pour permettre au patient de récupérer le plus rapidement possible. ☞

Date de réception : 15 novembre 2001.

Date d'acceptation : 13 décembre 2001.

Mots clés : insuffisance rénale, médicaments, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), analgésiques, antibiotiques.

Bibliographie

1. Matzke GR, Frye RF. Drug administration in patients with renal insufficiency: minimising renal and extrarenal toxicity. *Drug Safety* 1997; 16 (3) : 205-31.
2. Devasmita C, Ziauddin A. Drug-induced nephrotoxicity. *Med Clin North Am* 1997; 81 (3) : 705-17.
3. Bennett WM. Drug nephrotoxicity: an overview. *Renal failure* 1997; 19 (2) : 221-4.
4. National Kidney Foundation Position Paper. Analgesics and the kidney: summary and recommendations to the scientific advisory board of the National Kidney Foundation from an Ad Hoc committee of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1996;

S U M M A R Y

Renal insufficiency and medication: how to limit the damages? The incidence of drug-induced nephrotoxicity is difficult to establish because the clinical presentation is quite varied: acute renal failure by decreased renal perfusion or acute interstitial nephritis, chronic renal failure by chronic interstitial nephritis or papillary necrosis, etc. Most medications cause a reversible acute renal failure, but sometimes the renal injuries will be permanent and lead to chronic renal failure. Drug-induced nephrotoxicity should always be part of the differential diagnosis of all renal disorders.

The classes of drugs mainly involved in renal dysfunction are the angiotensin-converting enzyme inhibitors, contrast media, antibiotics and non-narcotic analgesics. This paper will focus on those two last classes and the prevention or minimization of future renal insults, especially for patients at risk of developing drug-induced nephrotoxicity.

Key words: renal failure, drugs, nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAID), analgesics, antibiotics.

- 27 (1) : 162-5.
5. Delzell E, Shapiro S. A review of epidemiologic studies of non-narcotic analgesics and chronic renal disease. *Medicine* 1998; 77 (2) : 102-21.
6. Elseviers MM, De Broe ME. Analgesic nephropathy: is it caused by multi-analgesic abuse or single substance abuse? *Drug Safety* 1999; 20 (1) : 15-24.
7. Schoepp G. Medication forum: Which patients are at the highest risk for NSAID-induced renal toxicity, and how can the risk be minimized? *Pharmacy Practice* 2001; 17 (6) : 30-1.
8. Perazella M. Cox-2 inhibitors and the kidney. *Hospital Practice* 2001; 36 (3) : 43-6.
9. Perazella M, Eras J. Are selective cox-2 inhibitors nephrotoxic? *Am J Kidney Dis* 2000; 35 (5) : 937-40.
10. Perazella MA, Tray K. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a pattern of nephrotoxicity similar to traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 2001; 111 : 64-7.
11. Triggs E, Charles B. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of gentamicin in the elderly. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37 (4) : 331-41.
12. Moore RD, Smith CR, Lipsky JJ, Mellits ED, Lietman PS. Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *Ann Intern Med* 1984; 100 : 352-7.
13. Shemin D, Maaz D, St-Pierre D, Kahn SI, Chazan JA. Effect of aminoglycoside use on residual renal function in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 34 (1) : 14-20.
14. Schwarz A, Perez-Canto A. Nephrotoxicity of anti-infective drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36 (3) : 164-7.
15. Markowitz GS, Radhakrishnan J, Kambham N, Valeri AM, Hines WH, D'Agati VD. Lithium nephrotoxicity: a progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11 (8) : 1439-48.