

qui la présence de cellules provenant du receveur a été retrouvée dans le rein greffé. Le fait que ces cellules soient retrouvées dans toutes les structures du rein évoque une colonisation par les cellules souches médullaires provenant de la personne greffée.

La présence dans le rein d'un compartiment servant de réservoir pour les cellules souches est actuellement une pure spéculation.

Des expériences menées chez la souris et le rat suggèrent que ces cellules d'origines médullaires seraient fonctionnelles et susceptibles d'avoir une action dans les phénomènes de réparation et/ou dans certaines maladies rénales.

En effet la transplantation de cellules de la moelle osseuse provenant d'une souris développant spontanément une atteinte glomérulaire (glomérulosclérose) à une souris contrôle (ne développant de maladie rénale) peut induire chez cette souris une maladie rénale. A l'inverse, chez le rat il a été montré un effet bénéfique de l'administration de cellules médullaires sur la régression de lésions glomérulaires.

■ Un espoir thérapeutique ?

Les résultats obtenus chez l'animal offrent des espoirs thérapeutiques insoupçonnés il y a quelques années. La découverte des mécanismes contrôlant la plasticité des cellules souches et leur prolifération permettrait de mieux comprendre le processus de régénération cellulaire et de favoriser la colonisation des cellules souches dans les reins au décours de lésions. Encore convient-il de s'assurer que ces cellules participent au renouvellement normal des tissus et ne confèrent pas une maladie rénale comme dans l'expérience réalisée chez la souris.

La nouvelle voie de recherche suscitée par les cellules souches dans les reins pose des questions aussi simples (mais aujourd'hui non résolues) que la nature et l'origine des cellules qui régénèrent dans les reins au cours du processus normal de renouvellement ou au cours d'une agression. Etudier le rôle de la colonisation des cellules souches médullaires dans le développement des lésions au cours des maladies rénales (ou au cours de la greffe) permettra de déterminer, selon les cas, leur effet protecteur ou délétère.

CE QU'IL FAUT CONNAÎTRE DU RISQUE DES MÉDICAMENTS

■ Professeur Jacques Chanard. Service de Néphrologie, Hôpital Maison Blanche, Reims.

Le médicament, comme toute molécule introduite dans l'organisme, que ce soit par voie digestive, intraveineuse, cutanée ou muqueuse, ou que sa présentation soit sous forme de comprimé, de gélule, d'ampoule, de solution injectable, de pommade, de crème ou de collyre, subit des transformations avant d'être éliminé. L'élimination, digestive ou urinaire, peut être celle du médicament ayant conservé sa forme chimique initiale ; le plus souvent, il a été fragmenté lors d'un long processus de transformation que l'on appelle le "métabolisme" du médicament dans l'organisme.

Il est rare qu'un médicament efficace, agissant sur une cible bien déterminée, n'ait pas aussi un rôle nocif sur d'autres cibles : c'est ce qu'on dénomme un "effet secondaire" ou "effet toxique". Ces effets sont en règle bien identifiés lorsque le médicament est mis sur le marché. De ce fait, ils deviennent évitables si la prescription du médicament est faite dans des conditions respectueuses de certaines contraintes sur lesquelles nous reviendrons ultérieurement. Par contre, il est des effets imprévisibles, regroupés sous la rubrique générale "allergie" ou "hyper-

sensibilité" qui surviennent de façon aléatoire mais qui sont plus spécialement à redouter chez les patients ayant de l'asthme, de l'eczéma, un rhume des foins, une conjonctivite saisonnière, etc.

A partir d'exemples concrets, apprenons à identifier les facteurs qui conduisent à la survenue de complications médicamenteuses toxiques.

■ Les effets secondaires, indésirables, sont d'autant plus à craindre que les doses prescrites sont élevées

Ces risques sont généralement prévenus par l'attention que portent et le médecin prescripteur, et le pharmacien qui contrôle l'ordonnance. Mais il est des situations dans lesquelles le recours à de fortes doses de médicaments s'impose. Prenons un exemple : celui du traitement d'une endocardite (inflammation par une bactérie d'une valve cardiaque), lorsque le germe isolé par hémoculture (culture du sang) est un streptocoque. Dans cette situation, de fortes doses de Pénicilline sont en règle requises et administrées par voie veineuse. La forte concentration sanguine de l'antibiotique qui en résulte est nécessaire

pour tuer les bactéries, mais atteint un seuil critique qui peut entraîner des troubles neurologiques, heureusement réversibles à l'arrêt du médicament. Ainsi, une convulsion, une paralysie secondaire, peuvent survenir.

Dans le cas cité en exemple, la forte concentration provient de l'administration de fortes quantités de médicaments.

■ Une forte concentration sanguine peut être dû à un défaut de dégradation ou d'élimination du médicament

Deux voies métaboliques contrôlent l'élimination du médicament : la voie digestive par sécrétion biliaire, dans laquelle on peut retrouver le médicament ou ses métabolites, c'est à dire des formes transformées de la molécule originelle, et la voie urinaire. Dans les deux cas de figure, la qualité et la quantité de métabolites éliminés dépendent du fonctionnement des organes concernés : le foie et le rein. En cas d'insuffisance fonctionnelle de ces organes, le produit ou ses dérivés s'accumulent dans le sang pour atteindre une concentration toxique. Dans certaines situations complexes, le médecin peut s'aider du dosage chimique des médicaments contenus dans le sang, afin de guider avec précision leur prescription. Lorsque le malade est un insuffisant rénal chronique et qu'il est traité par dialyse, que ce soit par hémodialyse ou dialyse péritonéale, le risque toxique est amplifié pour les médicaments à élimination urinaire totale ou partielle. Le médecin doit alors être certain des conditions d'élimination du médicament par la technique de dialyse qui est utilisée. Des répertoires sont à la disposition des spécialistes, qui résument l'ensemble des données dites de "pharmacocinétique" de ces médicaments, et de l'aptitude des différentes membranes de dialyse à les éliminer. Afin d'éviter des concentrations toxiques, il est recommandé soit de diminuer les posologies, soit d'augmenter l'intervalle qui sépare deux administrations de médicament.

Ainsi, quelle que soit la situation clinique du patient, le médecin se réfère à des documents informés, périodiquement remis à jour, et accessibles soit sous forme de dictionnaire papier, le dictionnaire VIDAL étant une référence de qualité que l'on trouve dans tout cabinet

médical, soit par l'intermédiaire de sites informatiques présents sur l'internet comme le site de la Société de Néphrologie : <http://www.soc-nephrologie.org>

■ Certains médicaments peuvent avoir un potentiel toxique plus spécialement marqué pour un organe ou une fonction métabolique

La grande presse, par exemple, a fait l'an dernier une large publicité à la toxicité hépatique potentielle – bien que très faible – d'un médicament hypocholestérolémiant, destiné à protéger nos artères de l'athérosclérose, la Cérivastatine, qui fut retirée du commerce. L'Agence Nationale de Veille Sanitaire considérant que le risque toxique était un danger significatif, bien qu'aléatoire, retira le médicament du commerce et rappela aux médecins les avantages et les limites de la prescription des statines, famille de médicaments à laquelle appartenait la Cérivastatine. Le risque toxique inhérent à chaque médicament est plus ou moins grand. L'on sait, dans un autre exemple, que certains antibiotiques sont indispensables pour traiter certaines infections : c'est le cas des antibiotiques de la famille dite des "aminosides", dont le chef de file est la Gentamicine. Ces antibiotiques se concentrent électivement dans les cellules tubulaires rénales qu'ils détruisent. Ils ont donc un potentiel néphrotoxique très élevé et ne doivent pas être prescrits lorsque existe une insuffisance rénale, même de très faible intensité. Toutefois, il se pourrait qu'une infection qui ne puisse pas être traitée par d'autres antibiotiques, requiert l'usage de la Gentamicine. Ce serait alors au médecin à clairement indiquer la hiérarchie des risques et éventuellement à utiliser, dans les meilleures conditions possibles, la Gentamicine pour traiter le risque vital d'une infection, même s'il y a risque d'aggravation possible de l'insuffisance rénale sous-jacente.

■ Le risque toxique d'un médicament augmente lorsque plusieurs médicaments sont prescrits simultanément et ont des interférences métaboliques

En effet, dans l'organisme la dégradation des médicaments est assurée par une série de réactions enzymatiques destinées à brûler (oxydation) les médicaments dans le foie et les annexes digestives. A titre d'exemple, ce risque d'interférence est très important en transplantation d'organe. La plupart des médicaments immunosuppresseurs qui contrôlent le rejet d'organe ont une concentration sanguine modulée par l'activité des systèmes enzymatiques de dégradation. Certains médicaments stimulent la dégradation des immunosuppresseurs comme la Ciclosporine, et entraînent une baisse artificielle des taux sanguins expo-

Les infos médicales parues dans les numéros de Néphrogène précédents peuvent-être consultées sur notre site Internet : www.airg-france.org

sant à une crise de rejet. A l'opposé, d'autres médicaments inhibent la dégradation de la Ciclosporine et augmentent ainsi son taux sérique : le risque est alors de voir survenir une insuffisance rénale imputable à la néphrotoxicité de la Ciclosporine. Pratiquement, et malgré l'expertise des équipes médicales dans le domaine de transplantation d'organes, la mesure du taux sanguin de Ciclosporine est nécessaire pour maintenir la prescription optimale du médicament.

La notion d'interférence médicamenteuse est rendue encore plus complexe par le fait que certaines personnes éliminent rapidement certains médicaments, alors que d'autres font le contraire. Le métabolisme des médicaments est sous contrôle génétique. Cette notion est indispensable au thérapeute, mais elle est encore très mal connue : elle a conduit à l'éclosion d'un nouveau champ de la recherche des médicaments : la pharmacogénétique. Cette voie très prometteuse est en cours de structuration et propose, dans certaines conditions cliniques, une batterie de tests destinés à étudier la fonction d'enzymes-clés du métabolisme des médicaments.

En pratique

Quelle que soit la condition clinique, la prescription d'un médicament expose au risque de réaction allergique d'une part, et à celui de toxicité d'autre part. Si la réaction allergique est un phénomène aléatoire généralement imprévisible, la toxicité - elle - doit être prévenue.

Le rapport entre risque et bénéfice sera évalué par le médecin prescripteur, qui en informera le patient. En cas de maladie génétique, la plus grande vigilance est de mise pour éviter toute interférence métabolique qu'induirait le médicament sur l'équilibre biologique de la maladie sous-jacente. Ainsi, en cas de maladie hépatique, toute automédication est à proscrire, aussi banale soit-elle que la prescription d'Aspirine ou de Paracétamol ●

Lorsque existe une insuffisance rénale, les médicaments à élimination urinaire restent prescriptibles, mais en respectant certaines règles de réduction de doses et d'allongement d'intervalle entre les prises médicamenteuses.

Quelle que soit votre condition clinique, ne vous soignez pas tout seul en vous inspirant de ragots ou de publicités, consultez toujours votre médecin traitant !