

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE

SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE SALAH BOUBNIDER

CONSTANTINE 3

FACULTE DE MEDECINE



THÈSE

POUR L'OBTENTION DU
DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES

Insuffisance rénale aiguë Toxique chez les patients de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine

Présentée et soutenue publiquement le 29/12/2019

Par :

Dr. BOUSAKHRIA Mahmoud

Maître-assistant en Néphrologie

Membres du Jury :

Président du Jury :	Pr. SAIDANI Messaoud	Faculté de Médecine d'Alger
Directeur de Thèse :	Pr. ATIK Ahsène	Faculté de Médecine d'Annaba
Membres :	Pr KASTALI Mourad	Faculté de Médecine de Blida
	Pr ZEMMOUCHI Souheila	Faculté de Médecine de Constantine
	Pr. BOUKAABACHE Foued	Faculté de Médecine de Constantine

Année universitaire 2019-2020

DEDICACES

Je dédie cette thèse :

A ma très chère mère et mon père

Qui n'ont jamais cessé, de formuler des prières à mon égard, de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs, j'espère qu'un jour, Je pourrais leurs rendre un peu de ce qu'ils ont fait pour moi, que Dieu leur prête bonheur et longue vie.

A ma chère femme

Les mots ne suffisent pas pour exprimer l'amour et la tendresse que je porte pour toi, pour ton soutien, ta patience, tes encouragements et tes conseils dans l'élaboration de cette thèse

A mes chers enfants : Yasser, Quossai, Iyed et Anes

Vous êtes ma raison de vivre, ma lumière, je vous souhaite tout le succès, le bonheur, et la réussite dans votre vie et un avenir meilleur, je vous aime

A ma belle-mère et mon beau père

Pour l'amour et le respect qu'ils m'ont toujours accordés. A qui je souhaite une bonne santé pour leur amour, leur soutien et leurs encouragements

A Mes chers maitres et amis :

Pr Djahid Bendjeddou, Pr Nassim Meguellati, Pr Mahmoud CH'YED, Dr Nabil Saadi

A Mes chers amis

Hicham BOUHOUCHE, Lakhdar SAIDANI, Tarek OUAHAB et Samir MADANI, Mahdi DAHMANI, Yacine KHELLECI, Mohammed ELAMMARI, Benramdhane BOUDJEFNA, Bilel AMIAR, Sohrab TOUIHRAT, Abdelkader LAADJALI, Benyouce CHACHOU, toutes l'équipe de l'EHS Daksi, EPH Tamanrasset et l'HMRUC

Je vous remercie pour votre soutien, vos encouragements et l'énergie positive que vous m'avez inspirée...

REMERCIEMENTS

A mon directeur de thèse

*Le professeur **ATIK Ahsène***

Chef de Service de Néphrologie-Dialyse

et Transplantation rénale du CHU d'ANNABA

*Vous êtes le doyen et le pionnier de la Néphrologie de l'Est Algérien
Je vous remercie vivement pour vos directives, vos précieux conseils et
vos grandes qualités humaines qui nous ont accompagnées toutes ces
années où nous avons évolué sous votre aile*

*Pour m'avoir fait l'honneur et le plaisir d'accepter de diriger ce travail,
pour votre précieuse aide, vos relectures et votre grande disponibilité
tout au long de ce travail. Celui-ci a pu voir le jour grâce à vos conseils
et vos compétences. Pour votre soutien, votre confiance et votre
gentillesse, Veuillez recevoir en cet instant l'expression de mon plus
profond respect et de ma sincère reconnaissance.*

*Veillez accepter, chère Maître, l'assurance de mon estime et mon
profond respect.*

REMERCIEMENTS

A Monsieur

Le Professeur SAIDANI Messaoud

*Chef de service de néphrologie dialyse et transplantation rénale du
CHU de Beni Messous, Alger*

Professeur en Néphrologie faculté de médecine d'Alger

Pour tout ce qu'il a apporté à la néphrologie en Algérie,

Pour son dévouement et sa persévérance,

Merci d'avoir accepté la présidence du jury de cette thèse

*Je suis très sensible à l'honneur que vous avez fait en acceptant la
présidence de mon jury de thèse.*

Vous m'avez accueillie avec simplicité, bonté et gentillesse.

*Vous serez, pour moi, l'exemple de droiture et de sérieux dans l'exercice
de la profession.*

*Votre compétence, votre dynamisme, votre rigueur et vos qualités
humaines ont suscité en moi une grande admiration et sont pour vos
élèves un exemple à suivre.*

*Veillez accepter, chère Maître, l'assurance de mon estime et mon
profond respect.*

REMERCIEMENTS

A Monsieur

*Le Professeur **KASTALI Mourad***

*Chef de service de néphrologie dialyse et transplantation rénale du
CHU de Blida*

Professeur en Néphrologie faculté de médecine de Blida

*Il m'est particulièrement agréable de vous remercier pour vos conseils
judicieux, votre collaboration et vos encouragements.*

*Et pour l'honneur que vous me faite en acceptant d'être membre de ce
jury.*

*Vous m'avez accordé un immense honneur et un grand privilège en
acceptant de siéger parmi mon jury de thèse.*

REMERCIEMENTS

A Madame

*Le Professeur **ZEMMOUCHI Souheila***

*Chef de service de néphrologie dialyse et transplantation rénale du EHS
Dakši Constantine*

Professeur en Néphrologie faculté de médecine de Constantine

*Vous avez accordé un intérêt particulier à ce travail. Il m'est
particulièrement agréable de vous remercier pour votre aide précieuse,
votre disponibilité, et vos encouragements.*

Merci d'avoir accepté d'être membre de ce jury.

Veillez trouver ici, l'expression de ma profonde gratitude.

REMERCIEMENTS

A Monsieur

*Le Professeur **BOUKAABACHE Foued***

*Professeur en anesthésie réanimation à l'HMRC et à la faculté de
médecine de Constantine*

*Il m'est particulièrement agréable de vous remercier pour votre aide,
conseils,*

et encouragements.

*Merci pour l'honneur que vous me faite en acceptant d'être membre de
ce jury.*

*Vous m'avez accordé un immense honneur et un grand privilège en
acceptant de siéger parmi mon jury de thèse.*

SOMMAIRE

SOMMAIRE	I
LISTE DES TABLEAUX	XII
LISTE DES FIGURES	XVII
ABRÉVIATIONS	XX
CHAPITRE I : INTRODUCTION ET PROBLÉMATIQUE	XXIII
1.1 CONTEXTE ET JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE	2
1.2 HISTORIQUE	5
CHAPITRE 2 : PHARMACOCINÉTIQUES ET RÔLE DU REIN DANS L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS	8
2.1 RAPPEL PHYSIOLOGIQUE	9
2.1.1. La fonction de filtration glomérulaire	9
2.1.2. Constitution de l'urine primitive	10
2.1.3. Les fonctions tubulaires de réabsorption et de sécrétion	10
2.1.4. Fonctions endocrines	12
2.1.4.1. Vitamine D	12
2.1.4.2. Érythropoïétine (EPO)	12
2.1.4.3. Système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)	12
2.1.4.4. Divers	13
2.2 PHARMACOCINÉTIQUES D'UN MÉDICAMENT	14
2.2.1. Absorption	14
2.2.2. Distribution	15
2.2.3. Métabolisme	16
2.2.4. Élimination	17
2.2.4.1. Filtration glomérulaire	17
2.2.4.2. Sécrétion tubulaire	17
2.2.4.3. Réabsorption tubulaire	17
CHAPITRE 3: IRA TOXIQUE	19
3.1 DÉFINITION DE L'IRA TOXIQUE	20
3.2 CLASSIFICATIONS	20
3.2.1. La classification RIFLE	20
3.2.2. La classification AKIN	21
3.2.3. La classification KDIGO	22
3.3 DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES	22
3.3.1. L'incidence de l'IRA toxique dans le monde	23

3.3.2. L'incidence de l'IRA toxique en Afrique	26
3.3.3. L'incidence de l'IRA toxique en France	29
3.4 LES BIOMARQUEURS DE L'IRA TOXIQUE	30
3.4.1. La Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1)	31
3.4.2. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)	31
3.4.3. N-acétyl-bêta-D-glucosaminidase (NAG).....	31
3.4.4. Isoforme 3 de l'échangeur sodium/hydrogène (NHE3)	31
3.4.5. Cystatine C	32
3.4.6. Test NephroCheck.....	32
3.5 FACTEURS DE RISQUE.....	32
3.5.1. Facteurs de risque innés du patient	33
3.5.2. Facteurs de risque liés aux médicaments	34
CHAPITRE 4: ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE	37
4.1 ATTEINTE PRÉ-RÉNALE (IRA FONCTIONNELLE).....	38
4.1.1. Définition	38
4.1.2. Signes évocateurs	39
4.1.2. Les médicaments impliqués	39
4.1.2.1. Les AINS.....	39
4.1.2.2. Les inhibiteurs de la calcineurine.....	41
4.1.2.3. Inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone	42
4.1.2.3. Stimulateurs de l'ovulation.....	44
4.2 LA NÉCROSE TUBULAIRE AIGUË	45
4.2.1. Définition	45
4.2.2. Signes évocateurs	46
4.2.3. Les médicaments impliqués	46
4.2.3.1. Les aminosides	46
4.2.3.2. La vancomycine	48
4.2.3.3. Les produits de contraste iodés (PCI)	50
4.2.3.4. Les Sels de platine.....	55
4.2.3.5. L'Ifosfamide.....	59
4.2.3.6. Le paracétamol	60
4.2.3.7. L'Amphotéricine B Antifongiques.....	61
4.2.3.8. Le Pemetrexed.....	62

4.2.3.9. Intoxication à la paraphénylène-diamine	64
4.2.3.10. Intoxication par les bisphosphonates.....	64
4.3 LA NÉPHRITE INTERSTITIELLE AIGUË	66
4.3.1. Définition	66
4.3.2. Signes évocateurs	67
4.3.3. Les médicaments impliqués	68
4.3.3.1. Les NIA liés aux bêtalactamines	68
4.3.3.2. Les NIA liés aux AINS	69
4.3.3.3. Les NIA liés aux IPP	69
4.3.3.4. Les NIA liés aux AVK	70
4.4 LES NÉPHROPATHIES OBSTRUCTIVES SECONDAIRES AUX MÉDICAMENTS	70
4.4.1. Définition	70
4.4.2. Signes évocateurs	71
4.4.3. Les médicaments impliqués	71
4.4.3.1. L'aciclovir (antiviral)	71
4.4.3.2. Méthotrexate.....	72
4.4.3.3. Statines	73
4.4.3.4. Bactrim	74
4.5 LES NÉPHROPATHIES VASCULAIRES	75
4.5.1. Définition	75
4.5.2. Signes évocateurs	75
4.5.3. Les médicaments impliqués	76
4.5.3.1. Les Anti-angiogéniques.....	76
4.5.3.2. Gemcitabine	78
4.5.3.3. Mitomycine C.....	79
4.5.3.4. les inhibiteurs de la calcineurine	79
4.6 LES NÉPHROPATHIES GLOMÉRULAIRES.....	80
4.6.1. Définition	80
4.6.2. Signes évocateurs	80
4.6.3. Les médicaments impliqués	81
4.6.3.1. La D-pénicillamine.....	81
4.6.3.2. Les interférons.....	81
4.6.3.3. Autres	82

4.6.3.3.1 AINS.....	82
4.6.3.3.2 Sel d'or.....	82
4.6.3.3.3 Pamidronate.....	83
4.6.3.3.4 Mitomycine C.....	84
CHAPITRE 5 : AUTRES ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE	85
5.1 IRA TOXIQUE AUX COMPLEMENTS ALIMENTAIRES.....	86
5.1.1. Acide aristolochique.....	86
5.1.2. L'Acide ascorbique.....	87
5.1.3. La Créatine.....	87
5.1.4. Les Compléments alimentaires hyperprotéinés.....	87
5.1.5. La réglisse.....	87
5.1.6. Autres compliments alimentaires.....	88
5.2 IRA TOXIQUE AUX METAUX LOURDS.....	88
5.2.1. Le cadmium.....	88
5.2.2. Le Plomb.....	89
5.3 IRA TOXIQUE AUX SOLVANTS ORGANIQUES.....	91
5.3.1. L'éthylène glycol.....	91
5.3.2. Le Toluène.....	91
CHAPITRE 6 : OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	92
6.1 Objectif Principal.....	93
6.2 Objectifs Secondaires.....	93
CHAPITRE 7 : MATÉRIELS ET MÉTHODES	94
7.1 TYPE DE L'ÉTUDE.....	95
7.2 POPULATION DE L'ÉTUDE.....	95
7.2.1. Calcul de la taille de l'échantillon.....	95
7.2.2. Critères d'inclusion.....	95
7.2.3. Critères de non inclusion.....	96
7.3 LIEU D'ÉTUDE.....	96
7.4 PÉRIODE D'ÉTUDE.....	96
7.5 FICHE D'EXPLOITATION DES DONNÉES DE L'ÉTUDE.....	96
7.5.1. Les variables démographiques.....	96
7.5.2. Les variables cliniques et para cliniques.....	96
7.6 TECHNIQUES STATISTIQUE EMPLOYÉES.....	97

7.6.1. Méthodes de statistiques descriptive	97
7.6.2. Analyse univariée	97
7.6.3. Analyse de la survie rénale.....	98
7.7 COLLABORATEURS SCIENTIFIQUES	98
CHAPITRE 8: LES RÉSULTATS	99
8.1 LES CARACTERISTIQUES SOCIO DEMOGRAPHIQUES.....	100
8.1.1. Répartition des patients selon le sexe.....	100
8.1.2. Répartition des patients selon le tranche d'âge	101
8.1.3. Répartition des patients selon l'âge et le sexe.....	102
8.1.4. Répartition des patients selon le lieu de résidence	103
8.1.5. Répartition des patients selon le sexe et le lieu de résidence	103
8.1.6. Répartition des patients selon la profession	104
8.1.7. Répartition des patients selon le sexe et la profession	104
8.1.8. Répartition des malades selon le mode de recrutement	105
8.1.9. Répartition des patients selon le service d'hospitalisation.....	105
8.2 LES VARIABLES CLINIQUES	106
8.2.1. Répartition des patients selon les circonstances de découverte	106
8.2.2. Répartition des malades selon le délai entre le début de la symptomatologie et la découverte de l'IRA toxique	107
8.2.3. Répartition des patients selon les antécédents personnels des patients.....	107
8.2.4. Répartition des patients selon la notion de tabagisme.....	108
8.2.5. Répartition des patients selon l'ancienneté de l'HTA (n= 68).....	108
8.2.6. Répartition des patients selon l'ancienneté du diabète (n= 43).....	109
8.2.7. Répartition des patients selon le type de cancer (n=23).....	110
8.2.8. Répartition des patients selon le type du médicament néphrotoxique	110
8.2.9. Répartition des patients selon le type du médicament néphrotoxique et sexe	111
8.2.10. Répartition des patients selon le type du médicament néphrotoxique et l'âge	112
8.2.11. Répartition des patients selon l'exposition aux médicaments altérant l'autorégulation rénale	113
8.2.11.1. Répartition des patients selon le types ARAII	114
8.2.11.2. Répartition des patients selon les associations fixe ARAII/diurétique ou ARAII/Inhibiteur calcique :	115
8.2.11.3. Répartition des patients selon le type diurétique responsable d'IRA.....	115
8.2.11.4. Répartition des patients selon le types d'AINS.....	115

8.2.12. Répartition des patients selon le type des médicaments altérant l'autorégulation rénale et sexe.....	116
8.2.13. Répartition des patients selon le type des médicaments altérant l'autorégulation rénale et l'âge.....	117
8.2.14. Répartition des patients selon l'exposition aux produits de chimiothérapie.....	117
8.2.15. Répartition des patients selon l'exposition aux produits de chimiothérapie et sexe..	118
8.2.16. Répartition des patients selon l'exposition aux produits de chimiothérapie et l'âge.	119
8.2.17. Répartition des patients selon l'exposition aux produits de contraste	119
8.2.18. Répartition des patients selon l'exposition aux produits de contraste et sexe	119
8.2.19. Répartition des patients selon l'exposition aux produits de contraste et l'âge.....	120
8.2.20. Répartition des patients selon l'exposition aux plusieurs associations des médicaments.....	120
8.2.21. Répartition des patients selon l'exposition à plusieurs associations de médicament et sexe.....	121
8.2.22. Répartition des patients selon l'exposition aux plusieurs associations des médicaments et l'âge.....	121
8.2.23. Répartition des patients selon l'exposition aux antibiotiques	122
8.2.24. Répartition des patients selon l'exposition aux antibiotiques et sexe	122
8.2.25. Répartition des patients selon l'exposition aux antibiotiques et l'âge	122
8.2.26. Répartition des patients selon l'exposition à d'autre médicaments néphrotoxiques..	123
8.2.27. Répartition des patients selon l'exposition à d'autre médicaments néphrotoxiques et sexe.....	123
8.2.28. Répartition des patients selon l'exposition à d'autre médicaments néphrotoxiques et l'âge.....	124
8.2.29. Répartition des patients selon la durée d'exposition médicamenteuse	124
8.2.30. Répartition des patients selon le mode de prise du médicament.....	125
8.2.31. Répartition des patients selon le but de la prise du médicament.....	125
8.2.32. Les principales caractéristiques cliniques de nos patients	126
8.3 LES VARIABLES PARA CLINIQUES DE NOS PATIENTS	127
8.3.1. Répartition des patients selon la valeur de la créatinine	127
8.3.2. Répartition des patients en IRA toxique selon la classification KDIGO	128
8.3.3. Répartition des patients selon le dosage de l'urée sanguine	128
8.3.4. Répartition des patients selon le rapport Urée/créatinine plasmatique	129
8.3.5. Répartition des patients selon l'ionogramme urinaire.....	129
8.3.6. Répartition des patients selon le rapport Na ⁺ /K ⁺ urinaire.....	130

8.3.7. Répartition des patients selon la notion d'anémie.....	130
8.3.8. Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine.....	131
8.3.9. Répartition des patients selon la Kaliémie	131
8.3.10. Répartition des patients selon la Natrémie	131
8.3.11. Répartition des patients selon les autres résultats biologiques.....	132
8.3.11.1. Calcémie.....	132
8.3.11.2. Phosphorémie	132
8.3.11.3. Magnésium	132
8.3.12. L'Etude cyto bactériologique des urines (ECBU).....	133
8.3.13. Protéinurie des 24 heures	134
8.3.14. Répartition des patients selon le résultat de l'échographie rénale	134
8.4 LES PRINCIPAUX MECANISMES ET MEDICAMENTS RESPONSABLES DE L'IRA TOXIQUE	136
8.4.1. Répartitions des patients selon le mécanisme de l'IRA toxique	136
8.4.2. Médicaments impliqués dans la survenue des différents types d'IRA toxique.....	137
8.4.3. Médicaments impliqués dans la survenue des NTA	138
8.4.4. Médicaments impliqués dans la survenue de l'IRA fonctionnelle.....	139
8.4.5. Médicaments impliqués dans la survenue des NIA immuno-allergique.....	139
8.4.6. Médicaments impliqués dans la survenue des néphropathies glomérulaires	140
8.4.7. Médicaments impliqués dans la survenue des néphropathies vasculaire.....	140
8.4.8. Répartitions des patients selon les cas imputés aux AINS.....	140
8.4.9. Répartition des patients selon le résultat de la ponction biopsie du rein.....	141
8.5 LES RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES	142
8.5.1. Répartition des patients selon la prescription thérapeutique	142
8.5.2. Evolution de la fonction rénale après prise en charge.....	143
8.5.3. Répartition des patients selon la valeur de la créatinine sanguine après prise en charge	143
8.5.4. Répartition des patients selon l'urée sanguine après prise en charge	144
8.5.5. Comparaisons de l'évolutions des paramètres de la fonction rénale à l'admission et après prise en charge	145
8.6 COMPLICATIONS ET ÉVOLUTION DE LA FONCTION RÉNALE.....	146
8.6.1. Etat du patient à la date de point	146
8.6.2. Date de découverte du décès	146
8.6.2.1. Caractéristiques des patients décédés.....	147

8.6.2.2. Taux de décès en fonction du type d'insuffisance rénale aiguë.....	147
8.6.3. Evolution à 01 mois.....	148
8.6.3.1. Evolution des paramètres de la fonction rénale à 01 mois.....	148
8.6.3.2. Evolution des autres paramètres biologiques à 01 mois.....	148
8.6.4. Evolution à 03 mois.....	149
8.6.4.1. Evolution des paramètres de la fonction rénale à 03 mois.....	149
8.6.4.2. Evolution des autres paramètres biologiques à 03 mois.....	150
8.6.4.3. Evolution de la taille des reins à 03 mois.....	150
8.6.5. Evolution à 06 mois.....	151
8.6.5.1. Evolution des paramètres de la fonction rénale à 06 mois.....	151
8.6.5.2. Evolution des autres paramètres biologiques à 06 mois.....	152
8.6.5.3. Evolution de la taille des reins à 06 mois.....	152
8.6.4.4. Evolution de la protéinurie à 06 mois.....	153
8.6.6. Comparaisons de l'évolutions des paramètres entre 03 mois et 06 mois.....	153
8.7 ÉTUDE DES FACTEURS DE PROGRESSION POUR L'IRC MÉTHODE DE KAPLAN MEIER.....	154
8.7.1. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction de l'âge.....	154
8.7.2. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction du sexe.....	154
8.7.3. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction des circonstances d'apparition.....	155
8.7.4. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA toxique en fonction de tabagisme.....	156
8.7.5. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA toxique en fonction de l'HTA.....	157
8.7.6. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA toxique en fonction du diabète.....	157
8.7.7. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA toxique en fonction du cancer.....	158
8.7.8. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction la présence d'hypovolémie.....	159
8.7.9. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction de la diurèse.....	160
8.7.10. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction de la durée d'utilisation des médicaments.....	160
8.7.11. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA toxique en fonction des modes d'administration.....	161
8.7.12. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA toxique en fonction de la sévérité de l'IRA.....	162
8.7.13. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction de la notion d'anémie....	163

8.7.14. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA toxique en fonction du mécanisme de l'IRA	164
8.7.15. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA toxique selon le type des médicaments néphrotoxiques	164
8.7.15.1. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA toxique par les médicaments altérant l'autorégulation rénale.....	164
8.7.15.2. Les Produits de chimiothérapie	165
8.7.15.3. Produits de contraste	166
8.7.15.4. Associations des médicaments néphrotoxiques	167
8.7.16. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA toxique selon le type des médicaments néphrotoxiques et comorbidités associées.....	168
8.7.17. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA toxique en fonction de la créatininémie	168
8.7.18. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction de l'urémie	169
8.7.19. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction de la natrémie	170
8.7.20. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction de la Kaliémie	170
8.7.21. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction du rapport Na ⁺ /K ⁺ urinaire	171
8.7.22. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction de protéinurie de 24h.....	172
8.8 ANALYSE MULTIVARIÉE PAR LA RÉGRESSION DE COX	174
CHAPITRE 9: DISCUSSIONS	176
9.1 INCIDENCE DE L'IRA TOXIQUE.....	177
9.2 LES CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES DES PATIENTS	179
9.2.1. Le sex-ratio.....	179
9.2.2. L'Age	180
9.3 LIEU DE RÉSIDENCE DES PATIENTS	180
9.4 LA PROFESSION.....	180
9.5 RÉPARTITION DES PATIENTS SELON LES COMORBIDITÉS PRÉEXISTANTES	181
9.5.1. Hypertension artérielle	181
9.5.2. Diabète	182
9.5.3. Cancer.....	182
9.6 PRÉSENTATION CLINIQUE	182
9.7 RÉPARTITION DES PATIENTS SELON LE SERVICE D'HOSPITALISATION	183

9.8 RÉPARTITION DES PATIENTS SELON LES CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE	183
9.9 RÉPARTITION DES PATIENTS SELON LE MÉCANISME D'IRA	184
9.9.1. La nécrose tubulaire aiguë :	184
9.9.2. Les IRA fonctionnelles.....	184
9.9.3. NIA immuno-allergique	185
9.9.4. Les Néphropathie glomérulaires	185
9.9.5. Les causes vasculaires et obstructives.....	186
9.10 COMPARAISON SELON LES MÉDICAMENTS INCRIMINÉS	186
9.10.1. Les médicaments altérant l'autorégulation rénale.....	188
9.10.2. Associations de plusieurs médicaments	188
9.10.3. Les produits de chimiothérapie	189
9.10.4. Le produit de contraste.....	189
9.10.5. Les antibiotiques	190
9.10.6. Autres type de médicaments	190
9.11 BILAN PARACLINIQUE	191
9.11.1. La créatinine sanguine.....	191
9.11.2. L'urée	191
9.12 MORTALITÉ.....	192
9.13 INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE	193
9.14 FACTEURS PRONOSTIQUES DE L'ÉVOLUTION DE L'IRC	195
9.14.1. L'âge avancé	195
9.14.2. Les comorbidités	196
9.14.3. La diurèse	197
9.14.4. Bilans biologiques	197
9.14.5. Produits de chimiothérapie.....	198
9.14.6. Durée et voie d'utilisation des médicaments.....	198
9.14.7. Facteurs liés au patient et aux médicaments en même temps	199
CHAPITRE10: RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES.....	201
10.1 LA PRÉVENTION	202
10.2 LE DIAGNOSTIC.....	204
10.3 LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE.....	204
CHAPITRE 11: CONCLUSION	206
BIBLIOGRAPHIE.....	210

ANNEXES	225
ANNEXE 1 : MESURES GENERALES VISANT A PREVENIR LA NEPHROTOXICITE INDUITE PAR UN MEDICAMENT	226
ANNEXE 2 : FICHE TECHNIQUE DE RECUEIL DES DONNÉES	227
RÉSUMÉ	231

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1:Classification RIFLE selon Bellomo et al. (44)	21
Tableau 2:Classification AKIN selon Mehta et al (45).....	21
Tableau 3:Classification de l'IRA selon KDIGO (60).....	22
Tableau 4:Causes d'IRA dans différentes unités en Inde (n = 161) (70).....	25
Tableau 5:Principales causes de l'IRA par région en Afrique (75).....	27
Tableau 6:Les causes d'IRA acquis en communauté à Mansoura (n = 199) (78).....	29
Tableau 7:Incidence de la réaction indésirable aux médicaments (étude EMIR) (80).....	30
Tableau 8:Facteurs de risque de néphrotoxicité (11).....	36
Tableau 9 :Facteurs de risque de développement d'effets rénaux secondaires aux AINS (123).....	41
Tableau 10:Comment établir et surveiller un traitement par inhibiteurs du SRAA(11).....	44
Tableau 11:Indices plasmatiques et urinaires de distinction des IRA fonctionnelles	46
Tableau 12:Facteurs de risque de l'IRA liés aux aminosides.....	48
Tableau 13:Définitions des néphropathies induites par les produits de contraste (139).....	51
Tableau 14:Facteurs de risque de NIPC (139).....	53
Tableau 15:stratégies préventives pour les NIPC (139).....	55
Tableau 16:Recommandations 2008 de l'European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group (ESCP SIG) Cancer Care pour la prévention de la toxicité rénale du cisplatine (150).....	57
Tableau 17:Différences de toxicités entre l'oxaliplatine (Arm A) et la cisplatine (Arm B) (153).....	59
Tableau 18:Adaptations posologiques des bisphosphonates IV chez le patient IR (176).....	65
Tableau 19:Médicaments impliqués dans les 24 cas de NIA recensés par les centres de néphrologie de l'ouest de la France (182).....	67
Tableau 20:Signes des néphrites interstitielles aiguës médicamenteuses (183).....	67
Tableau 21: caractéristiques cliniques typiques de certains médicaments responsables de NIA (186).....	68
Tableau 22: Médicaments qui altèrent la clairance du méthotrexate (109).....	73
Tableau 23:Médicaments associés à la rhabdomyolyse de l'hôpital Johns Hopkins (USA) (22).....	74
Tableau 24:principaux produits anti-angiogéniques	76
Tableau 25:Médicament associés à une maladie à LGM et HSF(218).....	80
Tableau 26:Rares cas de néphrotoxicité de certains compléments alimentaires (19).....	88
Tableau 27:Néphrotoxicité des métaux lourds contaminants (19).....	90
Tableau 28:Répartition des cas d'IRA toxique selon le sexe. HMRUC.....	100
Tableau 29:Répartition des cas d'IRA toxique selon la tranche d'âge. HMRUC.....	101
Tableau 30:Répartition des patients selon la moyenne d'âge et le sexe. HMRUC.....	102
Tableau 31:Répartition des patients selon le tranche d'âge et le sexe. HMRUC.....	102
Tableau 32:Répartition des patients selon le sexe et lieu de résidence. HMRUC.....	103
Tableau 33:Répartition des patients selon la profession. HMRUC.....	104
Tableau 34:Répartition des patients selon le sexe et la profession. HMRUC.....	104
Tableau 35:Répartition des cas d'IRA toxique selon le mode de recrutement. HMRUC.....	105
Tableau 36:Répartition des patients selon les circonstances de découverte. HMRUC.....	106
Tableau 37: Répartition des IRA toxique selon le début de symptomatologie. HMRUC.....	107
Tableau 38:Répartition des patients selon la notion de tabagisme. HMRUC.....	108
Tableau 39:Répartition des patients hypertendus selon le sexe. HMRUC.....	108
Tableau 40:Répartition de l'IRA toxique selon l'ancienneté de l'HTA. HMRUC.....	108
Tableau 41:Répartition de l'IRA toxique selon l'ancienneté de l'HTA et le sexe. HMRUC.....	108
Tableau 42:Répartition des patients diabétiques selon le sexe. HMRUC.....	109
Tableau 43:Répartition de l'IRA toxique selon l'ancienneté du diabète. HMRUC.....	109
Tableau 44:Répartition de l'IRA toxique selon l'ancienneté du diabète et le sexe. HMRUC.....	109
Tableau 45: Répartition des patients selon le type de cancer. HMRUC.....	110
Tableau 46: Répartition des patients selon le type du médicament néphrotoxique. HMRUC.....	110

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 47: Répartition des patients selon le type des médicaments néphrotoxiques et le sexe. HMRUC.	111
Tableau 48: Répartition des patients selon le type du médicament néphrotoxique et l'âge. HMRUC.	112
Tableau 49: Répartition des patients selon le type du médicament néphrotoxique et la tranche d'âge. HMRUC.	113
Tableau 50: Répartition des patients selon l'exposition aux médicaments altérant l'autorégulation rénale. HMRUC.	113
Tableau 51: Répartition des patients selon le types ARAII. HMRUC.	114
Tableau 52: Répartition des patients selon l'association fixe ARAII avec diurétique ou Inhibiteur calcique. HMRUC.	115
Tableau 53: Répartition des patients selon le type diurétique. HMRUC.	115
Tableau 54: Répartition des patients selon le types d'AINS. HMRUC.	115
Tableau 55: Répartition des patients selon le type des médicaments altérant l'autorégulation rénale et le sexe. HMRUC.	116
Tableau 56: Répartition des patients selon le type de médicament altérant l'autorégulation rénale et tranche d'âge. HMRUC.	117
Tableau 57: Répartition des patients selon l'exposition aux produits de chimiothérapie. HMRUC.	117
Tableau 58: Répartition des patients selon l'exposition aux produits de chimiothérapie et le sexe. HMRUC.	118
Tableau 59: Répartition des patients selon l'exposition aux produits de chimiothérapie et la tranche d'âge. HMRUC.	119
Tableau 60: Répartition des patients selon l'exposition aux produits de contraste. HMRUC.	119
Tableau 61: Répartition des patients selon l'exposition aux produits de contraste et le sexe. HMRUC.	119
Tableau 62: Répartition des patients selon l'exposition aux produits de contraste et la tranche d'âge. HMRUC.	120
Tableau 63: Répartition des patients selon l'exposition aux plusieurs associations des médicaments. HMRUC.	120
Tableau 64: Répartition des patients selon l'exposition aux plusieurs associations des médicaments et le sexe. HMRUC.	121
Tableau 65: Répartition des patients selon l'exposition aux plusieurs associations des médicaments et la tranche d'âge. HMRUC.	121
Tableau 66: Répartition des patients selon l'exposition aux antibiotiques. HMRUC.	122
Tableau 67: Répartition des patients selon l'exposition aux antibiotiques et le sexe. HMRUC.	122
Tableau 68: Répartition des patients selon l'exposition aux antibiotiques et la tranche d'âge. HMRUC.	122
Tableau 69: Répartition des patients selon l'exposition a d'autre médicaments néphrotoxiques. HMRUC.	123
Tableau 70: Répartition des patients selon l'exposition a d'autre médicaments néphrotoxiques et le sexe. HMRUC.	123
Tableau 71: Répartition des patients selon l'exposition a d'autre médicaments néphrotoxiques et la tranche d'âge. HMRUC.	124
Tableau 72: Répartition des patients selon le but de la prise du médicament. HMRUC.	125
Tableau 73: les principales caractéristiques cliniques des cas d'IRA toxique. HMRUC.	126
Tableau 74: Répartition des cas d'IRA toxique selon la créatinine et le sexe. HMRUC.	127
Tableau 75: Répartition des cas d'IRA toxique selon la classification de KDIGO. HMRUC.	128
Tableau 76: Répartition des cas d'IRA toxique selon l'urée sanguine et le sexe. HMRUC.	128

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 77: Répartition des cas d'IRA toxique selon le taux d'hémoglobine. HMRUC.....	131
Tableau 78: Répartition des cas d'IRA toxique selon la kaliémie. HMRUC.....	131
Tableau 79: Répartition des cas d'IRA toxique selon la natrémie. HMRUC.....	131
Tableau 80: Répartition des cas d'IRA toxique selon la calcémie. HMRUC.	132
Tableau 81: Répartition des cas d'IRA toxique selon la phosphorémie. HMRUC.	132
Tableau 82: Répartition des cas d'IRA toxique selon la Magnésémie. HMRUC.	132
Tableau 83: Répartition des cas d'IRA toxique selon le type de germe retrouvé. HMRUC.....	133
Tableau 84: Répartition des cas d'IRA toxique selon le type de cristaux . HMRUC.	133
Tableau 85: Répartition des cas d'IRA toxique selon la protéinurie. HMRUC.	134
Tableau 86: Répartition des cas d'IRA toxique selon la taille des reins à l'échographie. HMRUC.	134
Tableau 87: Répartition de l'IRA toxique selon les caractéristiques de la taille des reins. HMRUC. .	134
Tableau 88: Répartition des cas d'IRA toxique selon les paramètres l'échographie rénale. HMRUC.	135
Tableau 89: Répartition des cas d'IRA toxique selon l'étiologie. HMRUC.	136
Tableau 90: Répartition des IRA toxique selon le sexe et étiologies. HMRUC.	136
Tableau 91: Répartition des IRA toxique selon les classes d'âge et étiologies des IRA. HMRUC.	137
Tableau 92: Médicaments impliqués dans la survenue des différents types d'IRA toxique. HMRUC.	137
Tableau 93: Médicaments impliqués dans la survenue des NTA. HMRUC.	138
Tableau 94: Médicaments impliqués dans la survenue des IRA fonctionnelle. HMRUC.	139
Tableau 95: Médicaments impliqués dans la survenue des NIA. HMRUC.	139
Tableau 96: Médicaments impliqués dans la survenue des néphropathies glomérulaire. HMRUC.....	140
Tableau 97: Médicaments impliqués dans la survenue des néphropathies vasculaire. HMRUC.....	140
Tableau 98: Evolution de la fonction rénale après prise en charge. HMRUC.	143
Tableau 99: Répartition des cas d'IRA toxique après prise en charge selon la créatinine sanguine et le sexe. HMRUC.	143
Tableau 100: Répartition des cas d'IRA toxique après prise en charge selon l'urée sanguine et le sexe. HMRUC.	144
Tableau 101: Comparaisons de l'évolutions des paramètres de la fonction rénale à l'admission et après prise en charge. HMRUC.	145
Tableau 102: Répartition des cas d'IRA selon leurs états à la date de point. HMRUC.	146
Tableau 103: Répartition des cas d'IRA selon la date de découverte du décès. HMRUC.....	146
Tableau 104: Caractéristiques des patients décédés. HMRUC.	147
Tableau 105: Taux de décès en fonction du type d'IRA toxique. HMRUC.	147
Tableau 106: Evolution des paramètres de la fonction rénale à 01mois. HMRUC.....	148
Tableau 107: Evolution des autres paramètres biologiques à 01mois. HMRUC.	148
Tableau 108: Les différents stade d'IRC à 03 mois. HMRUC.....	149
Tableau 109: Evolution des paramètres de la fonction rénale à 03 mois. HMRUC.....	149
Tableau 110: Evolution des différents paramètres biologiques à 03mois. HMRUC.	150
Tableau 111: Evolution de la taille des reins à 03 mois. HMRUC.	150
Tableau 112: Les différents stade d'IRC à 06 mois. HMRUC.....	151
Tableau 113: Evolution des paramètres de la fonction rénale à 06 mois. HMRUC.....	151
Tableau 114: Evolution des autres paramètres biologiques à 06 mois. HMRUC.	152
Tableau 115: Evolution de la taille des reins à 06 mois. HMRUC.	152
Tableau 116: Evolution de la protéinurie de 24 heures à 06 mois. HMRUC.....	153
Tableau 117: Comparaisons de l'évolutions des paramètres entre 03 mois et 06 mois. HMRUC.....	153
Tableau 118: Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA toxique selon le type des médicaments néphrotoxiques et comorbidités associées. HMRUC.	168
Tableau 119: Résultats de l'analyse univariée de Kaplan-Meier. HMRUC.....	173

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 120:Facteurs pronostiques de survie rénale identifiés dans le modèle final de COX. HMRUC.	175
Tableau 121:Comparaison des résultats selon l'âge et le sex-ratio.	179
Tableau 122:Comparaisons des comorbidités préexistantes.	181
Tableau 123:Comparaison de la présentation clinique dans les différentes séries.	182
Tableau 124:Comparaison selon les mécanismes à l'origine de l'IRA toxique.	184
Tableau 125:Les principaux mécanismes de toxicité glomérulaire ,vasculaire et obstructive.	186
Tableau 126:Comparaison selon les médicaments incriminés.	186
Tableau 127:Comparaison de taux moyen de créatinine selon les séries.	191
Tableau 128:Comparaison de taux moyen de l'urée sanguine selon les séries.	191
Tableau 129:Comparaison des taux de mortalités selon les séries.	192
Tableau 130:Comparaison de l'évolution de la fonction rénale selon les séries.	193
Tableau 131:Mesures générales visant à prévenir la néphrotoxicité induite par un médicament.	226

LISTE DES FIGURES

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Hémodynamique glomérulaire (47).....	10
Figure 2 : Schéma d'un néphron avec le corpuscule de Malpighi et les différentes parties du tubule (48)	11
Figure 3:Notions de filtration, sécrétion, réabsorption et excrétion (48).	12
Figure 4:Physiologie du Système Rénine Angiotensine (47).....	13
Figure 5:Les 4 phases de pharmacocinétiques absorption, distribution, métabolisme et élimination (ADME) (49).....	18
Figure 6:Résultats de la première enquête latino- américaine d'IRA (69).....	24
Figure 7:Étiologie des 157 cas d'IRA de l'enquête Latino-américaine (69).	24
Figure 8: Rapport de région d'Afrique de l'Oby25 sur les causes d'IRA (71).	27
Figure 9:Répartition temporelle des cas de néphropathies médicamenteuses (77).	28
Figure 10:Répartition des effets indésirables médicamenteux suspectés à l'origine des admissions hospitalières selon la classification System Organ Class (SOC) (21).	29
Figure 11:Cellule tubulaire proximale avec différents transporteurs basolatéraux (sang) et transporteurs d'efflux apicaux (lumière tubulaire) (2).	36
Figure 12:Différents rôles de la cyclo-oxygénase 1 et 2 dans les processus physiologiques et pathologiques (123).....	40
Figure 13:Médicaments inhibants le SRAA (47).	43
Figure 14:Physiopathologie des néphropathies induites par les produits de contraste (139).	52
Figure 15:Formule de Calvert (145).....	58
Figure 16:Néphrite interstitielle aiguë immunoallergique au cours d'un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (128).....	66
Figure 17: Biopsie rénale sous anti-VEGF(211)	77
Figure 18:Répartition des cas d'IRA toxique selon le sexe. HMRUC.....	100
Figure 19:Répartition de l'IRA toxique selon la tranche d'âge. HMRUC.	101
Figure 20:Répartitions des patients selon le lieu de résidence. HMRUC.	103
Figure 21:Répartition des cas d'IRA toxique selon le mode de recrutement. HMRUC.	105
Figure 22:Répartition des cas d'IRA toxique selon le service d'hospitalisation. HMRUC.....	105
Figure 23:Répartition des patients selon les circonstances de découverte. HMRUC.....	106
Figure 24:répartition des patients selon les antécédents. HMRUC.	107
Figure 25:Répartition des patients selon le type du médicament néphrotoxique et l'âge. HMRUC... ..	112
Figure 26:Répartition des patients selon la durée d'exposition médicamenteuse. HMRUC.	124
Figure 27:Répartition des patients selon le mode de prise du médicament. HMRUC.	125
Figure 28:Répartition des cas d'IRA toxique selon la créatinine. HMRUC.	127
Figure 29:Répartition des cas d'IRA toxique selon l'urée sanguine. HMRUC.	128
Figure 30:Répartition des cas d'IRA toxique selon le rapport Urée/Créatinine plasmatique. HMRUC.	129
Figure 31:Répartition des cas d'IRA toxique selon l'ionogramme urinaire. HMRUC.....	129
Figure 32:Répartition des cas d'IRA toxique selon le rapport Na ⁺ /K ⁺ urinaire. HMRUC.	130
Figure 33:Répartition des cas d'IRA toxique selon l'anémie. HMRUC.	130
Figure 34:Répartition des cas d'IRA toxique selon le résultat de l'ECBU. HMRUC.	133
Figure 35:Médicaments impliqués dans la survenue des NTA. HMRUC.	138
Figure 36:Répartition des cas d'IRA toxique selon la PBR. HMRUC.	141
Figure 37:Répartition des cas d'IRA toxique selon l'histologie de PBR. HMRUC.	141
Figure 38:Lésion de NIA, infiltration interstitielle suite à la prise d'Augmentin. Labo Anapath. HMRUC.	142
Figure 39:Répartition des patients selon la prescription thérapeutique. HMRUC.	142
Figure 40:Répartition des cas d'IRA toxique après prise en charge selon la créatinine. HMRUC.....	144

LISTE DES FIGURES

Figure 41: Répartition des cas d'IRA toxique après prise en charge selon l'urée sanguine. HMRUC.	145
Figure 42: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction de l'âge. HMRUC.	154
Figure 43: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction du sexe. HMRUC.	155
Figure 44: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction des circonstances de découverte. HMRUC.	156
Figure 45: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction du tabagisme. HMRUC.	156
Figure 46: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction de l'HTA. HMRUC.	157
Figure 47: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction du diabète. HMRUC.	158
Figure 48: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction du cancer. HMRUC.	159
Figure 49: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction de l'hypovolémie. HMRUC.	159
Figure 50: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction de la diurèse. HMRUC.	160
Figure 51: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction de durée d'utilisation des médicaments. HMRUC.	161
Figure 52: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction des modes d'administration. HMRUC.	162
Figure 53: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction de la sévérité d'IRA. HMRUC.	163
Figure 54: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction de notion d'anémie. HMRUC.	163
Figure 55: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction du mécanisme d'IRA. HMRUC.	164
Figure 56: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA par les médicaments altérant l'autorégulation rénale. HMRUC.	165
Figure 57: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA par les Produits de chimiothérapie. HMRUC.	166
Figure 58: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA par les produits de contraste. HMRUC.	166
Figure 59: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA par les associations des médicaments néphrotoxiques. HMRUC.	167
Figure 60: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction de la créatininémie. HMRUC.	169
Figure 61: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction de l'urémie. HMRUC.	169
Figure 62: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction de la natrémie. HMRUC.	170
Figure 63: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction de la kaliémie. HMRUC.	171
Figure 64: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction du rapport Na ⁺ /K ⁺ urinaire. HMRUC.	171
Figure 65: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction de protéinurie de 24h. HMRUC.	172

ABRÉVIATIONS

ADQI : *Acute Dialysis Quality Initiative*
AKI : *Acute Kidney Injury*
AKIN *Acute Kidney Injury Network*
ARA : *Agression rénale aiguë*
ARA II : *Antagoniste du récepteur de l'angiotensine II*
ASC : *Aire Sous la Courbe*
AVK : *Antivitamines K*
CDDP : *Cis-diammino dichloroplatine*
COX-1 : *Cyclo-oxygénase 1*
COX-2 : *Cyclo-oxygénase 2*
CRRT : *Techniques d'épuration extra rénale continue*
CrS : *Créatinine sérique*
DFG : *Débit de filtration glomérulaire*
DPR : *Débit plasmatique rénal*
DSR : *Débit sanguin rénal*
EPO : *Érythropoïétine*
FDA : *Food and Drug Administration*
GEM : *Glomérulonéphrite extramembraneuse*
HR : *Hazard Ratio*
HD : *Hémodialyse*
HGF : *Hepatocyte growth factor*
HMRUC : *Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine*
HTA : *Hypertension artérielle*
ICN : *Inhibiteurs de la calcineurine*
IEC : *Inhibiteur de l'enzyme de conversion*
IGF-BP 7 : *Insulin growth factor-binding protein 7*
IHD : *Hémodialyse intermittente*
IL-18 : *Interleukine-18*
IPP : *Inhibiteurs de la pompe à protons*
IRA : *Insuffisance rénale aiguë*
IRC : *Insuffisance rénale chronique*
IRCT : *Insuffisance rénale chronique terminale*
ISN : *Société internationale de néphrologie*
KDIGO : *Kidney Disease Improving Global Outcomes*
KIM-1 : *Kidney injury molecule-1*
LGM : *Lésions glomérulaire minime*
MAAR : *Médicaments altérants l'autorégulation rénale*
MAT : *Microangiopathie thrombotique*
MDRD : *Modification of Diet in Renal Disease*
MMP : *Métalloprotéinase matricielle*
MRC : *Maladie rénale chronique*
MRP : *Multidrug resistance associated-protein*

MTX : *Méthotrexate*
NAC : *N-acétylcystéine*
NAG : *N-acétyl-bêta-D-glucosaminidase*
NGAL : *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin*
NHE3 : *Isoforme3 de l'échangeur sodium/hydrogène*
NIA : *Néphrite interstitielle aiguë*
NIPC : *Néphropathie induite par les produits de contraste*
NO : *Monoxyde d'azote*
NTA : *Nécrose tubulaire aiguë*
OAT : *Organic anion transporters*
OATP : *Organic anion transporting polypeptides*
OCT : *Organic cation transporters*
OMS : *Organisation Mondiale de la Santé*
PC : *Produits de contraste*
PCI : *Produits de contraste iodés*
PG : *Prostaglandine*
P-gp : *P-glycoprotéine*
PTT : *Purpura thrombotique thrombocytopenique*
RIFLE : *Risk, Injury, Failure, Loss and End stage renal disease*
SHU : *Syndrome hémolytique et urémique*
SRAA : *Système rénine-angiotensine-aldostérone*
TIMP2 : *l'inhibiteur tissulaire de métalloprotéinase -2*
Vd : *Volume de distribution*
VEGF : *Vascular Endothelial Groth Factor*
VEGFR : *Vascular Endothelial Groth Factor Récepteur*

CHAPITRE I :
INTRODUCTION
ET
PROBLÉMATIQUE

CHAPITRE I: INTRODUCTION ET PROBLEMATIQUE

1.1 CONTEXTE ET JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est un problème fréquemment rencontré chez les patients hospitalisés. Son incidence est en constante augmentation. Cela s'explique par le vieillissement de la population, mais également par une plus large utilisation de thérapeutiques et/ou techniques diagnostiques à risque d'atteinte rénale (1).

Les effets indésirables médicamenteux sont une cause majeure de morbidité et d'admission hospitalière. Il est donc essentiel de les reconnaître et d'établir une relation de causalité entre le médicament et l'événement indésirable (2).

Bien que la majorité des patients puisse récupérer leur fonction rénale antérieure, des travaux récents ont établi un lien entre la survenue d'un épisode d'IRA et le risque de développer une maladie rénale chronique (1).

L'IRA survient principalement chez les patients présentant des facteurs de risque sous-jacents. Il est important de noter que tous les compartiments du rein peuvent être affectés et entraîner un ou plusieurs syndromes rénaux cliniques classiques. Ces derniers comprennent les lésions rénales aiguës, diverses tubulopathies, les maladies rénales protéinuriques et les maladies rénales chroniques. Reconnaître les facteurs de risque qui augmentent la vulnérabilité rénale à l'IRA est la première étape pour réduire les complications rénales des médicaments (3).

L'IRA constitue un véritable problème mondial de santé publique (4). Elle est liée d'une part à l'augmentation de son incidence qui s'estime, actuellement, à plus de 13 millions de nouveaux cas chaque année dans le monde, dont environ 11 millions sont observés dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (5, 6); et d'autre part elle représente un facteur important de morbidité, de mortalité et de pertes économiques dans le monde entier (7).

Elle se traduit par une accumulation des déchets organiques normalement éliminés par les reins et par des troubles de l'homéostasie hydrominérale et acido-basique. Elle peut survenir et toucher des reins sains ou correspondre à une poussée aiguë d'une insuffisance rénale chronique (8-10).

L'insuffisance rénale aiguë toxique est définie par l'altération aiguë de la fonction rénale secondaire à l'administration d'un (ou de plusieurs) médicament(s) (11). Son incidence est croissante du fait de l'émergence de nouvelles molécules potentiellement néphrotoxiques, de la multiplication des prescriptions médicamenteuses (12) ainsi que l'automédication.

C'est une situation fréquente mais souvent mal reconnue en pratique clinique. Il s'agit d'un événement grave qui est associé à une morbidité importantes (11, 13).

Du fait de sa riche vascularisation [25 % du débit cardiaque], le rein est un organe particulièrement vulnérable à la toxicité des médicaments présents dans l'organisme (13, 14).

CHAPITRE I: INTRODUCTION ET PROBLEMATIQUE

Plus de 1100 médicaments ont été référenciés comme potentiellement toxiques (15). Cependant, la fréquence de l'atteinte rénale médicamenteuse est difficile à évaluer. Elle est estimée à 16 % dans une étude portant sur des patients hospitalisés, et à 19 % dans une étude portant sur des patients en soins intensifs (16, 17).

Selon l'OMS (2008), 6,5% des admissions dans les centres de soins et des hôpitaux sont dues aux effets secondaires des médicaments (18). En effet, les conséquences sont variées allant des déséquilibres électrolytiques, des fibroses interstitielles aux néphrites interstitielles chroniques, sans compter les cancers des voies urinaires.

En 2013, la néphrotoxicité secondaire à un médicament représentait 15 à 27 % des IRA. Le taux de survie varie de 46 à 74 % selon les facteurs de risque et de comorbidité ainsi qu'à la sévérité de l'atteinte (14). De plus, lorsque le recours à l'épuration extrarénale est nécessaire, il faudrait dans 60 à 70 % des cas 90 jours pour restaurer une fonction rénale suffisante et permettre l'arrêt de la dialyse (10, 13).

L'usage des compléments alimentaires tels que les vitamines, minéraux, oligo-éléments, protéines, acides aminés et les produits de la phytothérapie, est prévalent dans la population générale, afin de renforcer l'état de santé ou traiter des maladies. Pourtant, ils peuvent être néphrotoxiques et peuvent entraîner une insuffisance rénale aiguë ou chronique, parfois irréversible. D'autre part, la toxicité aux métaux lourds, en particulier le plomb et le cadmium, est reconnu depuis longtemps. De plus en plus de données existent également sur les produits chimiques en relation avec les activités normales, y compris les aliments, les produits managers et les activités médicales ou dentaires. Le rein, comme le foie, est considéré comme étant un organe cible de choix de cette toxicité (19).

Les mécanismes de toxicité rénale sont multiples et conduisent soit à une insuffisance rénale aiguë, soit à une insuffisance rénale chronique progressive généralement irréversible, on a (12-14, 20):

- Toxicité tubulaire proximale directe après résorption : Nécrose tubulaire aiguë (21).
- Fonctionnelle par baisse de la filtration glomérulaire.
- Les néphropathies obstructive par précipitation intratubulaires, telles que les cristalluries, les insuffisances rénales aiguës secondaires à des rhabdomyolyses « crush syndrome » médicamenteux (22).
- Néphrite interstitielle aiguë immuno-allergique.
- Glomérulonéphrite aiguë immuno-allergique avec syndrome néphrotique.
- Les néphropathies vasculaires

La plupart des médicaments peuvent entraîner une IRA lorsqu'ils sont absorbés en quantité toxique. Une IRA toxique peut devenir chronique si la prise en charge est tardive (10, 13, 14). Donc l'évolution est imprévisible allant de la récupération de la fonction rénale à l'insuffisance rénale chronique (23).

CHAPITRE I : INTRODUCTION ET PROBLEMATIQUE

On distingue 3 types de facteurs de risque pour développer une toxicité rénale iatrogène. Ces facteurs peuvent tout à fait coexister et accroître ainsi le risque d'atteinte rénale ([10](#), [13](#), [24](#), [25](#)). Il s'agit :

- Des facteurs liés aux patients ; certains peuvent difficilement être évités : âge avancé, sexe féminin, insuffisance rénale préexistante, diabète, ...
- Des facteurs liés au rein.
- Des facteurs liés au médicament lui-même ; certaines interventions sont possibles, comme le choix de la posologie, de la fréquence et de la durée de traitement.

Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement de l'IRA toxique suggèrent que la prophylaxie et le traitement de ces affections passent, bien entendu, par l'éviction des toxiques. Ainsi, il est indispensable ([25-28](#)) :

- D'effectuer un suivi de la fonction rénale avant, pendant et après le traitement.
- De prendre en compte les interactions médicamenteuses et le terrain (insuffisance rénale chronique préalable, cirrhose, sujet âgé...).
- D'adapter impérativement la posologie du traitement selon la fonction rénale est impérative ([12](#)).
- D'assurer une hydratation et arrêter les autres médicaments néphrotoxiques.
- Si nécessaire, éliminer le toxique par hémodialyse ou hémofiltration.

L'IRA Toxique a des conséquences non seulement pendant la phase aiguë, mais aussi à long terme, elle peut évoluer jusqu'à l'insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse ou une transplantation rénale ([7](#), [23](#), [29](#)). La fibrose tubulo-interstielle par réparation incomplète des tubules est l'une des hypothèses physiopathologiques avancées surtout chez le sujet âgé ([25](#)).

L'IRA Toxique est une pathologie méconnue en Algérie. Très peu d'études ont été réalisées chez les patients algériens. Nous vous proposons de l'étudier, et par le biais de ce travail nous essayerons d'apporter des réponses aux questions suivantes :

- C'est quoi une IRA toxique ?
- Comment avoir une meilleure connaissance de l'épidémiologie de l'IRA toxique et de son pronostic ?
- Comment la prendre en charge rapidement afin d'éviter la chronicité ?

Vu la spécificité de la population étudiée qui est ciblée sur les patients adultes de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine, qui ne sont pas susceptibles d'avoir des IRA Toxiques aux métaux lourds, aux solvants, ou aux compléments alimentaires, notre étude ne portera que sur l'IRA Toxique médicamenteuse.

1.2 HISTORIQUE

Les premiers cas rapportés d'insuffisance rénale aiguë datent de la Grèce antique. Le diagnostic reposait alors sur la mise en évidence d'une diminution de la diurèse (1).

Au 8^{ème} siècle av. JC : Une découverte archéologique de Chypre lors de fouilles au temple de Kition: un bronze modèle de rein, avec une inscription dans le cypro-minoïc script (30).

Au 5^{ème} siècle av. JC : Hippocrate, qui a été considéré comme le fondateur de la Néphrologie clinique, disait dans son aphorisme que : « Les bulles apparaissant sur la surface de l'urine indiquent une maladie des reins et une maladie prolongée », il note que les blessures externes provoquent une hémorragie des capillaires et une destruction du parenchyme rénal (31).

Au 1^{er} siècle av. JC : Selon le médecin militaire Dioscorides, qui servit sous l'empereur Néron, l'intoxication médicamenteuse provoque une inflammation rénale (32).

Au 2^{ème} siècle ap. JC : Aretaeus Capadoce se réfère à une inflammation rénale et thrombose. Rupture de capillaires dans les reins, l'inflammation et la thrombose sont également mentionnées par Galien of Pergamos (119-200), ce dernier semble avoir distingué, le premier, l'anurie à vessie vide, de ce que nous appelons rétention urinaire, qui est l'anurie à vessie pleine (32, 33).

Au 17^{ème} siècle : La première expression linguistique retrouvée dans le monde occidental de l'insuffisance rénale se retrouve sous le terme d'*Ischuria* qui signifie à la fois suppression et rétention d'urine (34, 35).

Au 18^{ème} siècle : Giovanni Batista Morgagni (1682-1771), père de l'anatomopathologie, décrit ce qui a été considéré comme la première classification de l'anurie «*Ischuria renalis*» en quatre formes (selon la cause) : de cause vésicale, urétérale, urétrale ou rénale, selon l'endroit où s'arrête la production d'urine (36).

En 1821 : dans sa publication « Observations on ischuria renalis », John Abercrombie (1780-1828) fait une description remarquable du syndrome : « la maladie est caractérisée par une diminution soudaine de l'excrétion d'urine rapidement suivie par sa suspension. On pourrait penser qu'il s'agit d'une rétention, cependant si un sondage est pratiqué la vessie est retrouvée vide. Après plusieurs jours le patient commence à parler de façon incohérente et montre une tendance à la stupeur. La situation évolue vers le coma profond et la mort en quelques jours » (37), qui était historiquement le seul indice diagnostique de l'IRA (38).

En 1827 : Richard Bright (1789-1858) a décrit son éponyme maladie (qui porte son nom) d'albuminurie rénale au stade terminal en 1827, qui fut bientôt suivie de son classement en formes aiguës et chroniques de la maladie de Bright. Au tournant du 20^{ème} siècle, les effets aigus de la maladie Bright « *Acute Bright's disease* » est devenue la classification taxonomique sous laquelle l'IRA était généralement classé et discuté (36).

En 1888 : Francis Delafield (1841-1915) donne une première description histologique de l'altération rénale au cours d'une IRA (34).

CHAPITRE I : INTRODUCTION ET PROBLEMATIQUE

En 1909 : Dans son manuel de médecine, William Osler (1849-1918) mentionne "traumatismes, agents toxiques, efforts et grossesse " comme causes de la maladie aiguë de Bright (39).

En 1941 : Bywaters et Beal redécouvrent et décrivent la maladie chez les victimes des bombardements, en particulier lors du Blitz de Londres en 1941, des complications majeures du Crush syndrome résultant d'une compression prolongée des masses musculaires (34).

En 1948 : Muirhead et al. a décrit dans un article (IRA provenant de transfusions sanguines incompatibles et d'autres causes à savoir des causes néphrotoxiques) les détails cliniques de 28 patients, présentant une oligurie, les causes de l'AKI dans ce rapport sont multiples, tels que : transfusion sanguine inadéquate (64%), irrigation par eau distillée pour résection trans-urétrale de la prostate (14%), hypotension (14%), toxicité du tétrachlorure de carbone (4%), brûlures (4%) (40).

En 1950 : Bull et al. a décrit dans un rapport sur 34 patients présentant une anurie, des causes multiples d'IRA : Hémorragie / ischémie (34%), transfusion sanguine incompatible (29%), après avortement (24%), néphrotoxines ou autre (9%) (41).

En 1950 aussi : Homer Smith a publié suite à une observation astucieuse sur les lésions rénales aiguës : « Il semblerait préférable de décrire les lésions dans les reins tels qu'ils sont observés, plutôt que d'essayer de les classer sous une étiquette commode et souvent trompeuse » (34).

En 1951 : Oliver, dans un très beau travail, décrit les diverses causes de la néphropathie aiguë avec des lésions susceptibles de réversibilité. Il a publié des descriptions morphologiques détaillées des lésions tubulaires de l'AKI chez 54 personnes ayant subi une lésion traumatique ou toxique mortelle (34).

En 1953 : Les causes de l'AKI dans le rapport de Swann et Merrill a inclus un certain nombre de diagnostics inconnus ou peu courants dans les hôpitaux d'aujourd'hui, tels que réactions transfusionnelles (25%), irrigation ou perfusion d'eau distillée (9%) et toxicité du tétrachlorure de carbone (8%), en plus d'entités plus reconnaissables telles que l'hémorragie postopératoire (21%) (42).

En 1979 : Solez et al. ont publié leur rapport sur des échantillons de biopsie rénale de 57 patients avec un diagnostic clinique de nécrose tubulaire aiguë (24 patients avec une NTA oligurique, 26 avec une NTA non oligurique et 7 en phase de récupération de l'NTA), ainsi que 20 témoins avec une histopathologie normale qui ont subi une biopsie pour des raisons autres que AKI (43).

La conception moderne de l'IRA s'est construite au fur et à mesure des progrès réalisés dans la compréhension du rôle des reins dans le maintien de l'homéostasie du milieu intérieur.

En 2004 : le groupe de travail de l'Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI), regroupant des néphrologues et des réanimateurs spécialistes de l'IRA, a établi une définition consensuelle : la classification **RIFLE** (risk, injury, failure, loss et end stage renal disease) (44).

CHAPITRE I: INTRODUCTION ET PROBLEMATIQUE

En 2007 :l'**AKIN** (Acute Kidney Injury Network) reprend les critères de sévérité de la classification RIFLE avec une petite modification pour le stade 1 (RIFLE-R) qui inclut maintenant un modeste changement de la créatinine ($\geq 26.5 \mu\text{mol/l}$) sur une période de 48h (45).

En 2012 : les KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) fusionnent les 2 classifications RIFLE et AKIN pour ne plus donner qu'une seule définition de l'insuffisance rénale aiguë (46).

CHAPITRE 2 :
PHARMACOCINÉTIQUES
ET RÔLE DU REIN DANS
L'ÉLIMINATION DES
MÉDICAMENTS

CHAPITRE 2: PHARMACOCINÉTIQUES ET RÔLE DU REIN DANS L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS

2.1 RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

Les reins normaux assurent plusieurs fonctions à savoir une fonction d'élimination des déchets et d'excrétion des produits de dégradation du métabolisme cellulaire et des substances étrangères ; une fonction de maintien de la composition du milieu intérieur, donc de maintien de l'homéostasie de l'eau et des électrolytes ; une fonction endocrine avec les synthèses de la rénine, de l'érythropoïétine et du calcitriol.

2.1.1. La fonction de filtration glomérulaire

Le débit sanguin rénal représente 20 à 25% du débit cardiaque, et correspond en quasi-totalité à celui des glomérules. Le pourcentage du débit plasmatique rénal (DPR) qui est filtré (fraction de filtration = DFG/DPR) est de l'ordre de 20%. Le Débit de Filtration Glomérulaire est donc d'environ 180 l/j ou 120 ml/min.

Les deux déterminants physiques de la filtration glomérulaire sont la perméabilité de la barrière glomérulaire et la force motrice de pression de part et d'autre de la barrière, suivant la relation (Loi de Starling) (47).

$$DFG = K_f \times P_{uf}$$

- K_f , coefficient de filtration, produit du coefficient de perméabilité de la barrière de filtration et de la surface de filtration;
- P_{uf} , pression d'ultrafiltration (P_{uf}): $P_{uf} = \Delta P - \Delta \pi = (P_{CG} - P_U) - (\pi_{CG} - \pi_U)$ [somme algébrique des gradients de pression hydrostatiques (P) et oncotiques (π) entre le capillaire glomérulaire (CG) et le compartiment tubulaire (U)].
- La concentration de protéines dans le fluide tubulaire est habituellement minime et la pression oncotique résultante virtuellement nulle; la pression hydrostatique intratubulaire est sensiblement constante. En situation normale, la PUF dépend essentiellement de la pression hydrostatique intraglomérulaire, réglée par le jeu des résistances artériolaires pré- et post-glomérulaires (Figure. 1).

La barrière de filtration glomérulaire est constituée de 3 couches :

- La cellule endothéliale (côté « sang ») fenêtrée ;
- La membrane basale glomérulaire constituée de substances amorphes collagènes de type 4, de protéoglycane, de laminine, de podocalixine, et de petites quantités de collagène de type 3 et de type 5, de fibronectine et d'entactine ;
- Des prolongements cytoplasmiques (pédicelles) des podocytes, cellules d'origine épithéliale qui reposent sur la membrane basale glomérulaire

L'autorégulation rénale maintient constant le débit sanguin rénal et la filtration glomérulaire lors de variations de la pression artérielle systoliques de 80 à 200 mmHg ; En revanche, lorsque la pression artérielle systolique est inférieure à 80 mmHg, une diminution du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire survient.

CHAPITRE 2: PHARMACOCINÉTIQUES ET RÔLE DU REIN DANS L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS

Cette autorégulation répond à deux mécanismes, le tonus myogénique (phénomène physique de contraction artériolaire afférente en réponse à l'augmentation de pression) et la balance tubulo glomérulaire (Phénomène biologique conduisant à la contraction de l'artériole afférente lorsque le débit de sodium –Na- dans le tubule augmente).

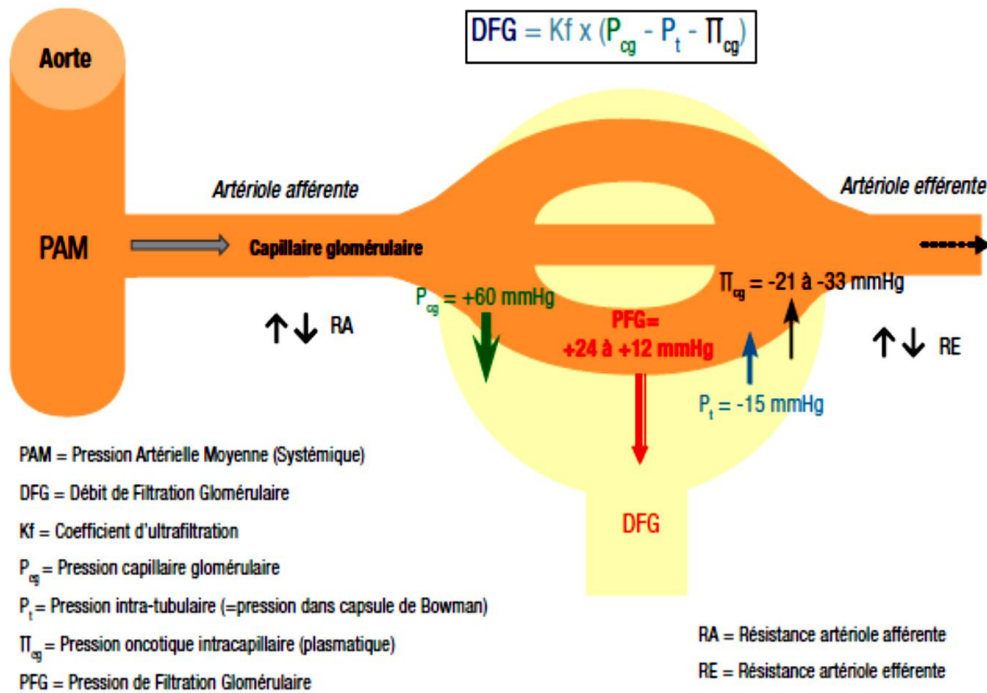


Figure 1 : Hémodynamique glomérulaire (47)

2.1.2. Constitution de l'urine primitive

La première étape de l'élaboration de l'urine est la formation de l'ultrafiltrat glomérulaire (ou urine primitive) par la diffusion de l'eau et des constituants du plasma à travers la barrière de filtration glomérulaire, séparant le plasma dans le capillaire glomérulaire de la chambre urinaire.

La filtration des substances dissoutes dépend de leur taille et de leur charge (une molécule diffusant d'autant mieux qu'elle est chargée positivement et qu'elle est de petite taille), et des gradients de pression en présence (47).

2.1.3. Les fonctions tubulaires de réabsorption et de sécrétion

Le tubule fait suite au corpuscule de Malpighi et comporte différentes parties qui ne jouent pas le même rôle dans la transformation de la pré-urine glomérulaire en urine définitive.

On distingue la partie contournée proximale, l'anse de Henlé, la partie contournée distale et le canal collecteur de Bellini qui aboutit à la papille rénale (Figure. 2).

CHAPITRE 2: PHARMACOCINÉTIQUES ET RÔLE DU REIN DANS L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS

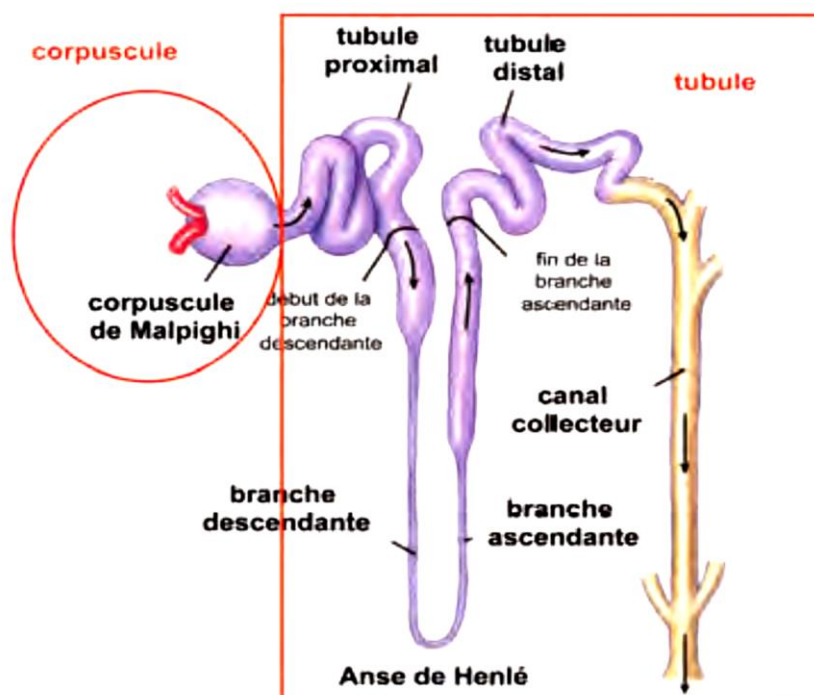


Figure 2 : Schéma d'un néphron avec le corpuscule de Malpighi et les différentes parties du tubule (48)

Quand on compare la composition de l'ultrafiltrat glomérulaire et celle de l'urine définitive, on constate qu'il existe des différences importantes, variables d'une substance à l'autre. On peut facilement calculer la charge filtrée par le glomérule pour chaque substance présente dans l'ultrafiltrat.

C'est la quantité de substance filtrée par unité de temps (ou débit massique), qui est égale à la concentration plasmatique de la substance multipliée par le DFG. Il faut évidemment, le cas échéant, tenir compte de la liaison de certaines substances aux protéines, en particulier à l'albumine. Dans ce cas, seule la fraction libre (non liée) de la substance est filtrée librement au niveau du glomérule.

Ainsi, l'urine définitive est formée très progressivement en cheminant dans le tubule après réabsorption et sécrétion de différentes substances dans les différentes parties du tubule.

La réabsorption tubulaire correspond au passage d'un soluté de l'urine dans le sang, la sécrétion correspondant au passage inverse d'un soluté du sang dans l'urine.

L'excrétion correspond à l'élimination d'un soluté dans les urines, c'est donc la résultante de la filtration, moins la réabsorption et plus la sécrétion (Figure. 3) (48).

CHAPITRE 2: PHARMACOCINÉTIQUES ET RÔLE DU REIN DANS L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS

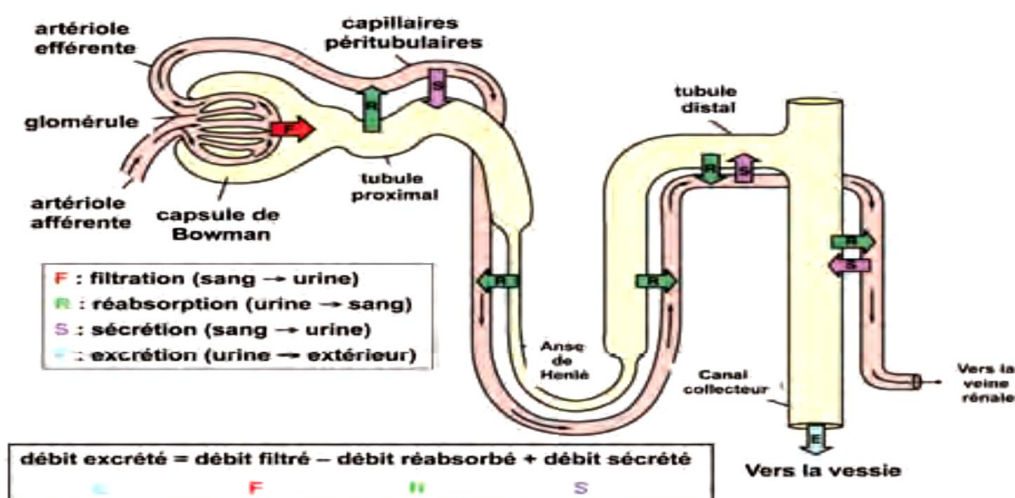


Figure 3:Notions de filtration, sécrétion, réabsorption et excrétion (48).

2.1.4. Fonctions endocrines

De nombreuses substances à activité biologique sont synthétisées dans le rein et exercent un effet systémique endocrine ou le contrôle paracrine de fonctions de transport, d'activités métaboliques, ou de la croissance des cellules rénales (47).

2.1.4.1. Vitamine D

La forme active de la vitamine D [1,25 (OH) 2- vitamine D3] est produite dans les cellules tubulaires proximales, à partir de son précurseur hépatique, la 25 (OH) vitamine D3, sous l'effet de l'hydroxylase. L'activité de cette enzyme est augmentée par la PTH. La forme active de la vitamine D augmente l'absorption digestive et rénale de calcium, et l'absorption intestinale de phosphate.

2.1.4.2. Érythropoïétine (EPO)

C'est une glycoprotéine produite par des cellules interstitielles péri-tubulaires fibroblastiques en réponse aux variations de la pression partielle tissulaire en O₂. L'EPO produite en réponse à l'hypoxie cellulaire, stimule la production des globules rouges par la moelle osseuse.

2.1.4.3. Système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

La rénine, sécrétée au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire, en réponse aux variations de la volémie, active, par protéolyse l'angiotensinogène circulant d'origine hépatique ; l'enzyme de conversion transforme l'angiotensine I libérée en angiotensine II (Figure. 4). Ce dernier exerce des effets vasoconstricteurs puissants (via son récepteur AT1) et stimule la sécrétion surrénalienne d'aldostérone favorisant la rétention de Na.

CHAPITRE 2: PHARMACOCINÉTIQUES ET RÔLE DU REIN DANS L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS

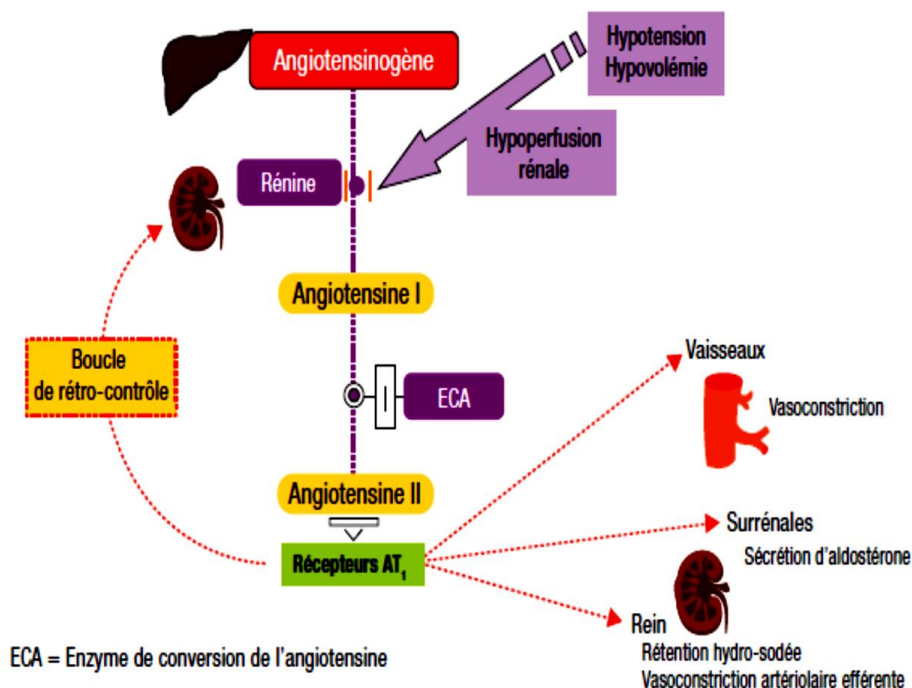


Figure 4: Physiologie du Système Rénine Angiotensine (47)

2.1.4.4. Divers

L'endothéline : c'est un peptide produit dans le rein par les cellules endothéliales, les cellules mésangiales et tubulaires ; c'est le plus puissant peptide vasoconstricteur connu.

Prostaglandines PG : le principal effet des PG est de moduler l'action de certaines hormones sur l'hémodynamique rénale ou les transports tubulaires. Les PG sont surtout produites par les cellules du canal collecteur médullaire et les cellules interstitielles, et à un moindre degré dans le cortex par les cellules mésangiales et artériolaires glomérulaires. Certaines sont : vasodilatatrices et hypotensives (prostacycline) ; d'autres ont un effet vasoconstricteur (thromboxane).

Des facteurs de croissance (Epidermal growth factor, HGF, IGF-1) : sont produits dans le rein ; ils interviennent dans la croissance des cellules tubulaires.

Système kinine kallibréine rénal : les kinines sont vasodilatatrices et augmentent le débit sanguin rénal mais diminuent les résistances rénales et ne modifient pas la filtration glomérulaire. Les effets des kinines sont potentialisés par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion qui empêchent leur dégradation.

CHAPITRE 2: PHARMACOCINÉTIQUES ET RÔLE DU REIN DANS L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS

2.2 PHARMACOCINÉTIQUES D'UN MÉDICAMENT

La pharmacocinétique est l'étude du devenir d'un médicament dans l'organisme. Elle se compose de 4 phases dites « ADME » : Absorption, Distribution, Métabolisme et Élimination (Figure. 5) (49).

L'insuffisance rénale altère non seulement la phase d'élimination du fait de la réduction de filtration glomérulaire, mais également les autres phases que sont l'absorption, la distribution et le métabolisme.

2.2.1. Absorption

L'absorption orale d'un médicament est une étape clé dans sa pharmacocinétique, car elle influence directement sa biodisponibilité. La fraction absorbée correspond à la fraction de la dose administrée ayant atteint la circulation systémique. La physiologie du tractus gastro-intestinal, le métabolisme présystémique et le transport actif sont des déterminants majeurs de la fraction absorbée du médicament.

Après l'administration orale, les médicaments peuvent diffuser passivement ou être transportés de manière active par des transporteurs d'influx (organic anion transporting polypeptides [OATP], par exemple) dans les entérocytes. Une fois à l'intérieur des entérocytes, les médicaments peuvent être biotransformés par les enzymes intestinales du cytochrome P450 (CYP), particulièrement le CYP3A. Le composé parent ou le métabolite est ensuite (50):

- Sécrété de nouveau dans la lumière intestinale par l'intermédiaire de transporteurs actifs (principalement la P-glycoprotéine [P-gp] et la multidrug resistance associated-protein 2 [MRP2]), ou ;
- Dirigé dans la veine porte par diffusion ou par transport actif via MRP1 ou MRP3.

La circulation portale mène alors le médicament au foie, ou ce dernier peut à nouveau diffuser ou être transporté de manière active (via les OATP) dans les hépatocytes, puis être biotransformé par les CYP ou les enzymes de phase II du métabolisme. La molécule mère ou le métabolite sont ensuite excrétés dans la bile par le biais de transporteurs actifs (P-gp, MRP), les rendant ainsi disponibles pour la réabsorption intestinale, ou retournés à la circulation systémique par diffusion ou par les transporteurs MRP. Ceci représente le métabolisme de premier passage des médicaments et le cycle entéro-hépatique (50).

L'absorption est influencée par (51):

- Les caractéristiques du médicament :
 - ✓ Physico-chimiques : pKa (la forme non ionisée d'un médicament est absorbée plus facilement)
 - ✓ Hydro/lipo solubilité
 - ✓ Taille et morphologie de la molécule

CHAPITRE 2: PHARMACOCINÉTIQUES ET RÔLE DU REIN DANS L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS

- ✓ La forme galénique (sirop, comprimé, gélule...) qui détermine la vitesse de dissolution du médicament...
- Les caractéristiques liées à l'individu :
 - ✓ Le pH digestif
 - ✓ La vitesse de vidange gastrique et la mobilité intestinale
 - ✓ L'alimentation : repas riche en graisses...
 - ✓ La prise associée de médicament (pansements digestifs, modificateurs de vidange gastrique)
 - ✓ L'âge

Ainsi l'absorption, et en particulier l'absorption orale, des médicaments peuvent être modifiée chez le patient insuffisant rénal. Il existe de nombreuses variations physiopathologiques qui peuvent conduire à une augmentation de la fraction de médicament inchangée qui atteint la circulation systémique chez les patients insuffisants rénaux par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale (49).

2.2.2. Distribution

Le volume de distribution (Vd) d'un médicament est aussi très important pour déterminer la dose qui doit être administrée. Il permet de préciser la capacité d'un médicament à pénétrer dans les différents organes (50).

Facteurs modifiant la distribution :

- Volumes liquidiens de l'organisme
 - Age (nourrisson...)
 - Déshydratation
- Rapport masse maigre/tissu adipeux
 - Obésité
 - Age
- Hémodynamique
 - Etat de choc
 - Insuffisance cardiaque chronique
- Modifications des protéines plasmatiques
 1. *Diminution de la concentration d'albumine*
 - Grossesse
 - Syndrome néphrotique
 - Dénutrition
 - Grands brûlés
 - Cirrhose
 2. *Diminution Alpha1 glycoprotéine acide*
 - Grossesse
 - Contraceptifs oraux
 - Age : nouveau-né

CHAPITRE 2: PHARMACOCINÉTIQUES ET RÔLE DU REIN DANS L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS

- Cirrhose
- 3. *Augmentation de la concentration Alpha1 glycoprotéine acide*
 - Etats inflammatoires
 - Affections rhumatologiques
 - Etats infectieux sévères

Le Vd dépend de la liaison du médicament aux protéines tissulaires et de la liaison aux protéines plasmatiques. C'est toutefois seulement la fraction libre d'un médicament qui peut passer à travers des membranes cellulaires et produire l'effet recherché. Aussi, seule la fraction libre peut être extraite du sang par le foie et/ou les reins et biotransformée et/ou excrétée dans l'urine ou la bile.

Un changement physiopathologique qui entrainerait une augmentation ou une réduction de la fraction libre pourrait causer des effets indésirables ou une perte d'efficacité, surtout pour des médicaments à faible indice thérapeutique (50).

2.2.3. Métabolisme

Métabolisme ou biotransformation c'est la transformation par une réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs autres composés actifs ou inactifs au plan pharmacologique.

Le foie est le lieu principal mais non exclusif de la biotransformation des médicaments du fait du flux sanguin très important et de la présence de nombreuses enzymes impliquées dans la transformation des médicaments (cytochrome P450).

L'élimination hépatique d'un médicament peut se diviser en trois étapes :

- Tout d'abord, le médicament doit être importé dans les hépatocytes par diffusion passive ou par transport actif par des transporteurs d'influx tels que OATP ;
- Le médicament peut ensuite être biotransformé par les enzymes de phase I et de phase II hépatiques ;
 - ✓ Phase I : Oxydation (CYP), réduction, hydrolyse
 - ✓ Phase II : Glucuro, sulfoconjugaion (interviennent souvent après la phase I, donnant des composés hydrosolubles éliminés par la bile ou l'urine)
- Finalement, le médicament, biotransformé ou non, peut être rejeté dans la bile par des transporteurs d'efflux tels que la P-glycoprotéine ou les MRP. Les médicaments biotransformés peuvent également être retournés dans la circulation systémique et éliminés par les reins (50).

Chez certains patients insuffisants rénaux, des modifications majeures du métabolisme peuvent se produire du fait du ralentissement de certaines réactions enzymatiques hépatiques. Les médicaments à métabolisme strictement hépatique peuvent donc avoir une pharmacocinétique modifiée chez le patient insuffisant rénal (52).

CHAPITRE 2: PHARMACOCINÉTIQUES ET RÔLE DU REIN DANS L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS

2.2.4. Élimination

Il est important de définir 2 termes de base de la pharmacocinétique : l'élimination et l'excrétion.

L'élimination consiste en la disparition d'une substance du compartiment central. L'excrétion désigne, quant à elle, la « sortie » de la substance à l'extérieur de l'organisme.

Ainsi, un médicament peut être éliminé par un métabolisme hépatique et ses métabolites excrétés par le rein (49).

L'excrétion rénale est soumise à trois mécanismes distincts : la filtration glomérulaire, la sécrétion tubulaire et la réabsorption tubulaire (53)

2.2.4.1. Filtration glomérulaire

La filtration glomérulaire dépend de la fixation protéique des médicaments : en effet, seule la fraction libre du médicament est filtrée si son poids moléculaire est inférieur à 68 000 kDa. Les médicaments filtrés sont présents dans la lumière tubulaire où ils se concentrent du fait de la réabsorption de l'eau. Les médicaments non filtrés se concentrent dans les artères efférentes et péri tubulaires (54).

2.2.4.2. Sécrétion tubulaire

La sécrétion tubulaire s'effectue de l'artériole péri-tubulaire vers la lumière urinaire. Elle n'est pas limitée par la fixation protéique et peut être compétitive entre deux substances. Elle fonctionne contre un gradient de concentration, c'est un phénomène actif nécessitant des transporteurs et de l'énergie (54).

On distingue essentiellement trois types de transporteurs tubulaires rénaux : les transporteurs des anions organiques (*organic anion transporters* [OAT]), les transporteurs des cations organiques (*organic cation transporters* [OCT]) et les transporteurs qui s'apparentent à la glycoprotéine P (49).

2.2.4.3. Réabsorption tubulaire

La réabsorption tubulaire s'effectue de la lumière tubulaire vers l'artériole péri-tubulaire. Elle peut être active (nécessitant transporteurs et énergie) ou passive (elle concerne le plus souvent les substances liposolubles).

Ainsi, tous les facteurs susceptibles d'élever la concentration intrarénale de substances toxiques (variations de débit sanguin, déshydratation, néphropathie, etc....) favorisent la survenue d'une insuffisance rénale médicamenteuse.

En cas d'insuffisance rénale, ces trois mécanismes d'excrétion de différentes substances, dont les médicaments peuvent être plus ou moins altérés, en fonction de la nature de l'atteinte rénale (49).

CHAPITRE 2: PHARMACOCINÉTIQUES ET RÔLE DU REIN DANS L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS

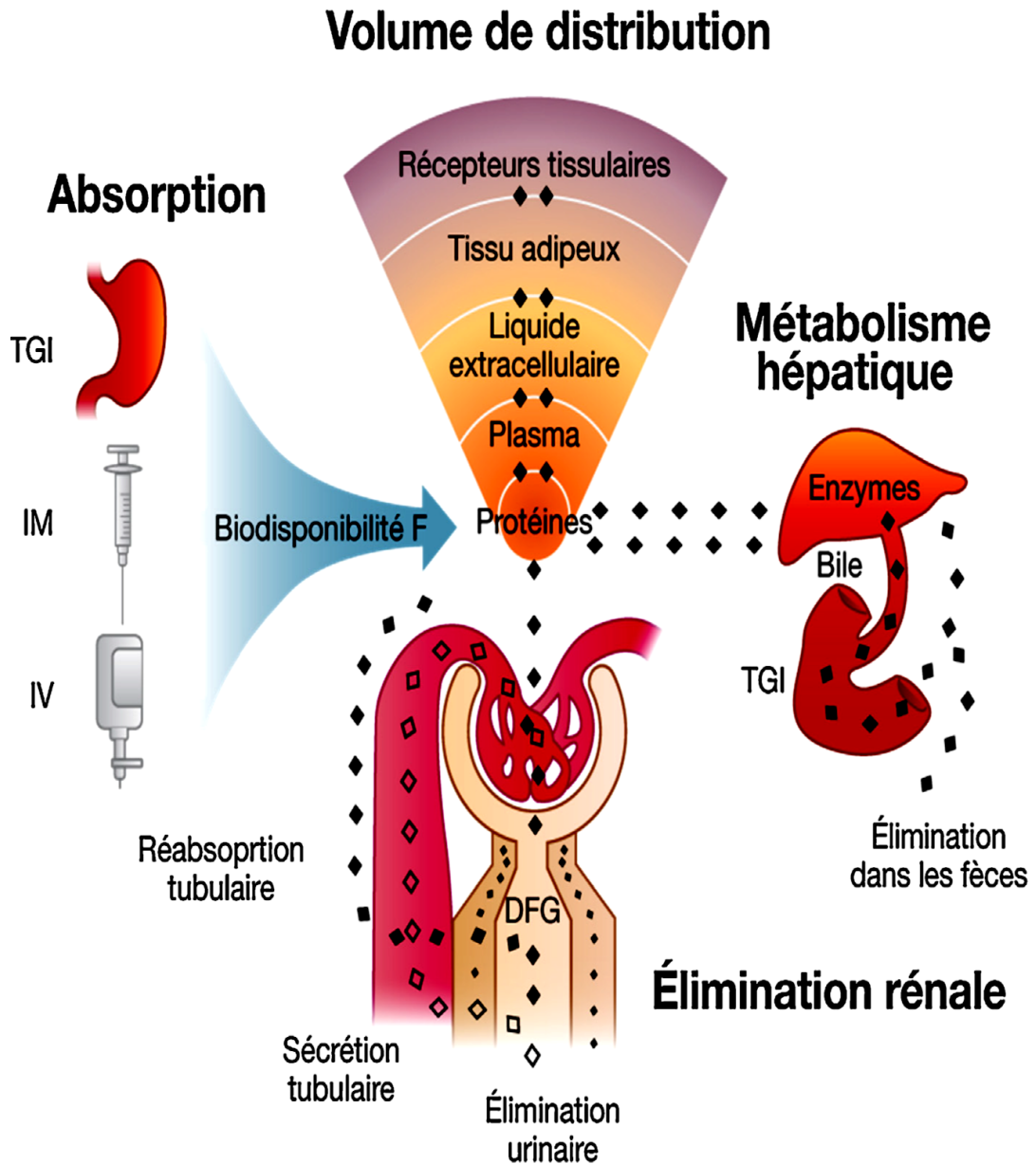


Figure 5: Les 4 phases de pharmacocinétiques absorption, distribution, métabolisme et élimination (ADME) (49).

CHAPITRE 3:

IRA TOXIQUE

3.1 DÉFINITION DE L'IRA TOXIQUE

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est définie par un déclin rapide de la fonction des néphrons, se développant en quelques heures à quelques jours, responsable de perturbations hydro électrolytiques et acido-basiques plus ou moins marquées avec perte consécutive de l'homéostasie (28).

Une lésion rénale d'origine médicamenteuse est un terme général désignant une lésion rénale, ou lésion rénale exacerbée par les médicaments administrés pour le diagnostic et le traitement (55).

La néphrotoxicité d'un médicament peut se présenter sous plusieurs formes cliniques. La plus classique est l'IRA, définie par l'altération aiguë de la fonction rénale secondaire à l'administration d'un (ou de plusieurs) médicament(s) (11).

La plupart des études ont défini la néphrotoxicité comme : une augmentation de 5 mg/l ou 50% de la créatinine sérique (CrS) sur une période de 24 à 72 h et un minimum de 24 à 48 h d'exposition au médicament (56).

Actuellement, il n'y a pas de définition standard de la maladie rénale induite par les médicaments et l'incidence de la néphrotoxicité varie en fonction de la définition utilisée et du médicament causal.

Les médicaments les plus incriminés et qui causent une néphrotoxicité sont : les antibiotiques, les médicaments anti-rejet, les agents antiviraux, les agents anti-inflammatoires non stéroïdiens, les agents antiulcéreux et la chimiothérapie (56).

Le dysfonctionnement rénal secondaire à l'administration d'un médicament est une situation fréquente dans la pratique clinique (20).

Le paramètre caractérisant la faillite de la fonction rénale peut être le dosage plasmatique de la créatinine, la mesure de la clairance de la créatinine, l'appréciation de la filtration glomérulaire ou d'autres méthodes plus sophistiquées (11).

3.2 CLASSIFICATIONS

Il existe 03 classifications de l'IRA et qui sont valables aussi pour la classification de l'IRA toxique.

3.2.1. La classification RIFLE

La classification de RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss and End stage renal disease) proposée par le groupe de consensus ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) en 2004.

Cette classification dite « RIFLE » est un acronyme pour trois niveaux de sévérité progressifs (Risk-Injury-Failure) et deux critères de durée de la perte de la fonction rénale (Loss-End stage kidney disease) (Tableau 1). Cette classification propose des critères séparés pour la créatinine sérique et la diurèse. Le critère qui conduit à la classification la plus péjorative doit être pris en compte pour la stratification (57, 58).

Tableau 1: Classification RIFLE selon Bellomo et al. (44)

Classification	Critères DFG	Critère diurèse
Risk (Risque)	Majoration créatinine x1,5 Ou réduction DFG>25 %	Diurèse<0,5 ml/kg par heure pendant 6h
Injury (Lésion)	Majoration créatinine x2 Ou réduction DFG>50 %	Diurèse<0,5 ml/kg par heure pendant 12 h
Failure (IRA)	Majoration créatinine x3 Ou réduction DFG>75 % Ou créatinine>4mg/dl	Diurèse<0,3 ml/kg par heure x24 h Ou anurie x12 h Oligurie
Loss (IRC)	IRA persistante Perte complète de la FR >4 semaines	
End-stage renal disease	IRC terminale stade V avec dialyse	

3.2.2. La classification AKIN

Le groupe AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) en 2007 a proposé d'affiner la classification RIFLE en y apportant quelques modifications mineures.

Cette classification fournit une définition de l'IRA. Celle-ci se définit (46, 58):

- Soit par une augmentation de la créatininémie (≥ 3 mg/l ou $26,5$ μ mol/l) en valeur absolue ou ≥ 50 % en pourcentage ou $\geq 1,5$ fois le taux de base,
- Soit par une oligurie ($\leq 0,5$ ml/kg/h pendant plus de 6 heures).

Elle classe l'IRA en trois stades (Tableau 2) et a permis simplement d'augmenter la sensibilité de la définition de l'IRA pour les formes modérées, mais à ce jour, aucune différence en termes de mortalité ou de recours à l'épuration extrarénale n'a été démontrée selon que l'on utilise l'une ou l'autre définition.

Tableau 2: Classification AKIN selon Mehta et al (45).

Classification	Créatinine sérique	Diurèse
Stade 1	↑ Créatinine 150 % à 200 % Ou ↑ Créatinine $\geq 0,3$ mg/dl	Diurèse < 0,5 ml/kg par heure sur 6 h
Stade 2	↑ Créatinine ≥ 200 % à 300 %	Diurèse < 0,5 ml/kg par heure sur 12 h
Stade 3	↑ Créatinine ≥ 300 % Ou ↑ Créatinine ≥ 4 mg/dl (avec $\uparrow 0,5$ mg/dl) Ou épuration extra rénale	Diurèse < 0,3 ml/kg par heure sur 24 h Ou anurie depuis 12h

3.2.3. La classification KDIGO

La classification KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) représente une synthèse optimisée des deux classifications préexistantes combinées (RIFLE et AKIN), élaborées par des groupes internationaux d'experts composés de néphrologues et de réanimateurs afin de caractériser la gravité d'une IRA (Tableau 3) (46, 59).

Elle définit l'IRA par la présence d'au moins 1 des 3 critères diagnostiques suivants (stade 1) (55) :

- Une augmentation de la créatininémie supérieure à 0,3 mg/dl ou 26,5 µmol/l dans les 48 heures ;
- Une augmentation de la créatininémie d'au moins 1,5 par rapport aux valeurs de références dans les 7 derniers jours ;
- Une diurèse inférieure à 0,5 ml/kg/h pendant 6 heures.

Tableau 3: Classification de l'IRA selon KDIGO (60).

Stade	↑ de créatinine sérique	Débit urinaire (DU)
Stade 1	≥ 3 mg/l (26,5 µmol/l) de créatinine dans 48 h Ou créatinine de base × 1,5–1,9 dans les 7 jours	DU < 0,5 ml/kg/h pendant 6 heures
Stade 2	↑ de la créatinine × 2–2,9 dans les 7 jours	DU < 0,5 ml/kg/h pendant 12 heures
Stade 3	Créatinine × 3 ou ≥ 40 mg/l (354 µmol/l) dans les 7 jours Ou nécessite d'épuration extra-rénale Ou un patient de moins de 18 ans	< 0,3 ml/kg/h pendant 24h Ou anurie > 12 h

3.3 DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

La maladie rénale est de plus en plus reconnue comme un problème de santé important dans la population (61). L'IRA est un problème de santé mondial courant qui touche les patients morbides, entraînant environ 1,4 million de décès par an.

La Société internationale de néphrologie (ISN) a proposé l'objectif d'éliminer les décès évitables d'IRA d'ici 2025. La mise en œuvre de ce programme reste loin d'être réalisable, non seulement en raison du manque de ressources pour le diagnostic et le traitement, mais aussi à cause du peu de données disponibles sur l'épidémiologie et l'IRA, en particulier dans les pays en développement (29).

L'incidence démographique des IRA moins sévères et des IRA traités par épuration extrarénale sont environ 2 000 à 3 000 et 200 à 300 par million d'habitants par an, respectivement (62).

On estime qu'actuellement plus de 13 millions de cas d'IRA surviennent chaque année dans le monde, environ 11 millions sont observés dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Dans les pays à revenu élevé, l'IRA survient surtout chez les patients hospitalisés, représentant une complication dans 7 à 18 % des séjours hospitaliers (6). Les taux de mortalité associés à l'IRA étaient de 23,9% chez les adultes (7, 63).

Une étude cohorte rétrospective faite par ZENG portant sur 31 970 hospitalisations dans un centre médical universitaire en 2010 visait à caractériser l'épidémiologie de l'IRA selon la définition consensuelle (KDIGO), l'incidence d'IRA chez les personnes hospitalisées était la plus élevée (18,3%) comparée aux autres définitions (64).

L'incidence de l'IRA a augmenté au cours des dernières décennies avec le vieillissement des populations (23). Par exemple, Hsu et ses collègues ont démontré que l'incidence de l'IRA qui ne nécessite pas d'hémodialyse était environ 45 fois plus élevée chez les patients âgés de plus de 80 ans par rapport aux patients de moins de 50 ans dans un établissement américain, La NTA (néphrotoxique ou ischémique) est la plus commune avec une incidence allant de 25 à 87% en fonction de la population étudiée ; associée souvent à l'utilisation de médicaments néphrotoxiques, tels que les antibiotiques, en particulier les aminosides, les immunosuppresseurs (inhibiteurs de la calcineurine) et médicaments anticancéreux (cisplatine et autres), agents de contraste iodés (65).

L'incidence de l'IRA toxique est en augmentation du fait de l'émergence de nouvelles molécules potentiellement néphrotoxiques et de la multiplication des prescriptions médicamenteuses (12); Ainsi que la consommation de certains médicaments sans prescription médicale.

3.3.1. L'incidence de l'IRA toxique dans le monde

L'IRA toxique représenterait 20 % des étiologies des IRA, est classiquement considérée comme de meilleur pronostic que les IRA des autres origines (12, 13, 56). 15 à 27 % des IRA intra-hospitalières sont dues à des agents néphrotoxiques (17, 66-68).

Le premier sondage d'IRA en Amérique latine a été réalisé en 1997. Toute les Sociétés nationale de néphrologie de l'Amérique latine qui étaient membres de la Société américaine de néphrologie et d'hypertension (SLANH) ont été invitées à participer à l'étude. Un questionnaire prédéfini, facile à répondre a été envoyé aux enquêteurs intéressés. Seuls les patients atteints d'une IRA sous traitement ont été inclus pour améliorer l'inscription des patients. Néanmoins, seulement 5 pays ont répondu au questionnaire, un total de 157 patients a été inclus dans l'étude selon le (Figure. 6 -7) (69).

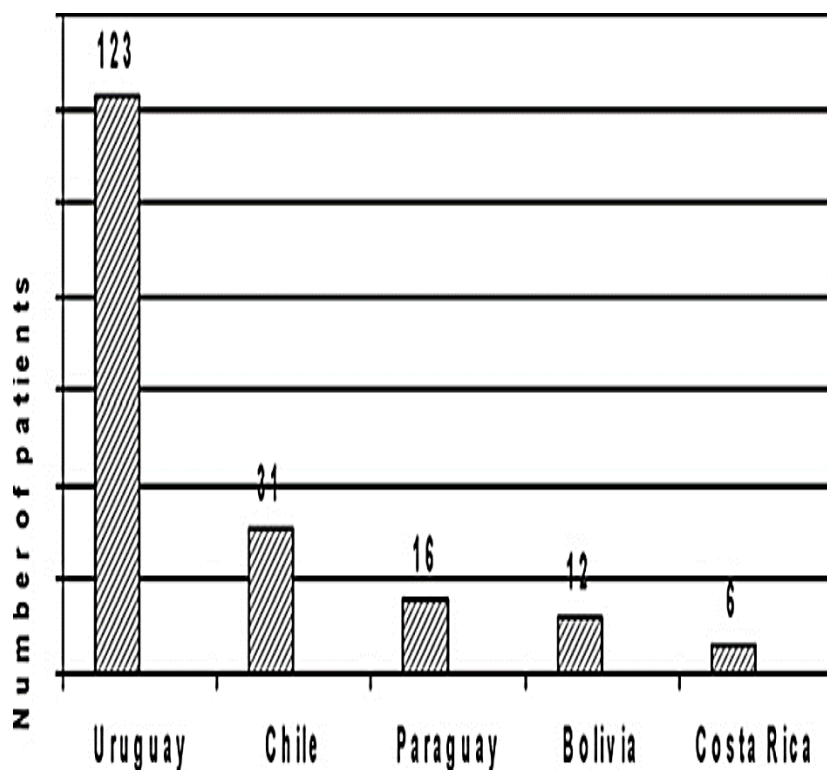


Figure 6: Résultats de la première enquête latino- américaine d'IRA (69).

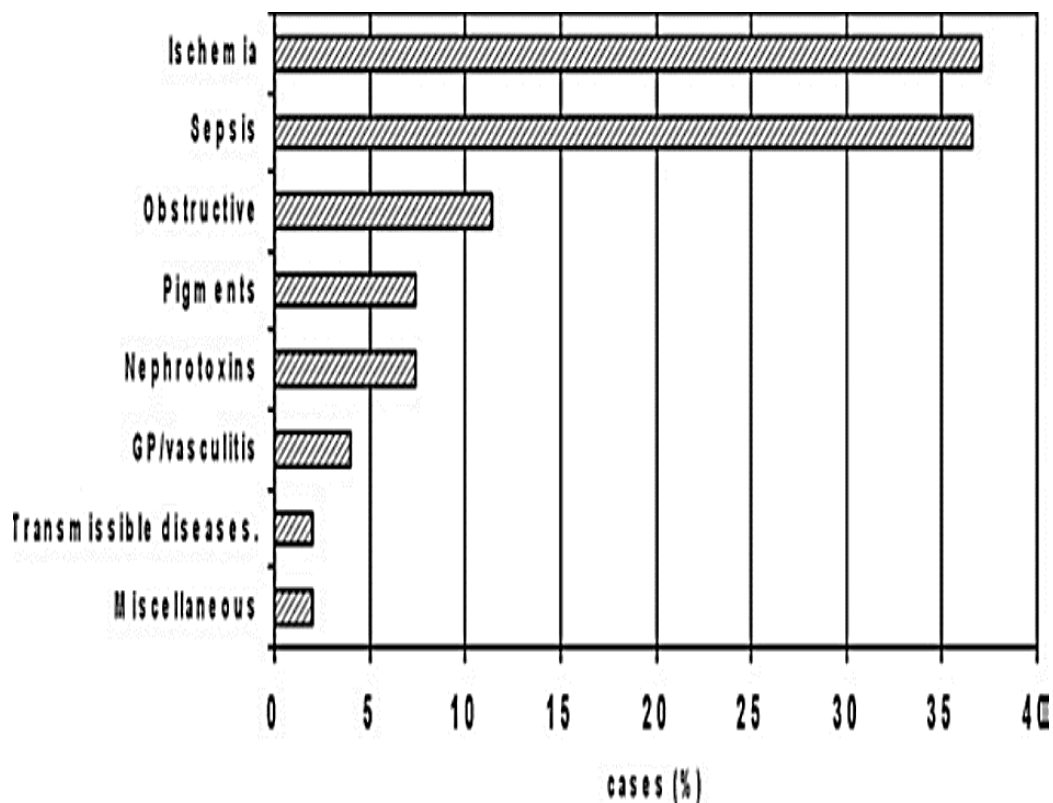


Figure 7: Étiologie des 157 cas d'IRA de l'enquête Latino-américaine (69).

CHAPITRE 3: IRA TOXIQUE

Dans une étude réalisée de mai à décembre 2002 en Norvège chez 808 patients hospitalisés dans des services de médecine interne et de rhumatologie, 25 % d'entre eux présentaient une insuffisance rénale modérée à terminale. Tous ces patients (sauf 6) prenaient au moins deux médicaments potentiellement dangereux pour le rein ou administrés à des posologies inadaptées à leur fonction rénale (61).

Une étude a été réalisée entre décembre 2009 et avril 2011 en Inde pour comparer les caractéristiques épidémiologiques, les profils cliniques et les résultats de patients hospitalisés pour IRA dans trois unités (les services de médecine, de chirurgie et de soins intensifs). Tous les patients adultes (> 18 ans) des deux sexes, qui ont développé une IRA basée sur les critères RIFLE (utilisant la créatinine sérique), 48 h après l'hospitalisation, ont été inclus dans l'étude. Les IRA pendant la grossesse ont été exclues. Il y a eu respectivement 9413, 10532 et 1504 admissions dans les services de médecine, de chirurgie et de soins intensifs. L'incidence de l'IRA dans ces unités était de 0,54% (n = 51), 0,72% (n = 76) et 2,2% (n = 34). L'étiologie la plus commune de l'IRA dans l'unité médicale était induite par les médicaments (39,2%) selon le (Tableau 4) (70).

Tableau 4: Causes d'IRA dans différentes unités en Inde (n = 161) (70).

Causes	Medical	Surgical	ICU
Sepsis	10 (19.6)	26 (34)	12 (35.2)
Volume loss	9 (17.8)	7 (9.2)	5 (14.7)
Drugs	20 (39.2)	25 (32.8)	8 (23.5)
Hypotension	4 (7.8)	2 (2.6)	4 (11.7)
Volume loss + sepsis	4 (7.8)	2 (2.6)	3 (8.8)
Sepsis + drugs	2 (3.9)	11 (14.3)	2 (5.8)
Sepsis + drugs + hypotension	2 (3.9)	3 (3.9)	0
Total	51 (100)	76 (100)	34 (100)

Une étude multinationale transversale faite entre le 29 septembre et le 7 décembre 2014 dans le cadre de l'Ob25, par la Société internationale de néphrologie, sur les lésions rénales, vise à prévenir tous les décès évitables dues aux lésions rénales aiguës dans le monde entier en 2025. Les données ont été recueillies auprès de 4018 patients, 2337 (58%) d'entre eux ont développé une IRA. 322 médecins de 289 centres situés dans 72 pays ont collecté des données prospectives sur des patients pédiatriques et adultes présentant une IRA confirmée, les causes toxiques représentent la 5^{ème} cause retrouvée dans 24% (71).

Les principales formes de néphrotoxicité sont une néphrite interstitielle et des modifications hémodynamiques (14, 20).

Il s'agit d'un événement grave (11, 13), associé à une morbidité (nécessité de dialyse aiguë dans 20 à 60 % des cas, persistance d'une IRC résiduelle dans 15% des cas) et une mortalité importantes surtout si elle survient avec d'autres défaillances viscérales (multiplication du risque de décès par 5,5) (12).

Les médicaments les plus souvent en cause sont les aminosides et les AINS (14, 72).

Les néphropathies médicamenteuses constituent ainsi un domaine important de la néphrologie. En pratique clinique, devant une insuffisance rénale, qu'elle soit aiguë ou chronique, une origine médicamenteuse doit être systématiquement évoquée. Les néphrologues, et d'une manière plus générale tous les médecins ayant en charge des patients présentant une insuffisance rénale, sont ainsi souvent confrontés à la recherche d'une potentielle néphrotoxicité iatrogène dans leur pratique quotidienne (73).

Dans tous les cas, la survenue d'un épisode d'IRA prolonge l'hospitalisation, car le délai moyen de récupération de la fonction rénale est compris entre 10 et 21 jours (11).

Par ordre alphabétique, les médicaments pour lesquels des cas de néphrotoxicité ont été rapportés en 2005 sont : l'acide valproïque , l'adalimumab, l'alemtuzumab associé à la fludarabine , l'alendronate , l'allopurinol , le Bacille de Calmette-Guérin (BCG) , le bupropion , le cidofovir, la cimétidine , le citalopram , la ciprofloxacine, le célécoxib , la colistine , l'ésoméprazole , l'etanercept , la fosphénytoïne, la fludarabine associée à l'alemtuzumab , la gemcitabine, l'imatinib , l'infliximab, l'interféron alfa , l'interféron bêta , l'interleukine-2 , le lévétiracétam , le mannitol, le méthotrexate , la mésalazine , la moxifloxacine, l'oxaliplatine , le rabéprazole , la rosuvastatine , le rofécoxib , la simvastatine , le sirolimus , la sulfadiazine , le sulpiride , le ténofovir, la toltérodine , la vancomycine et le zolédronate (74).

3.3.2. L'incidence de l'IRA toxique en Afrique

Il n'y a pas de fiables statistiques sur l'incidence de l'IRA toxique en Afrique. Sur la base de publications régionales sporadiques, l'incidence a été estimée à 150 par million de population. En plus des maladies infectieuses; les causes toxiques jouent un rôle étiologique majeur dans l'IRA (Tableau5) (75).

Tableau 5: Principales causes de l'IRA par région en Afrique (75).

Pays	Causes de l'AKI
<i>Afrique du Nord</i>	
Algérie	Toxiques, traumatisme / chirurgie, urologique
Egypte	Chirurgical, toxiques, obstructives
Maroc	Hémodynamique, septicémie, obstructive
<i>Afrique de l'Ouest</i>	
Cameroun	Paludisme, obstétrique, toxiques
Côte d'Ivoire	Paludisme, VIH, toxiques
Nigeria	Sepsis, obstétrique, toxiques
Sénégal	Obstétrique, paludisme, toxiques à base de plantes
République Démocratique du Congo	Infections (en particulier le paludisme), hypovolémie, toxiques
<i>Afrique de l'Est</i>	
Kenya	Infection obstétrique, chirurgicale
Burundi	Paludisme, déshydratation (VIH, diarrhée)
Rwanda	Infections, traumatismes, toxiques
Ethiopie	Paludisme, chirurgical, glomérulonéphrite aiguë
Érythrée	Infection
Soudan	Infection, toxiques
<i>Afrique du sud</i>	
Afrique du Sud	Infections (y compris le VIH), toxiques, grossesse
Mozambique	Paludisme, déshydratation, VIH
Zimbabwe	Pré rénal (VIH), paludisme, obstétrique
Zambie	Paludisme obstétrique
Malawi	Maladies diarrhéiques, paludisme, septicémie

La dernière étude Oby25 de la Société internationale de néphrologie, le Rapport de région d'Afrique retrouve une incidence de 16,1% d'IRA hospitalière et 83,9% communautaire, la fréquence de cause toxique est de 18,5 % (Figure 8) (71).

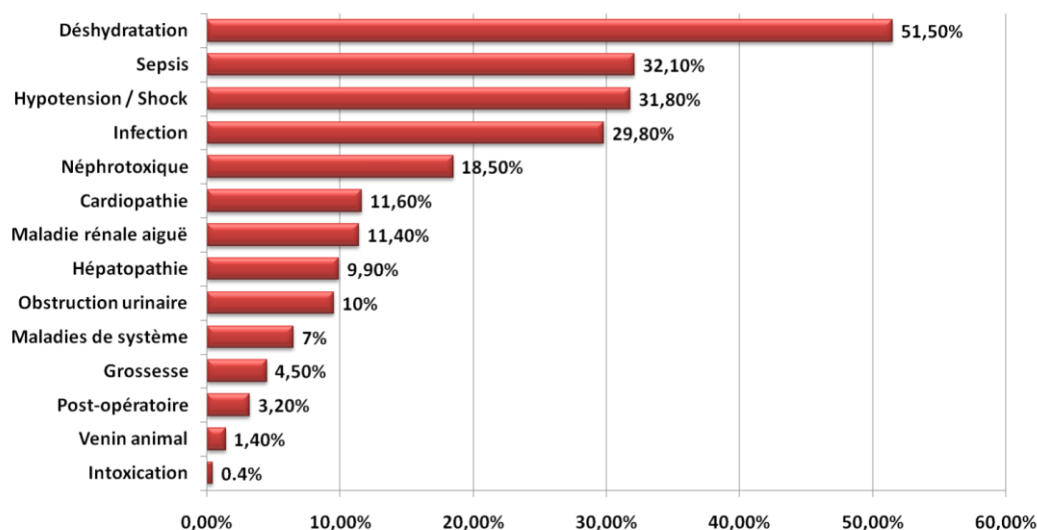


Figure 8: Rapport de région d'Afrique de l'Oby25 sur les causes d'IRA (71).

Une étude a été menée à l'hôpital universitaire de Soba, Khartoum, Soudan. Étaient inclus dans cette étude les patients hémodialysés entre le 1er janvier 2013 et 31 décembre 2014, sur 520 patients ayant reçu des séances d'hémodialyse, 71 patients (14%) avaient une IRA (âge $40,6 \pm 17,3$ ans, 56,5 % étaient des hommes), la cause toxique est retrouvée chez 11 patients (15,49 %) dont l'intoxication par la teinture des cheveux et les morsures de serpent étaient les causes chez 9 patients (12,7 %) sans différence de sexe, et chez 2 patients (2,8%) la cause était la chimiothérapie (76).

Une étude transversale rétrospective réalisée en 2015 dans les services de réanimation polyvalente, de l'unité d'hémodialyse et de Médecine du CHUY (Cameroun), a inclus 240 patients consultés et hospitalisés dans ces services sur une période de six ans (1er Janvier 2009 au 31 Décembre 2014), Le nombre de malades augmentait au fil des années avec une progression temporelle annuelle moyenne d'environ 13,75%. En 2014, ils ont enregistré le plus grand nombre de cas représentant 57% de tous les patients recensés (Figure. 9). La moitié des malades 22 (50%) utilisaient régulièrement les décoctions traditionnelles. Elles étaient suivies de la gentamicine 5 (11,4%), du Paracétamol 4 (9,1%) et du Ceftriazone 3 (6,8%). La pharmacopée traditionnelle 22 (50%) suivie des anti-inflammatoires non stéroïdiens 17 (38,6%) et des antibiotiques 10 (22,7%) étaient respectivement les groupes de drogues les plus utilisées (77).

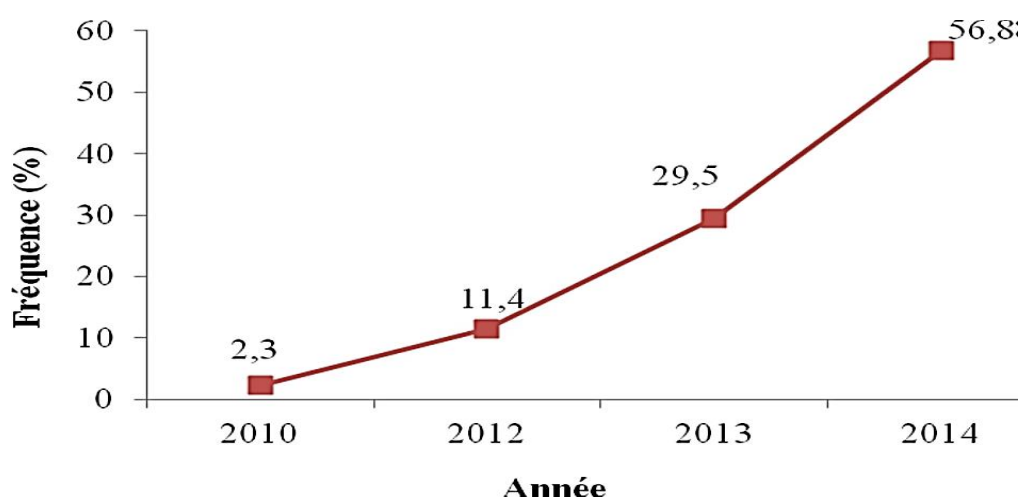


Figure 9: Répartition temporelle des cas de néphropathies médicamenteuses (77).

Une étude observationnelle prospective monocentrique chez les patients admis aux hôpitaux universitaires de Mansoura sur une période d'un an de Janvier à décembre 2016. Les patients ont été diagnostiqués comme IRA ou IRA sur IRC selon les critères de créatinine de KDIGO 2013. Ils ont évalué 199 patients (96 hommes et 103 femmes, âgés de 18 à 88 ans). La déshydratation était le facteur de précipitation le plus commun pour l'IRA (68,8%). L'IRA toxiques est constatée dans 41,7% des cas dominé par les AINS (25,6%) et IEC (16,1%) (Tableau 6) (78).

Tableau 6: Les causes d'IRA acquis en communauté à Mansoura (n = 199) (78).

Facteurs contributifs et précipitants	Nombre (%)
Déshydratation	137 (68,8)
Infection	83 (41,7)
AINS	51 (25,6)
État septique	35 (17,6)
IEC	32 (16,1)
GNA	20 (10,1)
Obstruction	12 (06)

3.3.3. L'incidence de l'IRA toxique en France

Il existe peu de données sur ce sujet. Dans les années 1980 du siècle dernier, une étude multicentrique nationale avait été faite par Kleinknecht et al. sur les néphropathies médicamenteuses, a permis de recueillir 398 cas, ce qui représente 18,6 % de tous les cas d'IRA. Un mécanisme immuno-allergique représentait, la troisième cause derrière les nécroses tubulaires aiguës et les IRA fonctionnelles (79).

Une étude rétrospective sur une période de 2 ans (2011–2012) dans le service de post-urgences médicales du centre hospitalier de Toulouse 10,3 % de patients hospitalisés liées aux effets indésirables médicamenteux sont des IRA toxique (Figure. 10) (21).

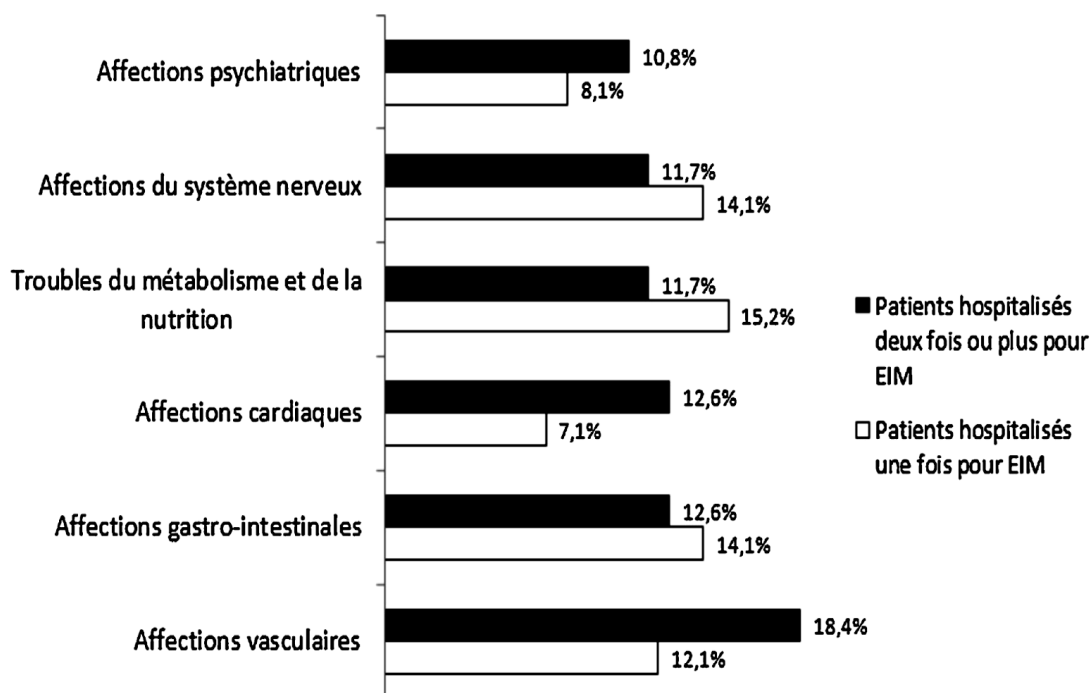


Figure 10: Répartition des effets indésirables médicamenteux suspectés à l'origine des admissions hospitalières selon la classification System Organ Class (SOC) (21).

L'étude prospective **EMIR** (*EMIR, Effets indésirables des Médicaments: Incidence et Risque*) : menée en 2007 par le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) de Bordeaux sur un échantillon représentatif des services de spécialités médicales. Selon les résultats de cette

étude, l'incidence d'événements iatrogènes était de 4,91 % chez les 65 ans et plus et de 5,50 % chez les plus de 75 ans (Tableau 7) (80).

Tableau 7: Incidence de la réaction indésirable aux médicaments (étude EMIR) (80).

	Number of hospitalizations	Number of ADR-related hospitalizations	Incidence, % (95% CI)
Age (years)			
≤15	518	7	1.4 (0.5–2.8)
16 to ≤64	1003	33	3.3 (2.4–4.2)
≥65	1161	57	4.9 (3.8–6.0)
≥75	764	42	5.5 (4.1–6.6)
Unknown	10	–	
Total	2692	97	3.6 (2.8–4.4)

Par ailleurs, l'iatrogénie serait responsable de plus de 20 % des hospitalisations chez les octogénaires. Les modifications pharmacodynamiques et pharmacocinétiques rénales exposent la personne âgée à un risque accru d'IRA. Les AINS, les IEC/ARA2, les diurétiques et les produits de contraste iodés sont les molécules les plus incriminées (25).

3.4 LES BIOMARQUEURS DE L'IRA TOXIQUE

C'est parce qu'il existe un décalage temporel entre l'apparition des premières lésions rénales et l'augmentation de la créatinine que la recherche de biomarqueurs spécifiques de l'IRA est nécessaire, permettant de guider la thérapeutique et d'orienter vers un diagnostic précoce (25). Par conséquent, ils peuvent avoir un intérêt diagnostique et/ou pronostique (81).

Il y a vingt ans, un groupe d'étude a défini un biomarqueur comme "une caractéristique qui est objectivement mesurée et évaluée comme un indicateur d'un processus biologique normal, processus pathogène ou réponse pharmacologique à une intervention thérapeutique" (82).

Par ailleurs, des biomarqueurs d'atteinte rénale iatrogène ont été identifiés et sont en cours de validation (2, 11).

La recherche de biomarqueurs de l'IRA a commencé il y a plus de 15 ans et a été avancée en 2006 par la Food and Drug Administration des États-Unis (FDA), puis en 2008 (83).

Ces biomarqueurs permettront de réaliser une détection plus précoce de l'atteinte rénale et procureront des informations sur le site néphronique touché et le mécanisme intrinsèque de cette toxicité (14, 26), mais actuellement, aucun biomarqueur des lésions rénales n'est inclus dans la classification de l'IRA, mais des propositions ont été faites pour les inclure comme marqueurs diagnostiques indépendants (8).

Malgré l'utilité théorique de ces biomarqueurs, les données actuelles concernant leur utilité clinique restent préliminaires (84).

Il se peut que les avantages ne se voient pas immédiatement, mais se reflètent dans la réduction à long terme de l'IRC et des risques inhérents associés au développement de maladie rénale chronique (81).

3.4.1. La Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1)

La KIM-1 est une protéine transmembranaire synthétisée dans le tube contourné proximal après une IRA d'origine toxique ou ischémique chez l'animal (85). Elle peut être retrouvée dans les urines 12 heures après une agression tubulaire, et semble persister jusqu'à réparation de l'épithélium tubulaire. Il est donc un potentiel marqueur précoce de l'agression rénale. De plus, KIM-1 pourrait permettre la distinction entre une IR avec lésions organiques et IR transitoire. Un système de mesure semi-quantitative par bandelette urinaire a été développé (84).

3.4.2. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)

NGAL est une molécule appartenant à la super-famille des lipocalines. Ses deux principales fonctions sont une action bactériostatique grâce à sa capacité à fixer le fer, et une action sur la différenciation des cellules épithéliales. L'expression de NGAL est détectée au sein des cellules tubulaires proximales puis excrétée dans les urines dans les trois heures suivant l'agression ischémique, et ce pendant environ 24 heures (84). C'est une des protéines produites le plus précocement. Dans une étude récente sur une population de réanimation pédiatrique, le dosage de NGAL urinaire était prédictif de la survenue d'une IRA 48 heures avant l'augmentation de créatininémie (85).

Elle peut être dosée par des méthodes immuno-chimiques en phase hétérogène ou homogène dans le sang total, le sérum ou les urines (86).

En conclusion, NGAL est un biomarqueur de type mixte, permettant d'établir le diagnostic (positif et étiologique) et le pronostic de l'IRA dont l'avenir semble prometteur (85).

3.4.3. N-acétyl-bêta-D-glucosaminidase (NAG)

La NAG n'a d'intérêt actuellement qu'en association avec KIM-1 et NGAL et permet d'obtenir chez les patients de chirurgie cardiaque un diagnostic d'IRA précoce (trois heures après l'intervention) (85).

3.4.4. Isoforme 3 de l'échangeur sodium/hydrogène (NHE3)

Le NHE3 est une enzyme responsable de la réabsorption d'une proportion importante du sodium filtré. Il est localisé sur la portion apicale des cellules tubulaires proximales et de la branche ascendante de l'anse de Henlé. Le NHE3 est indétectable dans les urines des sujets

sains, mais le devient en cas d'IRA. Les variations des taux urinaires de NHE3 seraient proportionnelles à la sévérité de l'IRA. La performance réelle de ce test reste à évaluer (87).

3.4.5. Cystatine C

La Cys-C ou Cystatine 3 est une protéine de 13 kDa produite à un rythme relativement constant par toutes les cellules nucléées. Elle est filtrée librement par les glomérules puis réabsorbée et catabolisée mais non sécrétée par les tubules. Pratiquement absente de l'urine en condition normale, sa concentration urinaire augmente d'environ 200 fois en cas de dysfonction tubulaire et constitue par conséquent un bon facteur prédictif de l'insuffisance rénale (88).

La Cystatine C plasmatique pourrait permettre de détecter une baisse du DFG 24 à 48 heures avant la créatininémie.

Le dosage de la Cystatine C se fait par immuno-turbidimétrie ou immuno néphélométrie ; les interférences sont rares, sauf avec des fortes teneurs en facteur rhumatoïde (86).

La dialyse et l'hémodiafiltration éliminent la Cystatine C (89).

3.4.6. Test NephroCheck

Le « Néphrocheck », qui est un test de détection d'une association de deux marqueurs de stress, l'inhibiteur tissulaire de métalloprotéinase -2 (TIMP2) et l'insulin growthfactor-binding protein 7 (IGF-BP 7), permet de stratifier le risque de développer l'IRA sévère dans les 12 à 24 heures (90). Il mesure les niveaux urinaires de TIMP-2 et d'IGFBP7, impliqués dans l'arrêt du cycle cellulaire G1(83).

TIMP-2 et IGFBP7 sont des protéines d'arrêt du cycle cellulaire exprimées dans des cellules tubulaires rénales pendant des périodes de stress cellulaire ou de blessure.

Leur régulation chez les patients atteints d'IRA a été proposé pour refléter leurs fonctions inhibitrices de la croissance, car l'arrêt du cycle cellulaire G 1 est une conséquence connue de l'IRA (91).

Malgré les progrès considérables qui ont été réalisés dans la compréhension des bases physiopathologiques des maladies rénales, l'approche diagnostique de celles-ci n'a pas bénéficié des mêmes avancées et reste limitée à des marqueurs biologiques plasmatiques et urinaires dont la sensibilité et la spécificité diagnostique sont faibles (92).

3.5 FACTEURS DE RISQUE

Le rôle des facteurs de risque dans la détermination d'une atteinte rénale médicamenteuse est essentiel. La toxicité rénale des médicaments ne s'exprime en effet que dans des circonstances bien particulières faisant intervenir un ou plusieurs facteurs simultanément. Les trois principaux sont : le médicament responsable en lui-même, le patient et sa comorbidité et une interaction médicamenteuse.

3.5.1. Facteurs de risque innés du patient

Un certain nombre de caractéristiques du patient prédisposent à la néphrotoxicité médicamenteuse (2), Les trois principaux sont : le médicament responsable en lui-même, le patient et sa comorbidité et une interaction médicamenteuse (Tableau 8) :

3.5.1.1. Age avancé et sexe féminin

L'âge avancé et le sexe féminin, associés à une réduction de la masse musculaire (baisse de la créatininémie et surestimation du DFG) et à une diminution de l'eau corporelle totale (augmentation de la concentration sérique) conduisent à une posologie inappropriée et un surdosage plasmatique des médicaments, favorisant ainsi la néphrotoxicité.

3.5.1.2. Maladie rénale sous-jacente

La maladie rénale sous-jacente est fréquente, correspondant, par exemple, à environ 60 % des patients atteints de tumeurs malignes au moment d'initier un traitement anticancéreux (93).

3.5.1.3. Hypovolémie

L'hypovolémie effective (vomissement, diarrhée, diurétiques) ou relative (insuffisance cardiaque congestive, insuffisance hépatique, syndrome néphrotique) augmente le risque de néphrotoxicité en raison d'une IRA fonctionnelle et d'une exposition médicamenteuse (molécule mère et/ou métabolites) accrue des cellules tubulaires. L'hypo albuminémie augmente la fraction non liée du médicament dans le sérum, ce qui expose les cellules rénales à des concentrations médicamenteuses plus élevées (3, 94).

3.5.1.4. Autres

Les comorbidités multiples (cancer, diabète sucré, hypertension, etc.), la polymédication, particulièrement fréquentes chez les personnes âgées, et certaines perturbations acido-basiques (urine acide ou alcaline) favorisent la formation de cristaux médicamenteux intra-rénaux (3, 94). Pour exemples :

- Le diabète semble augmenter le risque de néphrotoxicité induite par les aminoglycosides, les AINS et IEC (95);
- La maladie rénale vasculaire est un facteur de risque d'IRA induite par les IEC/ARA2 (96) ;
- Le sepsis est un facteur de risque majeur de néphrotoxicité, non seulement du fait des altérations hémodynamiques systémiques et rénales associées (97), mais également en raison de l'effet synergique expérimental entre l'endotoxine et les substances toxiques;
- L'utilisation concomitante de médicaments néphrotoxiques augmente le risque d'IRA toxique (98, 99);

- Les patients atteints de myélome multiple présentent un risque accru de toxicité rénale, notamment lorsqu'ils reçoivent des médicaments favorisant la précipitation intra tubulaire (100).

3.5.1.5. Certains médicaments

Certains médicaments induisent une insuffisance rénale dans un contexte de syndrome systémique comme, par exemple, au cours du rare mais dangereux syndrome Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) (101).

3.5.2. Facteurs de risque liés aux médicaments

3.5.2.1. Composé pharmacologique

La toxicité des agents thérapeutiques et diagnostiques peut être inhérente au composé pharmacologique lui-même, et le potentiel de toxicité peut être renforcé par le microenvironnement rénal. Par exemple, le but de la chimiothérapie est de détruire les cellules malignes par divers mécanismes visant à arrêter la division cellulaire. Comme le cycle cellulaire fonctionne normalement dans les cellules non malignes, des tissus sains, y compris les cellules rénales, sont également affectés. De manière générale, le rein est considéré comme une cible de toxicité. Comme il reçoit un pourcentage significatif de débit cardiaque, cette circulation sanguine intra-rénale l'expose régulièrement aux médicaments et à leurs métabolites. Ainsi, de nombreux médicaments sont intrinsèquement néphrotoxiques par divers mécanismes (3, 94, 95), tels que les produits de contraste, les aminosides, l'amphotéricine, les AINS, les IEC/ARA2, les antiviraux et les médicaments anticancéreux (2).

3.5.2.2. Dose des médicaments

La néphrotoxicité dépend principalement de la dose pour les médicaments cristallisants (102) et pour les médicaments à action directe tubulaire ou sur l'hémodynamique intra-rénale (103).

3.5.2.3. Combinaisons de médicaments

Des combinaisons spécifiques de médicaments peuvent entraîner une néphrotoxicité synergique:

- Céphalosporines + aminosides (104);
- Vancomycine + aminosides (105);
- Céphalosporine + acyclovir (106).

3.5.2.4. Voie d'administration

La voie d'administration du médicament (artérielle vs veineuse vs voie orale) affecte la néphrotoxicité sur la base de la concentration de médicament maximale atteinte. La dose et la durée des traitements potentiellement néphrotoxiques donnent également un risque d'atteinte rénale tel que rapporté avec les aminosides (98, 107, 108) et l'amphotéricine B (99).

3.5.2.5. Microenvironnement rénal

Les cellules épithéliales tubulaires rénales du canal collecteur et de l'anse de Henlé présentent un risque accru de néphrotoxicité en raison de leur activité métabolique élevée et de leur microenvironnement relativement hypoxique (3). Certains médicaments, tels que le méthotrexate, ont des caractéristiques moléculaires favorisant la précipitation cristalline dans la lumière tubulaire en cas de débit urinaire faible et d'un pH urinaire acide (109). En outre, le rein est un organe métabolique. Il oxyde les médicaments via le cytochrome p450 et d'autres systèmes enzymatiques situés dans le parenchyme rénal en divers métabolites. Un certain nombre de ces métabolites peuvent endommager le rein par divers mécanismes, y compris par le stress oxydatif et la formation de radicaux libres oxygénés (3).

3.5.2.6. Transport cellulaire et voie d'excrétion rénale des médicaments

Environ 32 % des 200 premiers médicaments prescrits aux Etats-Unis en 2010 ont une élimination rénale, avec plus de 25 % de la dose absorbée excrétée sous forme inchangée dans l'urine (110, 111). Certaines molécules peuvent avoir la charge et la taille requises pour la filtration glomérulaire, atteignant ainsi les cellules épithéliales tubulaires rénales par pinocytose ou endocytose (3). D'autres médicaments sont transportés à travers les capillaires péri-tubulaires, accédant à la surface basolatérale des cellules épithéliales tubulaires rénales, où ils sont absorbés par des transporteurs d'anion organiques (82) et de cations organiques (OCT), puis excrétés dans la lumière tubulaire par de multiples transporteurs d'efflux de type Multidrug resistance protein (MRP) et de P-glycoprotéine (P-gp) (Figure. 11)(112). Tout dysfonctionnement ou inhibition des transporteurs d'efflux rénal peut entraîner une accumulation anormale de médicaments dans les cellules tubulaires rénales, conduisant à une néphrotoxicité médicamenteuse. Des polymorphismes génétiques affectant la fonction de ces transporteurs peuvent expliquer des différences de susceptibilité à la néphrotoxicité des médicaments, comme pour la cisplatine (113). En revanche, d'autres médicaments tels que les aminosides pénètrent dans la cellule épithéliale tubulaire rénale via un transport mégaline-cubuline. Enfin, la pinocytose de certains médicaments non métabolisables (Ig IV contenant du saccharose, amidon hydroxyéthyle) au niveau de la membrane apicale des cellules tubulaires proximales est associée à leur accumulation aboutissant au gonflement des cellules tubulaires et à l'IRA (3).

Dès lors, et dans la mesure du possible, il est nécessaire d'avoir une analyse de la balance bénéfique/risque et de corriger ces facteurs de risque avant de prescrire un médicament potentiellement néphrotoxique (2).

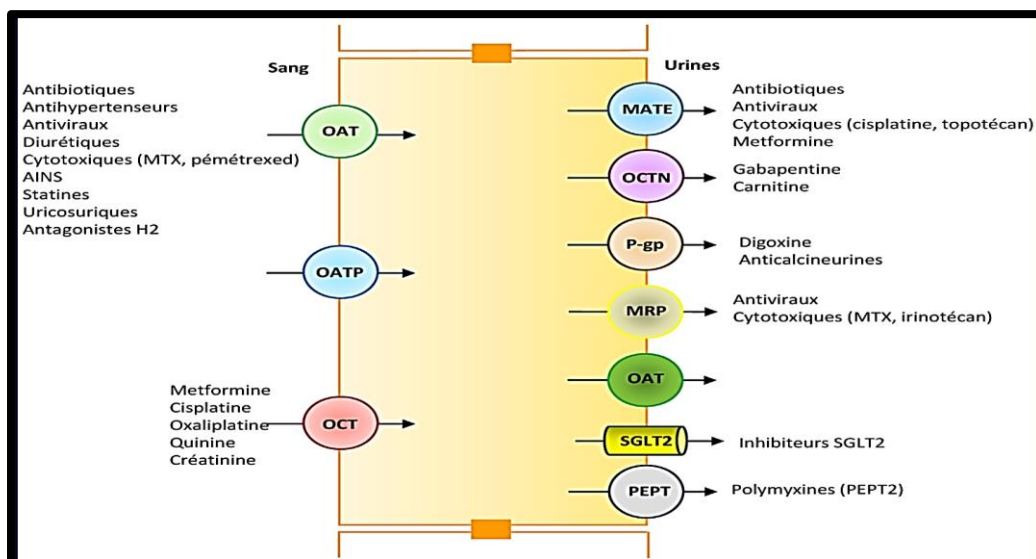


Figure 11: Cellule tubulaire proximale avec différents transporteurs basolatéraux (sang) et transporteurs d'efflux apicaux (lumière tubulaire) (2).

OAT : organic anion transporter ; OCT : organic cation transporter ; MATE : multidrug and toxic compound extrusion ; P-gp : p-glycoprotéine ; PEPT : peptide transporter ; SGLT2 : sodium glucose cotransporter-2 ; MRP : multidrug resistant protein transporter ; MTX : méthotrexate.

Tableau 8: Facteurs de risque de néphrotoxicité (11).

Facteurs liés au patient	Facteurs liés au médicament
<ul style="list-style-type: none"> – Âge > 65 ans – Insuffisance rénale préexistante – Maladies (diabète, myélome, lupus, cancer) – Hypovolémie relative (cirrhose, insuffisance cardiaque, syndrome néphrotique) – Etat de déshydratation, déplétion volémique – Perturbations métaboliques : acidose, hypokaliémie, hypomagnésémie, hypercalcémie, etc. – Infection, choc septique – Transplantation rénale – Pharmacogénétique favorisant les effets secondaires rénaux des médicaments 	<ul style="list-style-type: none"> – Néphrotoxicité intrinsèque du médicament ou de ses métabolites – Dose administrée – Durée du traitement, voie d'administration – Expositions répétées <p style="color: red; text-align: center;"><i>Interactions médicamenteuses</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Utilisation combinée ou rapprochée dans le temps d'agents néphrotoxiques – Compétition au niveau des transporteurs membranaires et accumulation de médicaments au niveau tubulaire.

CHAPITRE 4:
ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

CHAPITRE 4: ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

La néphrotoxicité d'un médicament peut se présenter cliniquement de multiples façons et peuvent potentiellement toucher les différentes structures du rein : glomérules, tubules, interstitium, vaisseaux.

Le dysfonctionnement rénal secondaire à l'administration d'un médicament est une situation fréquente dans la pratique clinique (74).

Il existe six types d'atteintes rénales induites par les médicaments (13, 14):

- Les atteintes pré rénales
- Les néphropathies tubulaires
- Les néphropathies interstitielles
- Les néphropathies glomérulaires
- Les néphropathies vasculaires
- Les néphropathies obstructives, telles que les cristalluries, les insuffisances rénales aiguës secondaires à des rhabdomyolyses, etc.

Cependant, une IRA toxique peut devenir chronique si la prise en charge est tardive. Donc l'évolution est imprévisible allant de la récupération de la fonction rénale à l'insuffisance rénale chronique (16).

4.1 ATTEINTE PRÉ-RÉNALE (IRA FONCTIONNELLE)

4.1.1. Définition

Les IRA fonctionnelles résultent d'une réduction brutale du DFG par hypoperfusion rénale avec dépassement des capacités d'autorégulation rénale. Elles ne comportent pas de lésions anatomiques rénales : L'échographie rénale est normale ; il n'y a pas de protéinurie.

Lorsqu'un patient présente une défaillance cardiaque, une cirrhose, un syndrome néphrotique ou une insuffisance rénale préalable, la perfusion rénale n'est maintenue qu'au prix d'une sécrétion importante de substances vasorégulatrices intra rénales comme l'angiotensine II (qui contracte l'artériole efférente pour maintenir la pression de filtration) ou les prostaglandines vasodilatatrices (72). Dans ce cas, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) rendent l'autorégulation rénale impossible et altèrent parfois sévèrement le flux sanguin rénal et le DFG avec pour conséquence l'IRA (11).

Toutes les situations de rein unique fonctionnel ou anatomique (transplantation rénale, sténose de l'artère rénale uni- ou bilatérale) sont également associées à des taux élevés d'angiotensine II, de catécholamines, et d'arginine vasopressine contrebalancés par la synthèse de prostaglandines (permet une vasodilatation des artérioles afférentes et une meilleure irrigation au niveau glomérulaire (14). Il s'agit donc également de situations à haut risque en cas de prescription d'AINS ou d'IEC (11).

Dans ces circonstances, des mécanismes d'autorégulation sont mis en œuvre afin de préserver le débit sanguin rénal (DSR) et la filtration glomérulaire, l'IRA fonctionnelle apparaissant donc comme une réponse physiologique adaptée. Il se produit dans un premier temps une

CHAPITRE 4: ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

vasodilatation de l'artériole afférente par un mécanisme intrinsèque myogénique suivie d'une vasoconstriction de l'artériole efférente (entraînée par l'angiotensine II), nécessaire au maintien d'une pression hydrostatique intracapillaire glomérulaire efficace. Il n'y a pas à ce stade de lésions anatomiques et la fonction tubulaire est préservée comme en témoigne la réabsorption accrue d'eau, de sodium et d'urée expliquant le tableau clinico-biologique observé (oligurie, osmolarité urinaire élevée, fractions excrétées de sodium et d'urée basses). L'IRA est donc susceptible d'être corrigée par un contrôle rapide de la cause déclenchante. Si cette dernière persiste, en revanche, l'activation du système sympathique et du système rénine-angiotensine associée à la libération de vasoconstricteurs tels que la vasopressine ou l'endothéline, dans le but de maintenir la pression artérielle et de préserver le débit rénal, aura pour conséquence négative une vasoconstriction rénale intense tant au niveau de l'artériole efférente que de l'artériole afférente aboutissant à la diminution voire à l'arrêt de la filtration glomérulaire et à l'atteinte rénale organique plus ou moins réversible (28).

Les médicaments susceptibles d'entraîner une IRA pré-rénale sont ceux provoquant des modifications de la pression de perfusion glomérulaire, diminuant ainsi le DFG, tels que les AINS, les IEC, les ARA II, les diurétiques, la ciclosporine, etc(13, 14). Leur arrêt permet en général une récupération rénale complète ; leur poursuite, au contraire, expose au risque d'évolution vers l'IRA organique (28).

4.1.2. Signes évocateurs

Des indices urinaires aide au diagnostic du mécanisme de l'IRA, mais ne peuvent être considérés comme des critères entièrement fiables (84).

- Na^+/K^+ urinaire < 1
- Urée/Créatinine plasmatique > 100
- Créatinine urinaire/Créatinine plasmatique > 30
- Urée urinaire/Urée plasmatique > 10
- Fraction excrétée du sodium $< 1\%$ ($\text{Fe Na}^+ = [\text{U/P Na}^+] \times [\text{P/U Créat.}] \times 100$)
- Fraction excrétée de l'urée $< 35\%$ ($\text{Fe Urée} = [\text{U/P Urée}] \times [\text{P/U Créat.}] \times 100$)
- Sédiment urinaire normal.

4.1.2. Les médicaments impliqués

4.1.2.1. Les AINS

Les AINS peuvent entraîner des effets rénaux chez 1 à 5 % des patients, et jusqu'à 20% en cas de comorbidité (11). Dans le mois qui suit l'instauration d'un traitement par AINS, le risque d'hospitalisation pour IRA est multiplié par 4 (12).

Le rein module le débit cardiaque par son rôle sur les métabolismes de l'eau et du sel et a un effet sur les résistances périphériques systémiques via le système rénine-angiotensine (114). Deux isoformes de la cyclo-oxygénase (COX) ont été identifiées : COX-1 et COX-2 (115).

CHAPITRE 4: ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

Ces deux isoformes permettent la synthèse des prostaglandines (PG) et du thromboxane A₂ à partir de l'acide arachidonique (Figure. 12).

La COX-1 est exprimée de façon constitutive dans la plupart des tissus et est responsable de la production de PG au niveau du tractus gastro-intestinal et des vaisseaux (116). Elle est aussi responsable de la production de thromboxane A₂ au niveau des plaquettes. La COX-2 est classiquement reconnue comme une enzyme inductible avec des taux bas ou indétectables dans la plupart des tissus, mais qui peuvent être augmentés lorsque se produit un phénomène inflammatoire ou une stimulation physique. Il a donc été proposé qu'une inhibition sélective de la COX-2 permette d'obtenir un effet anti-inflammatoire et antalgique en évitant les effets secondaires liés à l'inhibition de la COX-1.

Dans les conditions physiologiques, les PG ne modulent pas la fonction rénale. Cependant, dans les situations d'hypoperfusion rénale telles qu'un apport sodé ou hydrique diminué (117, 118) et/ou d'inhibition du SRA (119), l'expression de la COX-2 et la production de PG qui en résulte sont « sur-régulées » dans le rein. Dans ces circonstances, les PG jouent un rôle essentiel dans le maintien de la perfusion rénale, par leur effet vasodilatateur qui compense la vasoconstriction résultante de l'activation du SRA et du système nerveux adrénergique (120, 121).

La PG réduit l'absorption du sodium au niveau de la branche ascendante étroite de l'anse de Henlé (122), élevant ainsi la natriurèse, la diurèse et le FSR, et abaissant la kaliurèse. En élevant le FSR, les PG participent au maintien de la fonction rénale. De ce fait, les AINS, en bloquant l'action des COX-1 et 2, inhibent la synthèse et l'action des PG, entraînant ainsi une réduction de la natriurèse et de la diurèse (favorisant ainsi le développement des œdèmes), une vasoconstriction systémique (favorisant le développement de l'hypertension artérielle), une diminution de la kaliurèse entraînant une hyperkaliémie et une diminution du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire responsable d'IRA (123).

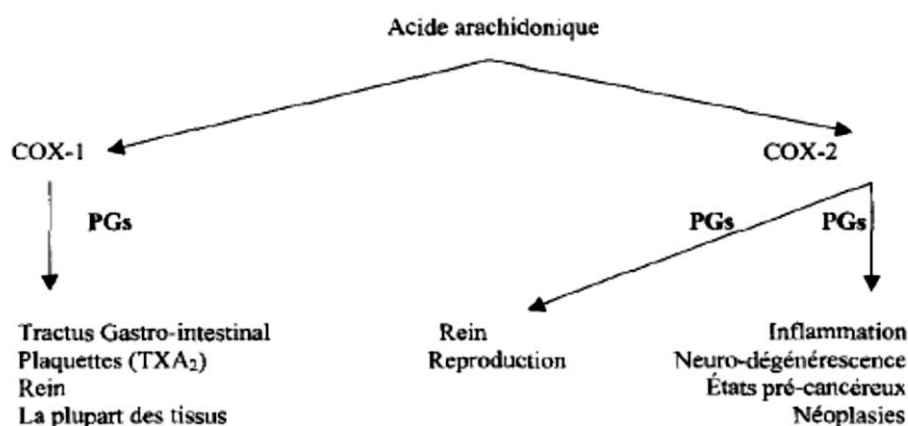


Figure 12: Différents rôles de la cyclo-oxygénase 1 et 2 dans les processus physiologiques et pathologiques (123).

Ces insuffisances rénales ne se traduisent en règle générale que par une élévation de l'urée et de la créatinine sanguines, sans protéinurie ni anomalies du sédiment urinaire (14).

CHAPITRE 4: ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

Une nouvelle classe d'AINS, les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2 (Cox-2), a été récemment développée. Par exemple, le célécoxib qui est susceptible d'induire une diminution transitoire du débit de filtration glomérulaire (DFG) associée à une diminution du flux sanguin rénal dès la première dose. Plusieurs cas d'IRA ou d'aggravation de la fonction rénale ont été rapportés suite à l'utilisation des inhibiteurs de la COX-2. Ainsi, la surveillance de la tolérance et les précautions d'emploi doivent être les mêmes que celles recommandées pour les AINS (Tableau 9) (13).

Tableau 9 :Facteurs de risque de développement d'effets rénaux secondaires aux AINS (123).

Situation clinique	Détails
Déshydratation	Défaut d'apport hydrique Vomissements Diarrhée Diurétiques Régime pauvre en sel
Hypovolémie efficace	Insuffisance cardiaque congestive III ou IV Hépatopathie chronique avec ascite Syndrome néphrotique
Insuffisance rénale chronique	Créatininémie > 150 µmol/l (Hommes) > 140 µmol/l (Femmes) DFG < 30 ml/mn
Sujet âgés (≥ 80 ans)	Réduction néphronique (inhabilité de produire suffisamment de prostaglandines)
Traitements	IEC /ARA2 Ciclosporine

Une récupération de la fonction rénale est en règle générale observée et la dialyse étant exceptionnellement nécessaire (14). Il faut préciser qu'un même médicament peut être à l'origine de différentes atteintes rénales, ainsi les AINS peuvent également engendrer une néphropathie interstitielle aiguë immunoallergique avec ou sans syndrome néphrotique (LGM) (11, 123).

4.1.2.2. Les inhibiteurs de la calcineurine

Les inhibiteurs de la calcineurine (ICN) sont devenus la pierre angulaire de toutes les transplantations d'organe au cours des 30 dernières années. Leur effet pharmacologique n'est malheureusement pas restreint aux lymphocytes T, ce qui est à l'origine de la toxicité multiple de cette classe médicamenteuse. Compte tenu de l'ancienneté d'utilisation de la ciclosporine, la néphrotoxicité des ICN a été bien documentée avec cette molécule et ce dès les premiers rapports de son utilisation clinique chez l'homme (124).

CHAPITRE 4: ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

L'insuffisance rénale liée à l'utilisation des ICN est un effet secondaire majeur en transplantation d'organe solides non rénaux mettant en évidence le potentiel néphrotoxique de ces molécules, étant donné que, contrairement au cas de la transplantation rénale, la principale cause de dysfonction rénale est en général la toxicité des ICN (125).

Les ICN sont responsables de néphrotoxicité aiguë ou fonctionnelle dose-dépendante et réversible, associée à des altérations de l'hémodynamique intrarénale et une réduction de DFG qui débute précocement après l'initiation du traitement. Cette vasoconstriction est la conséquence d'une augmentation du tonus sympathique, d'une activation du système rénine-angiotensine, d'une diminution de la production de molécules vasodilatatrices (prostaglandines, monoxyde d'azote), et d'une augmentation de la production d'endothéline - 1. Cette ischémie parenchymateuse a comme conséquence une IR fonctionnelle régressant à la réduction des posologies des ICN (125). Se traduit cliniquement par une élévation de la créatininémie, de la pression artérielle et, parfois, de la kaliémie. Il s'agit d'une néphropathie réversible (13). La vasoconstriction survient principalement dans l'artériole afférente (14).

La prévention de la néphrotoxicité des ICN implique en premier lieu la prévention des interactions médicamenteuses pouvant aboutir à un surdosage en ICN, et en particulier, les médicaments inhibant les cytochromes P450 3A4 et 3A5 (125). Ainsi le monitoring des taux de ciclosporine est devenu de pratique clinique courante pour faire face à cette variabilité difficilement prédictible, et pour adapter les doses quotidiennes des immunosuppresseurs. Même si aucun dosage ponctuel ne remplace la mesure de l'exposition complète entre 0 et 12 heures après la prise (Aire Sous la Courbe = ASC) ; il est bien établi que la concentration 2 heures après la prise pour la ciclosporine corrèlent le mieux avec l'ASC (124).

4.1.2.3. Inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone

L'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par des médicaments agissant à différents niveaux de la cascade d'activation (Figure. 13) est largement utilisée en clinique (HTA, insuffisance cardiaque, progression des néphropathies).

L'effet bénéfique des antagonistes de récepteur de l'angiotensine II (ARA II) sur le ralentissement à long terme de la vitesse de progression de l'insuffisance rénale a été démontré dans l'étude RENAAL, l'ARA II permet de réduire le taux d'excrétion urinaire protéique de 25 % et le risque d'insuffisance rénale terminale de 28 % (126).

Chez les patients qui présentent une néphropathie, l'élévation de la pression intra glomérulaire pour compenser la perte de la masse rénale fonctionnelle entraîne un effet délétère sur le glomérule. La prescription d'un inhibiteur du SRAA entraîne une diminution du tonus de l'artériole efférente avec pour conséquence une diminution de la pression intra glomérulaire (11).

Chez les patients qui présentent une néphropathie, l'élévation de la pression intra glomérulaire pour compenser la perte de la masse rénale fonctionnelle entraîne un effet délétère sur le glomérule. La prescription d'un inhibiteur du SRAA entraîne une diminution du tonus de l'artériole efférente avec pour conséquence une diminution de la pression intra glomérulaire.

CHAPITRE 4: ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

Les inhibiteurs du SRAA entraînent une IRA fonctionnelle chez les patients dont la pression de filtration glomérulaire est dépendante de l'activation du système rénine-angiotensine : sténose bilatérale des artères rénales (ou unilatérale sur rein unique), néphroangiosclérose évoluée, ou encore hypovolémie vraie ou efficace, notamment ceux recevant également des diurétiques et/ou AINS.

Dans la période postopératoire, et pour l'utilisation de diurétique, il existe un réel risque d'aggravation de l'insuffisance rénale en question par une insuffisance rénale fonctionnelle surajoutée en raison de l'augmentation brutale de la diurèse (24).

Ces médicaments doivent donc être arrêtés au moins 12 heures avant une chirurgie sauf en cas de prescription pour une insuffisance cardiaque. Leur utilisation concomitante avec les médicaments anesthésiques ainsi que la ventilation mécanique peut provoquer une diminution de la pression artérielle (127).

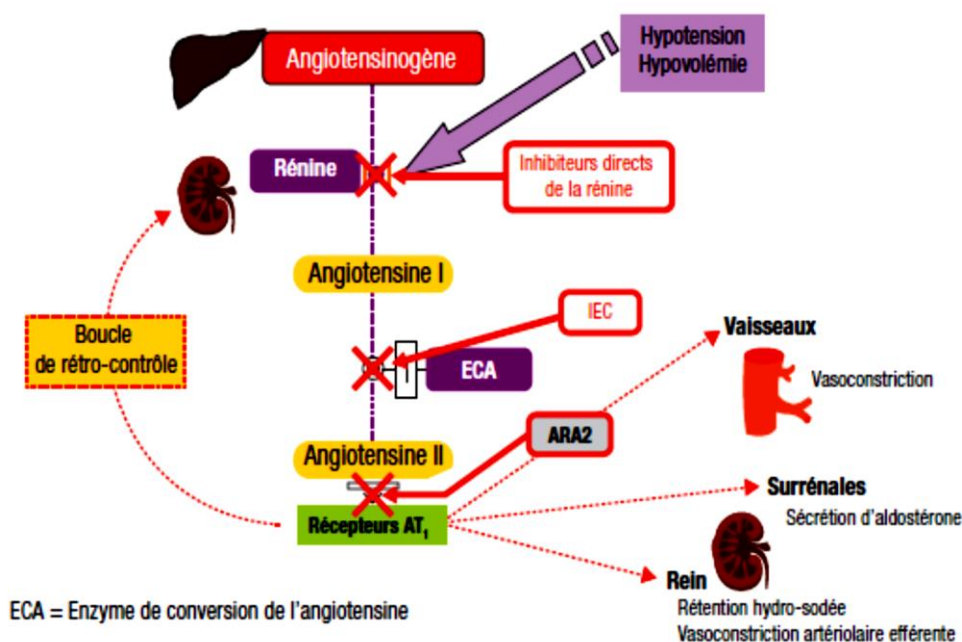


Figure 13: Médicaments inhibants le SRAA (47).

L'insuffisance rénale apparaît dans les premiers jours du traitement, avec souvent hyperkaliémie sévère par hypo-aldostéronisme associé à l'oligurie.

Le DFG est plus abaissé que dans d'autres types d'IRA fonctionnelles (la créatininémie peut s'élever jusqu'à 600 à 700 $\mu\text{mol/l}$, par suppression de la vasoconstriction de l'artéiole efférente du glomérule. L'amélioration de la fonction rénale est rapide après arrêt du traitement (128).

Chez le sujet âgé : le vieillissement rénal se caractérise par une diminution des capacités adaptatives rénales aux agressions, avec notamment une réduction des capacités de réabsorption-excrétion de l'eau et du sodium. Le gradient de pression glomérulaire entre l'artéiole efférente et afférente est altéré par l'athérosclérose et peut être aggravé par des traitements médicamenteux (IEC/ARAII, diurétiques) (25).

CHAPITRE 4: ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

Le respect de certaines règles de prudence permet de définir les patients à risque chez qui le traitement devra être introduit sous surveillance biologique et éventuellement précède d'explorations complémentaires (Tableau 10) (11).

Tableau 10: Comment établir et surveiller un traitement par inhibiteurs du SRAA(11).

Comment établir et surveiller un traitement par inhibiteurs du SRAA.
<ul style="list-style-type: none">– Eliminer la possibilité d'une sténose serrée d'une (ou des) artère(s) rénale(s)– Vérifier l'absence d'hypovolémie ou de cause de déshydratation associée– Vérifier les apports sodés du patient (régime hyposodé strict concomitant déconseillé)– Vérifier l'association à d'autres médicaments susceptibles de majorer la toxicité rénale des inhibiteurs du SRAA (AINS, diurétiques) ou néphrotoxiques (aminosides)– L'induction d'une anesthésie nécessite souvent (au cours de la consultation de pré anesthésie) l'interruption temporaire du traitement par inhibiteurs du SRAA– Dans tous les cas, le traitement sera initié à doses progressives, d'autant plus que le patient présente des facteurs d'intolérance rénale aux inhibiteurs du SRAA– En cas de facteurs de risque, la créatininémie et la kaliémie seront contrôlées 48 à 72 heures après le début du traitement et après 3 à 4 semaines– La pression artérielle sera également surveillée de façon rapprochée au début du traitement chez un sujet à risque en raison de la possibilité d'une baisse brutale des chiffres tensionnels– Une baisse franche de la diurèse après le début du traitement devra faire suspecter une dégradation de la fonction rénale.– Les ajustements posologiques ne seront pas effectués avant 3 à 4 semaines de traitement.– À chaque augmentation de la posologie, chez un sujet à risque, la même surveillance sera répétée– Le patient doit être informé du risque d'IRA et doit être incité à interrompre le traitement en cas de vertiges, diarrhée, vomissements abondants, et à consulter rapidement– Le patient doit être informé de la nécessité d'éviter l'association aux AINS

4.1.2.3. Stimulateurs de l'ovulation

L'hyperstimulation ovarienne par gonadotrophines (FSH, hCG, gonadotrophine ménopausique humaine [hMG]) chez les femmes traitées pour stérilité peut s'accompagner d'un état d'hyperperméabilité capillaire généralisé avec hypoalbuminémie, exsudation intra péritonéale importante engendrant la constitution d'un troisième secteur avec une hypovolémie majeure et une IRA fonctionnelle.

Cet état d'anasarque associe à une ascite, des œdèmes et des épanchements pleuraux. L'hypovolémie est curable par la perfusion d'albumine.

CHAPITRE 4: ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

L'IRA est également facilitée par l'augmentation de la pression intra-abdominale (syndrome du compartiment abdominal) qui augmente la pression dans la veine cave et les veines rénales, empêchant la constitution d'un gradient de pression favorable à la filtration glomérulaire ; pour cette raison, il est utile dans ce contexte de mesurer la pression abdominale (égale à la pression intra vésicale) et, en cas d'élévation, de drainer l'ascite sous échographie (128).

4.2 LA NÉCROSE TUBULAIRE AIGÜE

4.2.1. Définition

La nécrose tubulaire aiguë (NTA) est considérée comme la forme la plus fréquente d'IRA organique dont elle représenterait jusqu'à 75% des cas. Elle survient généralement dans un contexte d'agression hémodynamique ou toxique. Les causes toxiques représentent le deuxième groupe de causes (28).

Les lésions sont habituellement limitées au tubule proximal et à la pars recta. La plus précoce est l'augmentation du nombre et de la taille des lysosomes contenant des phospholipides. Ces anomalies ne sont pas toujours associées à une insuffisance rénale. À un stade de plus, on retrouve les lésions de la bordure en brosse et la nécrose cellulaire qui prédomine dans les segments S1 et S2 du tubule proximal. Toutes les variables de la filtration glomérulaire semblent être touchées : obstruction tubulaire et rétrodiffusion à la phase constituée d'IRA, modifications vasculaires avec inhibition de la synthèse de phospholipase A2 et diminution consécutive de la synthèse de prostaglandines, diminution du coefficient d'ultrafiltration (Kf) secondaire à la formation intrarénale d'angiotensine II (128).

Donc, La NTA toxique est caractérisée, en histopathologie, par une nécrose de l'épithélium tubulaire proximal. Les cellules nécrotiques tombent dans la lumière tubulaire, l'obstruent et provoquent une IRA. La membrane basale est intacte, de sorte que la régénération de l'épithélium tubulaire est possible. Les glomérules ne sont pas affectés (14).

La présence d'une enzymurie (N-acétylglucosaminidase, retinol binding protein, β -2-microglobuline, α -1-microglobuline) atteste également d'une souffrance tubulaire (13).

En phase de régénération, la prolifération des cellules épithéliales, mesurée par l'incorporation de 5 bromo-2-dioxyuridine, est maximale sept jours après l'arrêt des aminosides et est associée à une prolifération interstitielle modérée. Dans ce modèle, l'epidermal growth factor (EGF) pourrait jouer un rôle dans le processus de réparation. Un travail récent a montré l'efficacité thérapeutique de l'*hepatocyte growth factor* (HGF) dans deux modèles toxiques de NTA chez la souris (injection de chlorure de mercure et injection de cisplatine). L'HGF initialement caractérisé par ses propriétés mitogènes sur les hépatocytes, a de nombreux effets : régulation de la croissance cellulaire, de la motilité cellulaire, de la morphogenèse. Ses effets s'exercent sur les cellules épithéliales rénales en culture. Son effet sur la guérison et/ou la prévention de l'IRA toxique fait envisager que ce facteur de croissance soit dans l'avenir un traitement possible de cette affection (128).

4.2.2. Signes évocateurs

- Osmolarité urinaire basse (< 300 m osmol/l),
- Fraction d'excrétion sodée > 2 %,
- Cylindres granuleux et cellules épithéliales tubulaires nécrosées dans le sédiment urinaire
- Il n'existe ni protéinurie ni hématurie

Le (Tableau 11) énumère les indices plasmatiques et urinaires qui permettent de distinguer une IRA fonctionnelle d'une NTA.

Tableau 11: Indices plasmatiques et urinaires de distinction des IRA fonctionnelles et des NTA (128).

Indice	IRA fonctionnelle	NTA
Créatininémie	Peu augmentée	Augmentée
Urée P/créat (mmol/L)	> 100	< 50
U Na+	< 20 mmol/L	> 40 mmol/L
FE Na+	< 1 %	> 2%
FE Urée	< 35 %	> 40 %
U Na+/K+	< 1	> 1
U/P Urée	> 10	< 10
U/P Créatinine	> 30	< 30
U/P Osmoles	>2	< 2

Les médicaments classiquement responsables des NTA toxiques sont les aminosides, les produits de contraste iodés et l'amphotéricine B sous forme nue. Des antiviraux peuvent également être à l'origine de NTA, tels que l'adéfovir, le cidofovir, le foscarnet, le ténofovir, etc.... (13, 14).

4.2.3. Les médicaments impliqués

4.2.3.1. Les aminosides

La prévalence de la néphrotoxicité due aux aminosides varie entre 10 et 25% (11, 12, 129).

Dans une étude rétrospective portant sur 30 cas d'IRA secondaires aux antibiotiques durant la période allant du 1^{er} janvier 1982 au 31 décembre 1997. L'IRA secondaire à la gentamicine a été plus fréquente chez les sujets âgés, 52,4 % des malades étant âgés de plus de 60 ans. Cette IRA est apparue après une durée moyenne du traitement de 8,9 j (2-20 j). Les doses de gentamicine ont varié de 0,5 mg/kg/j (chez les patients en insuffisance rénale préalable) à 4.33 mg en injections intramusculaires. Un surdosage (dose de gentamicine supérieure à 3 mg/kg/j) a été noté dans dix cas (47,6 %). Une hypovolémie réelle ou relative due à une insuffisance cardiaque a été notée dans sept cas (33,3 %) et un diabète dans cinq cas (23.8 %) (130).

CHAPITRE 4: ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

Les aminosides sont peu liés aux protéines et sont éliminés par filtration glomérulaire sans métabolisme. Ils s'accumulent dans les cellules tubulaires proximales dans lesquelles ils pénètrent par endocytose et sont stockés dans les lysosomes sous forme de corps myéloïdes. Leur accumulation intracellulaire conduit à la nécrose de la cellule tubulaire (11).

Les examens histologiques mettent en évidence d'importantes lésions tubulaires siégeant principalement dans la partie proximale du néphron. Les tubules perdent leur bordure en brosse, l'épithélium tubulaire est en partie nécrosé, les lumières sont élargies et encombrées de débris cellulaires. En plus de l'atteinte tubulaire, il a été rapporté une atteinte glomérulaire ainsi qu'une atteinte vasculaire pouvant expliquer la baisse du débit de filtration glomérulaire et de l'excrétion rénale (14).

Les aminosides se distinguent également par leur affinité importante vis-à-vis des cellules cochléaires, après passage dans les différents espaces lymphatiques du conduit cochléaire de l'oreille interne. Responsable d'atteintes irréversibles au niveau de l'oreille interne. Dans un premier temps, le sujet ressent des vertiges avec troubles de la démarche – atteinte vestibulaire encore réversible –, puis se manifeste une altération de l'audition pour les fréquences aiguës. L'ototoxicité est donc irréversible, mais aussi cumulative et non appareillable (129).

L'incidence de l'atteinte rénale est directement proportionnelle à la durée du traitement survenant chez les patients traités pendant plus de sept jours pour les personnes âgées ou les patients ayant une fonction rénale diminuée (131). Si un classement des aminosides par ordre de toxicité est difficile, il apparaît cependant que la gentamicine reste la molécule la plus toxique (129).

Le tableau clinique associe classiquement une IRA non oligurique d'installation progressive à des signes d'atteinte tubulaire proximale (glycosurie, amino-acidurie, protéinurie tubulaire, syndrome de Fanconi) (11).

La néphrotoxicité est liée à de nombreux facteurs : la dose administrée, la durée du traitement et la fréquence des injections (pour une même dose, une injection quotidienne semble moins toxique que trois). Par ailleurs, l'âge et l'insuffisance rénale sont aussi des facteurs défavorables. Une natriurie et une hypovolémie, engendrée par exemple par le furosémide, augmentent la néphrotoxicité. L'administration de médicaments associés à un risque de néphropathies (cisplatine, lithium, AINS, produits de contraste iodés, laxatifs, diurétiques, IEC, immunosuppresseurs...) peut potentialiser ces effets indésirables (72, 129), les facteurs de risques sont résumés dans le (Tableau 12).

En cas de surdosage, la dialyse peut permettre de diminuer de 30 % en 4 heures le taux circulant d'aminosides, mais dans la majorité des cas le maintien d'une diurèse supérieure ou égale à 3 litres par 24 heures est suffisant. L'évolution se fait habituellement vers la récupération avec un délai pouvant aller de 4 à 6 semaines. Dans un petit nombre de cas, la fonction rénale reste altérée avec présence de lésions de néphropathie interstitielle chronique (11).

CHAPITRE 4: ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

La prévention comporte plusieurs mesures : limitation de la prescription des aminosides aux situations où leur administration est recommandée, non-recours aux diurétiques (risque d'hypovolémie), adaptation des posologies, utilisation de courte durée, administration en dose unique journalière, dans les cas difficiles (insuffisance rénale, sujet âgé...), une réinjection guidée sur les résultats des taux sériques résiduels. Le respect de ces pratiques concourt à l'amélioration de la tolérance des aminosides sur les terrains à risque (12).

Tableau 12:Facteurs de risque de l'IRA liés aux aminosides.

Facteurs liés au patient	Facteurs liés au médicament
<ul style="list-style-type: none">– Âge, dénutrition– Traitement récent par aminosides– IRC préalable– Diabète– Hyponatrémie– Déplétion potassique– Insuffisance hépatique associée	<ul style="list-style-type: none">– Posologie<ul style="list-style-type: none">• Ex Genta : toxicité assurée si posologie > 5 mg/kg/j pendant plus de 10 jours,• Risque quasi nuls si posologie ≤ 3 mg/kg/j pendant moins de 10 jours sur rein sain– Les taux sériques– Durée du traitement– Modalités d'administration

4.2.3.2. La vancomycine

La vancomycine est un glycopeptide qui a une activité bactéricide contre les bactéries Gram positif, aérobies et anaérobies, à l'exception des entérocoques pour lequel elle est bactériostatique (132).

Les préparations initiales de vancomycine dans les années 1950 étaient toxiques pour le rein. Les nouvelles préparations à partir des années 1970 conservent une néphrotoxicité, qui fait recommander le dosage de la vancomycinémie (24). Les effets indésirables sont phlébites, néphrotoxicité et ototoxicité.

La vancomycine est un peptide de petite taille (1446 Daltons) librement filtré par le glomérule et excrété sous forme inchangée dans les urines. La liaison de la vancomycine aux protéines plasmatiques est de 10 à 50 %. La toxicité de la vancomycine est tubulaire. La plupart des cas de néphropathie liée à la vancomycine ayant bénéficié d'une biopsie rénale mettaient en évidence des lésions de nécrose épithéliale tubulaire. En effet, la vancomycine est absorbée par le pôle basolatéral et peut s'accumuler dans les lysosomes de la cellule tubulaire proximale ayant pour conséquence l'apparition d'un stress oxydatif et une dysfonction mitochondriale aboutissant à la destruction de l'épithélium tubulaire. Ainsi, récemment une équipe a mis en évidence que lors d'un surdosage en vancomycine celle-ci pouvait précipiter au sein de la lumière des tubules et former des bouchons induisant une obstruction tubulaire similaire à celle observée au cours de la néphropathie à cylindres myélomateux. Ce mécanisme obstructif est mis en évidence par le reflux vers la chambre urinaire glomérulaire de l'uromoduline (133). Ces dépôts intratubulaires de vancomycine ont été identifiés chez l'homme par immunohistochimie et

CHAPITRE 4: ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

spectrométrie infrarouge et ce nouveau mécanisme de toxicité a été validé par un modèle expérimental chez la souris. Ce mécanisme de précipitation expliquerait que l'hypovolémie et le surdosage plasmatique de la molécule soient des facteurs favorisant la toxicité rénale de la vancomycine du fait d'une saturation urinaire (134).

Elle peut être à l'origine d'une néphrotoxicité directe par NTA. Cependant, la fréquence de cette complication est faible (moins de 5 % des patients traités) lorsque le médicament est utilisé seul et ne devient réellement significative qu'en présence de facteurs de risque dont le plus important est la co-administration d'autres agents néphrotoxiques, en particulier les aminosides (22 à 35 % des patients traités) (11).

Une étude rétrospective a été menée chez des patients hospitalisés non critiques de janvier 2011 à mars 2013 à Grady Health System (GHS) dans un centre médical universitaire urbain à Atlanta, un total de 228 patients a été évalué. L'incidence globale de l'IRA était de 11,8% (27 des 228 patients). L'IRA est survenue chez 4 des 101 patients du groupe vancomycine (4,0%), et surtout chez 19 des 101 patients du groupe d'association antibiotique, de la vancomycine et de la pipéracilline / tazobactam (18,8%) (135).

Les facteurs de risque de néphrotoxicité associée à la vancomycine évoqués dans la littérature sont (134):

- L'insuffisance rénale préexistante : L'élimination de la vancomycine se fait sous forme inchangée en quasi-exclusivité par voie rénale et la décroissance de la fonction rénale augmente donc de façon linéaire la demi-vie plasmatique de la molécule.
- La durée du traitement, le taux résiduel élevé : Une dose supérieure à 4 g/24 h est associée à une augmentation du risque de survenue d'IRA, mais une fois de plus, le terrain sous-jacent et l'utilisation concomitante d'autres néphrotoxiques rend difficile de proposer des recommandations générales. Une durée de traitement supérieure à 10 ou 14 jours a aussi été associée à une augmentation de la néphrotoxicité surtout chez les patients avec des taux résiduels visés supérieurs à 15 mg/l.
- L'association à d'autres médicaments néphrotoxiques (en particulier, les aminosides et plus récemment la pipéracilline–tazobactam).
- L'obésité : Le calcul de la dose en fonction du poids mesuré et non du poids idéal peut aboutir à un surdosage plasmatique et une IRA. Le volume de distribution de la molécule n'augmente pas de façon significative avec la masse grasse et il est donc important de tenir compte de cela lors de la prescription de la vancomycine.
- L'hospitalisation en réanimation traduisant probablement la gravité du patient et d'autres agressions rénales concomitantes comme les drogues vasopressives.

4.2.3.3. Les produits de contraste iodés (PCI)

Le nombre de procédures qui nécessitent la fourniture de produit de contraste a considérablement augmenté au cours de la dernière décennie. Aux États-Unis, par exemple, plus de 10 millions de patients utilisent un produit de contraste par an. D'autre part, près de 658 000 personnes sont pris en charge chaque année par l'intervention coronarienne percutanée, ce qui équivaut à une augmentation de 32,6% entre 1987 et 2004. Cependant, l'utilisation de produit de contraste n'est pas exempte de risques et a été classée comme substances néphrotoxiques (136).

Le taux mondial de Néphropathie induite par les produits de contraste (NPIC) est proche de 150 000 patients chaque année, c'est la 3ème cause d'IRA acquise en milieu hospitalier (après l'hypovolémie et les médicaments néphrotoxiques), elle représente environ 11 % des cas (137-140), elle est de l'ordre de 5,5 % chez l'insuffisant rénal chronique et de 12 à 50 % chez les patients diabétiques insuffisants rénaux (12, 27).

La NPIC augmente la morbidité, la durée de séjour à l'hôpital et peut conduire à l'IRC terminale qui est aussi un facteur indépendant de mortalité (27, 72). L'incidence de cette maladie varie selon les études, mais elle semble être beaucoup plus élevée chez les patients en USI, variant de 2 à 23% dans une étude rétrospective monocentrique récente (141). Dans une autre étude, la mortalité est de 7,1 % chez les patients qui développent une IRA post-PCI, et 35,7 % nécessitent le recours à la dialyse (46).

Actuellement, il n'y a pas de consensus sur la définition des NIPC (Tableau 13), ce qui gêne la comparaison des résultats entre les études cliniques. La NIPC est traditionnellement diagnostiquée avec 2 mesures de créatinine sérique (CrS) avant et après exposition aux PCI. La définition la plus répandue est une augmentation absolue ($\geq 0,5$ mg/dl, ≥ 44 mol/l) ou relative (≥ 25 %) par rapport à la valeur de CrS de base 48-72 h après l'exposition au PCI (136, 137, 139). Mais la définition de l'IRA liée aux PCI, sur le critère AKIN, la plus récente du National Cardiovascular Data Registry (NCDR) est une augmentation de la créatinine sérique de 50% ou 0,3 mg /dl après PCI par rapport à la ligne de base. Cependant, dans AKIN, le délai pour le changement post-créatinine est dans les 48 heures. Selon le NCDR, la plus haute valeur de créatinine, dans les 30 jours après la procédure indexée, doit être utilisé pour la définition de NIPC. L'ERBP (European Renal Best Pratique) recommande la même définition et le même classement des critères AKIN pour NIPC (72, 140).

CHAPITRE 4: ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

Tableau 13: Définitions des néphropathies induites par les produits de contraste (139).

Définitions des néphropathies induites par les produits de contraste.
<ul style="list-style-type: none">• Mehran et al. : augmentation $\geq 0,5$ mg/dl (44 μmol/l) ou ≥ 25 % de la créatinine sérique dans les 48 h• European Society of Urogenital Radiology : augmentation $> 0,5$ mg/dl (44 μmol/l) ou > 25 % de la créatinine sérique dans les 72 h• AKIN : augmentation $\geq 0,3$ mg/dl (27 μmol/l) ou ≥ 50 % de la créatinine sérique avec oligurie ($< 0,5$ ml/kg/h pendant > 6 h)• RIFLE classification : augmentation > 50 % de la créatinine sérique ou diminution > 25 % du débit de filtration glomérulaire (définition MDRD) avec oligurie ($< 0,5$ ml/kg/h pendant > 6 h)• KDIGO: augmentation > 100 % de la créatinine sérique avec oligurie ($< 0,5$ ml/kg/h pendant > 12 h)• Canadian Association of Radiologists : augmentation $> 0,5$ mg/dl (44μmol/l) ou > 25 % de la créatinine sérique à 72 h

Le mécanisme de la néphrotoxicité des produits de contraste est complexe et pas encore totalement élucidé (137, 141), les principaux mécanismes impliqués dans la néphrotoxicité sont (Figure.14) (139):

- Toxicité directe des PCI sur les cellules tubulaires épithéliales entraînant des changements cytopathologiques allant de la vacuolisation à la nécrose tubulaire aiguë ;
- Ischémie rénale en rapport avec une augmentation de la pression intra-tubulaire, une vasoconstriction intense secondaire au relâchement de vasoconstricteurs endogènes (vasopressine, adénosine) et l'inhibition de l'endothéline et de l'oxyde nitrique ;
- Relâche d'espèces réactives oxygénées lors de la reperfusion ;
- Toxicité liée à l'inflammation, secondaire à la cascade d'activation du complément et la libération de cytokines inflammatoires ;
- Toxicité liée à l'obstruction tubulaire. Ils existent également des facteurs additionnels tels que l'hypotension, la micro embolisation de débris athéromateux et les complications hémorragiques pouvant entraîner une nécrose tubulaire aiguë ischémique.

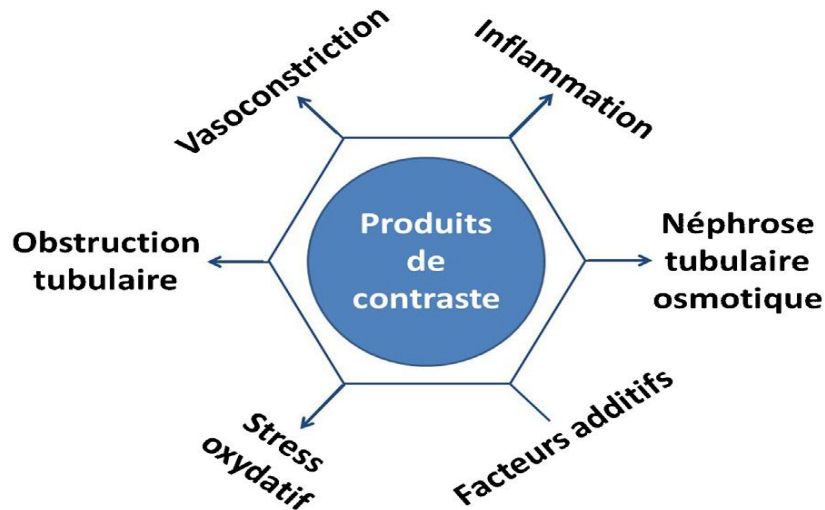


Figure 14: Physiopathologie des néphropathies induites par les produits de contraste (139).

Le diagnostic de NIPC est traditionnellement relié à la CrS, qui commence à augmenter à 24-48 heures suivant l'exposition aux PCI, avec un pic atteint à 48-72 heures, puis un retour à sa valeur de base en 2 semaines. Un diagnostic de NIPC basée sur la créatinine empêche un diagnostic rapide et un suivi précis des NIPC. Par conséquent, des biomarqueurs alternatifs avec une cinétique plus rapide « troponine rénale » ont été investigués. Les plus importants sont la cystatine C et la NGAL (139).

1. La cystatine C est un marqueur plus précoce et plus spécifique de réduction du DFG que la CrS. Sa valeur sérique normale est $< 1 \text{ mg/l}$ ($< 75 \text{ nmol/l}$) et augmente dans les 8 heures suivant l'exposition aux PC. Une valeur $> 1,35 \text{ mg/l}$ ($> 101 \text{ nmol/l}$) a une spécificité de 76 % et une sensibilité de 80 % pour le diagnostic de NIPC.
2. La NGAL est considérée comme le biomarqueur le plus précoce d'IRA. Chez les patients développant une NIPC, la NGAL augmente 2 et 4 heures après l'exposition aux PCI pour la NGAL sérique et urinaire respectivement. Sa valeur normale se situe entre 40–100 ng/ml chez les adultes avec une fonction rénale normale. Une valeur seuil de 150 ng/ml a été utilisée pour le diagnostic de NIPC.
3. Finalement, la procalcitonine, un nouveau biomarqueur de syndrome inflammatoire systémique, permettrait de prédire une atteinte rénale chez les patients se présentant en syndrome coronarien aigu.

Malheureusement, alors que de tels biomarqueurs sont prometteurs, il n'existe pas encore de valeur seuil pour le diagnostic de NIPC et il faudra attendre des données sur le devenir clinique pour valider leur utilisation en pratique courante.

Il existe de très nombreux facteurs de risque de développer une néphropathie liée aux PCI. On retrouve des facteurs liés aux patients et des facteurs liés à l'administration de PCI. Le (Tableau 14) résume les différents facteurs de risque de NIPC (139).

CHAPITRE 4: ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

Tableau 14: Facteurs de risque de NIPC (139).

<p><i>Facteurs de risque liés au patient</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Âge > 75 ans• Insuffisance rénale chronique préexistante (DFGe < 60 ml/min/1,73 m²)• Diabète et intolérance au glucose• Déshydratation Hypo-albuminémie (< 35 g/l)• Hémoglobine < 13 g/dl (homme) ; < 12 g/dl (femme)• Fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 % ou instabilité hémodynamique• Maladie vasculaire périphérique• Utilisation de médicaments néphrotoxiques (AINS, aminosides, amphotéricine B, hautes doses de diurétiques, les anticalcineurines [ciclosporine (Neoral, Sandimmun), tacrolimus (Advagraf, Prograf)], etc)• Hyper-uricémie• Syndrome métabolique
<p><i>Facteurs de risque liés à la procédure</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Haut volume de PCI (ne doit pas dépasser 2 fois la valeur basale du DFG en ml/m) (137).• PCI hyper osmolaires (Osmolalité d'environ 2000 mosmol/kg)• Injection intra-artérielle de PCI puisque PCI arrive plus rapidement et plus concentré dans l'artère rénale• Expositions multiples aux PCI dans les 72 heures

Chez les diabétiques traités par metformine, celle-ci doit être interrompue avant l'injection de PCI, non pas parce que la metformine est néphrotoxique par elle-même mais parce que si une IRA se développe après PCI, il existe un risque plus important d'acidose lactique et de décès. La reprise de la metformine ne doit se faire qu'après s'être assuré du retour de la fonction rénale aux valeurs antérieures ou de sa stabilité. En cas d'administration accidentelle de metformine chez un patient développant une IRA, cette molécule peut être épurée par dialyse (137).

L'utilisation de PCI iso-osmolaires (une osmolalité proche de celle du plasma environ 290–300 mosmol/kg) réduirait le risque d'IRA (140, 142).

La survenue d'une IRA après artériographie doit toujours faire évoquer de principe la possibilité d'une maladie des embolies de cholestérol (11).

L'administration de gadolinium utilisée en résonance magnétique nucléaire et parfois en radiologie conventionnelle n'est pas exemptée de risque d'IRA (le gadolinium étant éliminé à 97% par le rein). Il faut identifier les patients à risque : insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min) ou patient dialysé, période péritransplantation hépatique et nouveau-né de moins de quatre semaines. L'injection de gadolinium doit être évaluée par le rapport bénéfice-risque. Si l'administration du gadolinium paraît justifié : utiliser la quantité de produit la plus faible possible (limité la dose à 0,1 mmol Gd/kg), si le patient est sous hémodialyse, prévoir une séance d'hémodialyse immédiate (risque de fibrose systémique néphrogénique) (143).

CHAPITRE 4: ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

L'hydratation est la pierre angulaire de la prévention de l'IRA en augmentant le débit rénal, en réduisant la contraction des vaisseaux rénaux et en diluant les agents néphrotoxiques directs (72). Le schéma optimal n'est cependant toujours pas définitivement établi. L'administration de Bicarbonate de Sodium n'est pas supérieure à l'apport de SS 0,9%, seul ou avec l'utilisation concomitante de N-acétylcystéine (NAC), dans la prévention de NIPC chez les patients présentant des facteurs de risque (72, 136, 144). Le volume d'administration optimal n'est pas clairement établi, mais un objectif raisonnable est une perfusion intraveineuse de soluté salé isotonique de 1 à 1,5 ml/kg/mn pendant 3 à 12 heures avant l'administration du PCI et poursuivie 6 à 12 heures après l'injection ou de bicarbonate de sodium (bolus 3 ml/kg en une heure avant l'examen et perfusion de 1 ml/kg pendant 6 heures après) (138).

La NAC possède une activité antioxydante combinées à un effet vasodilatateur sur la circulation de la médullaire rénale lui procurant un effet néphroprotecteur (27).

La prescription de NAC en association avec une hydratation s'est avérée capable de prévenir l'élévation de la créatinine plasmatique dans le cadre de très nombreuses études et de plusieurs méta-analyses chez les patients soumis à l'administration de PCI, mais il convient de donner la priorité à l'hydratation convenablement réalisée avant l'injection de PCI plutôt que de compter sur l'administration précoce ou tardive de NAC (127, 144).

Pour les patients bénéficiant d'une injection de PCI en ambulatoire, une hydratation par voie orale associée à des apports sodés majorés (1 g/10 kg de poids) est une alternative permettant d'éviter une hospitalisation (137).

Les statines sont efficaces pour la prévention du NIPC par une diminution de l'absorption du contraste dans les cellules tubulaires, dysfonctionnement endothélial, atténuation des radicaux libres, protection des podocytes et diminution de l'inflammation, à condition que le patient a très bien toléré la statine (140).

Quant à la chimiothérapie anticancéreuse et les drogues néphrotoxiques, il faut prévoir un intervalle d'une semaine entre la dernière chimiothérapie et le contrôle scanner (143).

De façon concomitante, plusieurs interventions pharmacologiques et non pharmacologiques ont été investiguées. Le **Tableau 15** résume les recommandations courantes pour la prophylaxie des NIPC.

CHAPITRE 4: ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

Tableau 15: stratégies préventives pour les NIPC ([139](#)).

<p>Recommandations générales</p> <ul style="list-style-type: none">• Limiter le volume des PCI• Utiliser un produit iso-osmolaire préchauffé (37 °C)• Arrêt des médicaments néphrotoxiques avant et après l'exposition au PCI <p>Hydratation</p> <ul style="list-style-type: none">• Hydratation intraveineuse avec un salin isotonique (NaCl 0,9 %) 12 heures avant jusqu'à 24 heures après l'exposition aux PCI• Hydratation guidée par la PTDVG (5 ml/kg/h si PTDVG < 13 mm Hg ; 3 ml/kg/h si PTDVG 13–18 mm Hg ; 1,5 ml/kg/h si PTDVG > 18 mm Hg) <p>Statines</p> <ul style="list-style-type: none">• Traitement court avant (2 jours) et après (3 jours) de l'exposition au PCI Par exemple, rosuvastatine 20 mg par jour ou atorvastatine 80 mg par jour <p>Interventions potentiellement utiles et voies de recherches</p> <ul style="list-style-type: none">• Hydratation-diurèse forcée avec système automatisé• Retrait du PCI depuis le sinus coronaire (ex., CINCORTM system)• Hémodiafiltration prophylactique (dans le cas d'une IRC sévère)• Médicaments/interventions ciblant des mécanismes physiopathologiques alternatifs (peptide natriurétique de type B recombinant, préconditionnement ischémique, inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, etc.)
--

NIPC : néphropathie induite par les produits de contraste ;

IRC : insuffisance rénale chronique ;

PTDVG : pression télédiastolique du ventricule gauche.

4.2.3.4. Les Sels de platine

Le cisplatine

- Le cis-diammino dichloroplatine (CDDP) est un complexe constitué par un atome central de platine lié à deux atomes de chlore et à deux radicaux ammonium en position 6 dans le plan horizontal. Le dérivé trans-diammino dichloro cisplatine est inactif comme anticancéreux. Le CDDP, dont l'activité anti tumorale est centrée sur les tumeurs du testicule, de l'ovaire et du poumon, est la chimiothérapie la plus utilisée dans le monde ([145](#)).
- L'utilisation du cisplatine est fréquemment limitée par divers effets secondaires significatifs tels que la suppression de la moelle osseuse, la neuropathie périphérique, l'ototoxicité, l'anaphylaxie et la néphrotoxicité. Après une dose unique de cisplatine (50-100 mg/m²), environ un tiers des patients développent une néphrotoxicité ([146](#), [147](#)). Son incidence augmente également avec le nombre de cures réalisées ([145](#), [148](#)).
- Le rein est le principal organe excréteur de cisplatine. Celui-ci est éliminé à la fois par sécrétion tubulaire et filtration glomérulaire. La plus grande partie de cisplatine est piégée dans le cortex rénal ([149](#), [150](#)). Sa concentration dans les cellules tubulaires proximales est 5 fois plus élevée que sa concentration sérique, une telle accumulation de cisplatine dans le rein contribue à sa néphrotoxicité ([151](#)).

CHAPITRE 4: ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

- Au début de son utilisation à haute dose, 70 % des patients traités par du cisplatine présentaient une IRA. Grâce aux mesures de néphroprotection mises en place, cette toxicité rénale est actuellement retrouvée chez 30 % des patients (148).
- Les mécanismes de la toxicité rénale du cisplatine sont multiples. Le cisplatine est responsable de dommage au niveau de l'ADN mitochondrial et non mitochondrial et produit des radicaux oxygénés qui conduisent à l'activation des voies de nécrose et d'apoptose. Les fortes doses de cisplatine induisent plutôt une nécrose des cellules tubulaires épithéliales, alors que les faibles doses détruisent les cellules épithéliales par apoptose. L'altération des cellules épithéliales rénales par le cisplatine engendre des phénomènes inflammatoires aggravant la toxicité rénale (148).
- Une protéinurie tubulaire avec cylindres leucocytaires est présente. L'hypomagnésémie et l'hypocalcémie peuvent être sévères et doivent être recherchées et traitées liées à la dysfonction tubulaire, la fonction rénale peut continuer à s'aggraver à distance de l'arrêt du traitement (11, 145).
- L'étude histologique montre des zones de nécrose tubulaire avec dégénérescence de la membrane basale tubulaire et dépôts hyalins (11).
- L'European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group (ESCP SIG) Cancer Care a publié en 2008 des recommandations concernant la prévention de la néphrotoxicité du cisplatine. Elles sont résumées dans le Tableau 16 (150).

CHAPITRE 4: ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

Tableau 16: Recommandations 2008 de l'European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group (ESCP SIG) Cancer Care pour la prévention de la toxicité rénale du cisplatine (150).

Recommandations 2008 de l'ESCP SIG Cancer Care pour la prévention de la toxicité rénale du cisplatine

Avant l'administration

- Estimer le débit de filtration glomérulaire ou la clairance de créatinine en utilisant le MDRD ou la formule de Cockcroft-Gault
- S'assurer que le patient est euvoémique

Doses

- Ajuster les doses de cisplatine à la fonction rénale du patient

Administration

- Administrer le cisplatine lentement

Hydratation

- Utiliser une perfusion saline pour entraîner une importante diurèse
- Le débit urinaire devrait être de 2 - 4 l/24 h la veille et jusqu'à 2 - 3 jours après
- Ne pas utiliser de diurétiques ni de mannitol
- Pas de données pour les patients déjà traités par diurétiques ou pour des comorbidités telles que l'hypertension artérielle

Après l'administration

- Quand possible, contrôler la créatinine sérique après 3 à 5 jours
- Contrôler la magnésémie régulièrement et supplémenter si besoin
- Éviter la co-administration d'autres traitements néphrotoxiques : aminosides, AINS, produits de contraste iodé, zolédronate. . .
- Réévaluer la fonction rénale avant la prochaine perfusion de cisplatine

*** En France, la méthode CKD-EPI doit remplacer la formule de Cockcroft-Gault (Haute Autorité de santé 2011).**

- L'estimation de la fonction rénale sera effectuée, chez le patient cancéreux en particulier, à l'aide de la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) du fait de sa plus grande sensibilité et de sa précision dans cette population. Une fois le résultat obtenu en ml/min/1,73m², (celui-ci devra être rapporté à la surface corporelle du patient). Pour des raisons pratiques et en l'absence d'alternative, la formule de Cockcroft et Gault peut toutefois être encore utilisée, dès lors que le patient concerné n'est pas « âgé » (âge inférieur à 65 ans) et présente un indice de masse corporelle normal (compris entre 18,5 et 25) (152).

Le carboplatine :

- Le carboplatine est un complexe centré par une molécule de platine dans laquelle les radicaux de chlore en position 6 ont été substitués par un radical carboxylate, cette transformation rend la molécule plus stable. Il s'agit également d'une molécule très liée aux protéines, dont l'élimination rénale s'effectue sous forme inchangée, 95 % de la dose administrée étant excrétée avant la 25^e heure. Le carboplatine est nettement moins émettant que le cisplatine, ce qui contribue à sa moindre néphrotoxicité (145).

CHAPITRE 4: ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

- Même si son potentiel toxique est inférieur à celui du cisplatine, le carboplatine est un agent néphrotoxique, sa néphrotoxicité se manifeste principalement par une IRA, surtout avec de fortes doses (1 500 à 2 000 mg/m²) et lors de son association avec l'ifosfamide et l'etoposide où l'incidence peut atteindre 29 %, avec 8 % de patients hémodialysés (11).
- Les doses de carboplatine sont adaptées à la fonction rénale des patients. En effet, les formules de Calvert (la plus utilisée en pratique clinique) (Figure. 15) ou de Chatelut permettent de calculer la dose de carboplatine à administrer à un patient en fonction de la clairance de la créatinine, d'une part, mais aussi de l'aire sous la courbe souhaitée (correspondant au niveau de dose désirée). Les doses de carboplatine sont habituellement plafonnées à 800 mg par injection (145, 148).

Formule de Calvert

$$\text{Dose (mg)} = \text{AUC}_{\text{cible}} \times (\text{DFG} + 25)$$

AUC = aire sous la courbe
DFG = débit de filtration glomérulaire

Figure 15: Formule de Calvert (145)

L'oxaliplatine

- L'oxaliplatine ou Eloxatine® est un autre dérivé du platine pour lequel il n'existe pas de données dans la littérature permettant de préciser la néphrotoxicité. Sa demi-vie d'élimination terminale est de 25 heures et celle-ci est augmentée chez l'insuffisant rénal. Il est également conseillé de diminuer la dose administrée d'environ un tiers pour des chiffres en dessous de 60 ml/min de clairance même si les rares données disponibles dans la littérature suggèrent qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie de l'oxaliplatine dans l'IRC (145).
- Dans une étude multicentrique portant sur 229 patients d'avril 2006 à septembre 2008. Ces patients étaient évaluables pour la toxicité, la réponse et la survie. 114 patients du groupe A ont reçu oxaliplatine et 115 patients du groupe B ont reçu Cisplatine. La néphrotoxicité chez les patients du groupe A traités avec l'oxaliplatine était de 6,1%, tandis que chez les patients du groupe B traités avec le cisplatine, elle était de 40,0%, valeur p <0,001 (Tableau 17) (153).

CHAPITRE 4: ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

Tableau 17: Différences de toxicités entre l'oxaliplatine (Arm A) et la cisplatine (Arm B) (153).

Toxicity grade 1-4	Arm A, n (%)	Arm B, n (%)	P value ^a
Anemia	50 (43.9)	62 (54.9)	0.112
Leucopenia (neutropenia)	38 (33.3)	52 (45.2)	0.017
Thrombocytopenia	2 (1.8)	3 (2.6)	1.000 ^b
Nephrotoxicity (renal)	7 (6.1)	46 (40.0)	<0.001
Neurotoxicity	52 (45.6)	63 (54.8)	0.145
GI toxic nausea-vomiting	37 (32.5)	52 (45.2)	0.042
GI diarrhea	2 (1.8)	3 (2.6)	1.000 ^b
Asthenia	65 (57.0)	82 (71.3)	0.019
Alopecia	96 (84.2)	87 (75.7)	0.134

- Plusieurs études cliniques ont montré une bonne tolérance rénale de l'oxaliplatine par rapport au carboplatine et au cisplatine. Cependant, l'oxaliplatine peut également entraîner une néphrotoxicité. Il existe plusieurs cas rapportés dans la littérature de NTA, d'anémie hémolytique ou de syndrome hémolytique et urémique/micro-angiopathie thrombotique (anémie hémolytique avec thrombocytopenie et IRA) suite à l'administration d'oxaliplatine (154). Elle peut également entraîner une hypokaliémie par activation des canaux ioniques potassiques, engendrant une augmentation du potassium intracellulaire.
- La prévention de la néphrotoxicité des sels de platine repose sur l'hydratation par voie intraveineuse à l'aide de sérum salé isotonique. L'administration du sel de platine sera réalisée au moins 12 heures après le début de l'hydratation et lorsque la diurèse est supérieure à 2,5 l/j (sans diurétiques). L'hydratation sera poursuivie pendant au moins 24 heures après la fin du traitement. L'apparition de troubles digestifs dans les jours suivant l'administration doit conduire à la reprise immédiate de l'hydratation, par voie intraveineuse, à l'aide de sérum salé isotonique ou de bicarbonate isotonique (11).

4.2.3.5. L'Ifosfamide

L'ifosfamide est une molécule antinéoplasique introduit en clinique au début des années 1970 et utilisée, depuis, dans le traitement de certains cancers solides de l'enfant et de l'adulte (155). Chez l'adulte, il est impliqué dans le traitement de sauvetage des cancers testiculaires, pulmonaires à petites cellules ou non, du sein, de l'utérus et de l'ovaire (156). Par ailleurs, il peut être employé contre les hémopathies malignes résistantes aux agents usuels, que ce soit les lymphomes non hodgkiniens ou la maladie de Hodgkin (157).

L'ifosfamide est un agent alkylant appartenant à la famille des oxazophosphorines utilisées habituellement chez l'enfant en combinaison avec l'étoposide, le CDDP ou l'actinomycine. L'ifosfamide et le cyclophosphamide ne diffèrent que par la position d'un des groupes

CHAPITRE 4: ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

chloroéthyle. L'ifosfamide est une prodrogue qui doit être biotransformée par le cytochrome P450 avant de pouvoir exercer son effet thérapeutique (145).

Il est transformé par deux voies différentes. La première est celle d'une hydroxylation annulaire qui produit l'ifosfamide moutarde, qui constitue l'agent alkylant responsable de l'efficacité thérapeutique et en acroléine, qui est une molécule urotoxique responsable de cystites hématuriques. La seconde est une déchloroéthylation qui aboutit à la synthèse du déchloroéthylifosfamide et du chloroacétaldéhyde (158). Ce dernier métabolite est vraisemblablement responsable de la néphrotoxicité du médicament provoquée principalement par une augmentation de la vulnérabilité cellulaire au stress oxydatif et altère le métabolisme énergétique, ce qui conduit à une dysfonction des cellules tubulaires (159).

La néphrotoxicité peut concerner plusieurs parties du néphron. L'atteinte la plus fréquente concerne le tube contourné proximal et provoque un dysfonctionnement partiel ou complet. Les tubules distaux et l'interstitium semblent plus rarement pouvoir être touchés. D'importantes variations interindividuelles sont observées concernant le type de lésion, sa sévérité, sa réversibilité et son délai de survenue par rapport au traitement. La traduction clinicobiologique de cette toxicité peut conduire à une IRA, une dégradation lente et progressive de la fonction rénale et/ou un syndrome de Fanconi (160).

Les facteurs de risque de néphrotoxicité comportent l'existence d'une insuffisance rénale préalable, l'association avec des sels de platine et/ou avec d'autres molécules néphrotoxiques, la dose cumulée d'ifosfamide (dose cumulée > 119 g/m²), l'irradiation rénale (11).

La prévention de l'uro- et de la néphrotoxicité de l'ifosfamide repose essentiellement sur l'hydratation et l'administration de Mesna. En pratique, l'hydratation orale ou parentérale doit assurer une diurèse d'au moins 3 l/j pendant les 24 premières heures suivant le début du traitement, et de 2 l/j pendant les deux jours suivants. Le Mesna est utilisé en association avec l'ifosfamide à une dose équivalente à 80 à 120 % de la posologie d'ifosfamide afin de neutraliser la toxicité vésicale et rénale de l'acroléine et du chlor-acétaldéhyde, deux métabolites uro- et néphrotoxiques de l'ifosfamide (161).

Compte tenu de la diminution de concentration en glutathion observée en présence de chloroacétaldéhyde, certains auteurs ont essayé de prévenir la néphrotoxicité de l'ifosfamide par l'administration d'antioxydants vu l'effet protecteur rénal de la N-acétylcystéine (NAC) in vitro et in vivo chez le rat exposé à l'ifosfamide. Cette molécule constituerait une prophylaxie intéressante étant donné son excellente tolérance, l'absence d'interférence avec l'effet antinéoplasique de l'ifosfamide et son utilisation possible chez l'enfant (159).

4.2.3.6. Le paracétamol

Ce médicament est incontournable en tant qu'antalgique et antipyrétique du fait de sa balance bénéfice/risque favorable lorsqu'il est correctement utilisé. Il peut ainsi être vendu sans prescription dans ces indications, cependant il est souvent considéré comme un médicament inoffensif (162).

CHAPITRE 4: ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

En effet, à doses thérapeutiques, il entraîne peu d'effets indésirables ; toutefois, des cas de toxicité hépatique ou rénale ont été décrits chez des patients ne dépassant pas 4 g par jour. À ces doses, la toxicité hépatique se traduit souvent par une élévation importante des enzymes hépatiques (transaminases) ([163](#), [164](#)).

Le paracétamol peut être responsable d'une atteinte rénale aiguë, généralement observée en cas d'ingestion massive. Sur l'ensemble des cas de surdosage en paracétamol, la fréquence de l'IRA est estimée à 2 % et peut atteindre 10 % en cas d'intoxication sévère. L'atteinte rénale est en règle générale du type NTA ([165](#)).

Ainsi, dans un cas rapporté, l'IRA anurique nécessitant une hémodialyse a été diagnostiquée chez un patient de 35 ans, 7 jours après l'ingestion de 12,5 g de paracétamol ; la biopsie rénale a mis en évidence une NTA. Dans un autre cas, ce diagnostic de NTA a été posé pour un homme de 33 ans ayant développé une IRA 5 jours après la prise de 75 g de paracétamol. Dans les deux cas, toutefois, aucun des patients n'a présenté d'encéphalopathie hépatique et l'évolution de leur fonction rénale était favorable ([11](#)).

À doses thérapeutiques, le paracétamol est majoritairement conjugué dans le foie. Au-delà de ces doses, une voie oxydative est d'avantage sollicitée : elle aboutit à la formation d'un métabolite réactif, cytotoxique, neutralisé par le glutathion. Mais ce système de détoxification ne peut faire face à une ingestion massive de paracétamol, de sorte que des doses importantes provoquent une atteinte hépatique et/ou rénale.

Du point de vue pharmacocinétique, le paracétamol est éliminé sous forme inchangée par le rein à hauteur de 5 %. Le reste est métabolisé au niveau hépatique et aboutit à la formation de conjugués hydrophiles (sulfo- et glucuronocconjugués) éliminés par le rein. Ainsi, une atteinte de la fonction rénale entraîne une augmentation des concentrations en métabolites conjugués ([166](#)).

Les facteurs de risque de l'atteinte rénale étaient les suivants : une utilisation combinée ou rapprochée dans le temps d'agents néphrotoxiques, une déshydratation liée aux vomissements, un surdosage chronique en paracétamol, une insuffisance rénale préexistante et enfin une atteinte hépatique préexistante.

L'adaptation posologique en fonction de l'atteinte rénale a été codifiée. Pour une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min, la posologie maximale a été fixée à 3 g/24 h. Pour des clairances inférieures à 10 ml/min ou chez les patients dialysés, la posologie maximale admise était 2 g/24 h ([162](#)).

4.2.3.7. L'Amphotéricine B Antifongiques

L'amphotéricine B est un antifongique puissant utilisé en première ligne dans le traitement des infections fongiques prouvées ou suspectées chez le patient immunodéprimé. Son spectre est très large puisqu'il agit sur les *Candida* (*albicans* et autres espèces), *Aspergillus*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces*, *Cryptococcus neoformans*, etc. Son utilisation est

CHAPITRE 4: ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

indiquée chez les patients sévèrement immunodéprimés dans le cadre de l'histoplasmosse, la cryptococcose, les candidoses systémiques et les septicémies à *Candida*, la leishmaniose viscérale, ainsi que dans les neutropénies fébriles (167).

La toxicité rénale de l'Amphotéricine B est initialement dirigée contre les cellules tubulaires distales avec apparition de troubles de la concentration des urines, d'une acidose tubulaire rénale et de pertes rénales importantes en potassium et magnésium. L'Amphotéricine B induit également une vasoconstriction intra rénale avec des lésions ischémiques prédominantes sur la médullaire rénale (168).

Les facteurs de risque identifiés sont le sexe masculin, une dose journalière moyenne d'Amphotéricine B (> 35 mg/j), une dose cumulative élevée (> 2-5 g), traitement diurétique, hypovolémie, l'utilisation concomitante de médicaments néphrotoxiques (aminosides et ciclosporine) ou des corticostéroïdes, ainsi que des anomalies initiales de la fonction rénale. Il a été estimé que chaque augmentation de dose de 0,1 mg/kg/j d'Amphotéricine B est associée à une augmentation de 1,8 fois dans le risque de néphrotoxicité. Le risque est relativement faible aux doses <0,5 mg/kg/j et une dose cumulée inférieure à 600 mg (169). En présence d'un de ces facteurs de risque, l'incidence de la néphrotoxicité passe de 4 à 8 %, puis à 18 et 29 % avec respectivement deux et trois facteurs de risque (167).

L'insuffisance rénale induite par l'Amphotéricine B est réversible après l'arrêt de celle-ci, mais il persiste fréquemment une dysfonction rénale. Elle est observée avec une fréquence de 44% chez les patients ayant reçu plus de 4 g, et 17% à moins de 4 g en dose cumulée d'amphotéricine B (168).

L'hyperhydratation durant le traitement par amphotéricine B permet de prévenir son effet hémodynamique, mais ne protège pas de la toxicité tubulaire, même après l'augmentation de la durée de perfusion qui semble avoir plus d'effets cliniquement délétères que bénéfiques. Des apports en potassium et magnésium sont habituellement nécessaires, ainsi que la correction de l'acidose métabolique (169).

L'intérêt de l'utilisation de la forme liposomale de l'amphotéricine B (Ambisome[®]) réside dans la moindre néphrotoxicité de cette formule galénique par rapport à l'amphotéricine B dite « nue » (Fungizone[®]) et celle associée à des phospholipides (Abelcet[®]). A titre d'exemple, dans une étude réalisée chez 81 patients positifs au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les effets néphrotoxiques étaient observés chez 37% des patients traités par amphotéricine B « nue » (0,7 mg/kg pendant deux semaines) par rapport à 9% dans le groupe de patients traités par Ambisome1 (3,0 mg/kg pendant deux semaines) (13).

4.2.3.8. Le Pemetrexed

Le pemetrexed (Alimta) est une chimiothérapie généralement bien tolérée et très efficace. Le pemetrexed est un agent antifolate qui inhibe plusieurs enzymes folate dépendantes clés pour la biosynthèse de novo de la thymidine et des nucléotides puriques entraînant des défauts de

CHAPITRE 4: ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

l'ARN et de la synthèse de l'ADN (170), indiqué chez les patients atteints du cancer du poumon non à petites cellules et de mésothéliome pleural (171).

Le médicament n'est pas métabolisé de manière significative, plus de 80% est lié aux protéines plasmatiques et 70% à 90% du médicament inchangé est excrété dans l'urine dans les 24 premières heures. La demi-vie de pemetrexed est de 3,5 heures chez les patients ayant une fonction rénale normale, mais elle est prolongée chez les patients présentant une insuffisance rénale, et l'intoxication au médicament est augmentée (172).

Les effets indésirables les plus courants sont les effets hématologiques (la myélosuppression et la neutropénie), fatigue, diarrhée, nausée, mucosite et une éruption cutanée (171).

Le pemetrexed est capté par les cellules humaines par le biais de protéines membranaires transporteuses de folates, et notamment le récepteur « a » de folate (FR-a), et par le système rénal de transport des folates réduits (RFC-1). Une fois internalisé dans les cellules tubulaires, le pemetrexed subit une polyglutamylatation conduisant à des dérivés polyglutamates sans affinité pour FR-a et RFC. Ces dérivés sont alors « piégés » dans des cellules tubulaires entraînant ainsi une concentration intracellulaire élevée et prolongée, conduisant à la lésion tubulaire dose-limitante (170).

La toxicité rénale a été rapportée chez les patients qui ont reçu un traitement à haute dose (600 mg/m²), mais il était réversible et non progressive (172).

Le pemetrexed semble être bien toléré à des doses de 500 mg/m² avec supplément de vitamines en cas de clairance de la créatinine \geq 40 ml/min. La FDA recommande même une clairance de la créatinine supérieure à 45ml/min comme seuil pour administrer le médicament (171).

En pratique, pour les patients ayant un DFG de 40 à 79 ml/min. le pemetrexed est administré en une perfusion de 10 minutes toutes les 3 semaines à une dose de 500 mg/m² avec la supplémentation vitaminique (350–1000 mg d'acide folique par voie orale débuté plus de 5 jours avant l'administration du pemetrexed et maintenue tout au long de la thérapie couplée à l'administration intramusculaire de vitamine B12 à 1000 mg toutes les 9 semaines). Pour les patients dont le DFG est $>$ à 80 ml/min, une dose de pemetrexed plus élevée de 600 mg/m² est tolérée. Concernant les patients avec un DFG $<$ à 45 ml/min, il n'est pas recommandé d'utiliser le produit (170).

Une surveillance étroite du DFG est nécessaire, et il faut être prudent quant à l'utilisation concomitante d'autres médicaments néphrotoxiques, en particulier les AINS et cisplatine. En cas d'IRA, le retrait du pemetrexed doit être discuté avec l'oncologue quant à la balance bénéfique/risque entre le traitement du cancer métastatique, et le risque d'aggravation de la maladie rénale chronique.

4.2.3.9. Intoxication à la paraphénylène-diamine

La paraphénylène-diamine (PPD) ou para-aminobenzène est une amine aromatique dérivée de l'aniline, utilisée depuis 1863 par les femmes dans un but cosmétique comme teinture capillaire noire ou adjuvant de henné dans plusieurs pays d'Afrique et de Moyen Orient (173).

En effet, absorbée par voie orale, elle est responsable d'intoxication grave réalisant en premier temps une détresse respiratoire qui met en jeu le pronostic vital, en phase secondaire : une rhabdomyolyse et une insuffisance rénale (89).

L'insuffisance rénale myoglobinurique évolue en deux phases, une phase oligoanurique ou anurique et une phase de reprise de la diurèse avec normalisation de la fonction rénale à partir de la troisième semaine. L'atteinte rénale est de type nécrose tubulo-interstitielle aiguë caractéristique des insuffisances rénales aiguës accompagnant les rhabdomyolyses.

Différents mécanismes sont impliqués dans sa survenue : l'obstruction intratubulaire par des précipités de myoglobine (protéine de Tamm-Horsfall) et des cristaux d'acide urique, l'ischémie rénale secondaire à la libération de vasoconstricteurs sous l'influence des enzymes protéolytiques larguées par les muscles atteints, la toxicité rénale directe de la myoglobine ainsi que l'hypovolémie responsable d'une réduction du débit sanguin.

L'augmentation de la concentration de la créatinémie est plus importante que celle de l'urémie du fait de la libération de la créatine précurseur de la créatinine à partir des muscles lésés (173).

L'ingestion de colorant capillaire est une urgence médicale. Les mesures d'urgence devraient inclure un lavage gastrique. Les patients doivent être surveillés en cas de détresse respiratoire et l'intubation endotrachéale doit être effectuée tôt si un œdème laryngé se développe. L'acidose métabolique doit être corrigée. Une intervention précoce avec une solution saline à moitié normale et une perfusion de bicarbonate de soude s'est avérée bénéfique dans le traitement de la rhabdomyolyse. Toutes les modalités de dialyse - hémodialyse, dialyse péritonéale et traitement de substitution rénale en continu ont été essayées et se sont avérées utiles dans les cas d'insuffisance rénale aiguë. Les taux de mortalité varient entre 0,03% et 60% (174).

4.2.3.10. Intoxication par les bisphosphonates

Face à une symptomatologie principalement douloureuse et inflammatoire, les différents traitements « historiques » des métastases osseuses ont trouvé un certain renfort par l'arrivée sur le marché des bisphosphonates, et particulièrement les formes intraveineuses (le zolédronate, le pamidronate et l'ibandronate qui possède aussi une forme orale), les métastases osseuses surviennent, en règle générale, secondairement à des cancers dits ostéophiles, tels que les tumeurs du sein (40% des cancers du sein se compliquent de métastases osseuses), de la prostate (80% d'évolutivité osseuse), du poumon, du rein, de la thyroïde ou encore certains cancers digestifs (175).

CHAPITRE 4: ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

La toxicité rénale causée par l'acide zolédronique (zolédronate) est un événement indésirable bien connu. La surveillance post-commercialisation a révélé un certain nombre de cas d'insuffisance rénale liée à l'acide zolédronique (176). En 2003, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a signalé 72 cas d'IRA suite à l'administration de zolédronate dans des conditions usuelles. Sur les 72 cas rapportés de toxicité rénale, 27 ont nécessité un recours à la dialyse et 18 sont décédés (177).

Dans le sérum, la liaison aux protéines est variable avec l'ibandronate [ayant le pourcentage le plus élevé de liaison aux protéines (87%)], le zolédronate (56%) et le pamidronate (54%). Les bisphosphonates IV ne sont pas métabolisés, et sont excrétés inchangés par les reins par filtration glomérulaire, sans composante significative de sécrétion tubulaire. Les bisphosphonates ont une demi-vie rénale terminale plus longue avec le zolédronate (150 à 200 jours) contre 24 jours pour ibandronate (178).

La toxicité rénale du zolédronate est tubulaire par un mécanisme de NTA (177, 178). Ces NTA sont en règle réversibles à l'arrêt du traitement, lentement, et présentent la particularité de s'exprimer souvent par une élévation progressive de la créatininémie, parfois sur plusieurs mois.

Pour éviter la néphrotoxicité une évaluation de la fonction rénale par le calcul du DFG, à l'aide de l'une des deux formules : la formule de Cockcroft-Gault ou la formule MDRD est nécessaire ; le zolédronate nécessite une adaptation posologique dès 60 ml/min de clairance de la créatinine, avec une réduction de la posologie pour chaque diminution de 10 ml/min jusqu'à 30 ml/min. Pour les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min, le zolédronate ne doit pas être utilisé. Le pamidronate et l'ibandronate peuvent être utilisés à une posologie adaptée au niveau de l'insuffisance rénale, y compris chez les patients dialysés (Tableau 18) (175).

Dans une étude, en raison d'une détérioration de la fonction rénale, 26 des 57 patients (46%) sont passés de l'acide zolédronique au dénosumab (anticorps monoclonal inhibant la fonction des ostéoclastes et empêchant la résorption osseuse). Aucun des 26 patients n'a présenté une détérioration de la fonction rénale. Le dénosumab présente plusieurs avantages par rapport à l'acide zolédronique, à savoir la commodité de l'administration sous-cutanée et le fait qu'une surveillance de la fonction rénale et un ajustement de la dose ne sont pas nécessaires (176).

Tableau 18: Adaptations posologiques des bisphosphonates IV chez le patient IR (175).

Clairance CrS (ml/min)	Pamidronate (90 mg/10 ml ou 60 mg/10 ml ou 15 mg/10 ml)	Zolédronate (4mg/5ml)	Ibandronate (6 mg/6 ml ou 2 mg/2ml)
90-60	60-90 mg	4mg 60-50 : 3,5 mg 50-40 : 3,3 mg 40-30 : 3,0 mg	6mg
60-30			
30-15	60mg	Non recommandé	2mg
Hémodialyse			

4.3 LA NÉPHRITE INTERSTITIELLE AIGÜE

4.3.1. Définition

La néphrite interstitielle aiguë (NIA) est une cause fréquente d'IRA, l'histologie révèle un œdème et une infiltration cellulaire dans l'interstitium, et souvent une inflammation des tubules avoisinantes « tubulite ».

L'étiologie la plus courante de la NIA est la maladie d'origine médicamenteuse, qui serait à la base de 60 à 70% des cas ([179](#), [180](#)). Les NIA représentent environ 15 à 20 % des biopsies rénales réalisées dans un contexte d'IRA.

Dans ces situations, un antigène ou une haptène est hydrolysé par la cellule tubulaire et déclenche une réaction immunitaire après présentation au lymphocyte T, entraînant la libération de cytokines pro-inflammatoires et pro-fibrosantes. Différentes études ont montré chez l'animal que la fibrose pouvait être présente dès le septième jour. L'histologie rénale montre un œdème interstitiel quasi constant, un infiltrat lymphocytaire T surtout CD4 +, mais aussi composé de macrophages, de polynucléaires éosinophiles et de plasmocytes. Cet infiltrat est « agressif » entraînant tubulite et atrophie tubulaire ([Figure.16](#)). Des granulomes et des lésions de fibrose peuvent être présents. L'étude en immunofluorescence est négative ([128](#)).

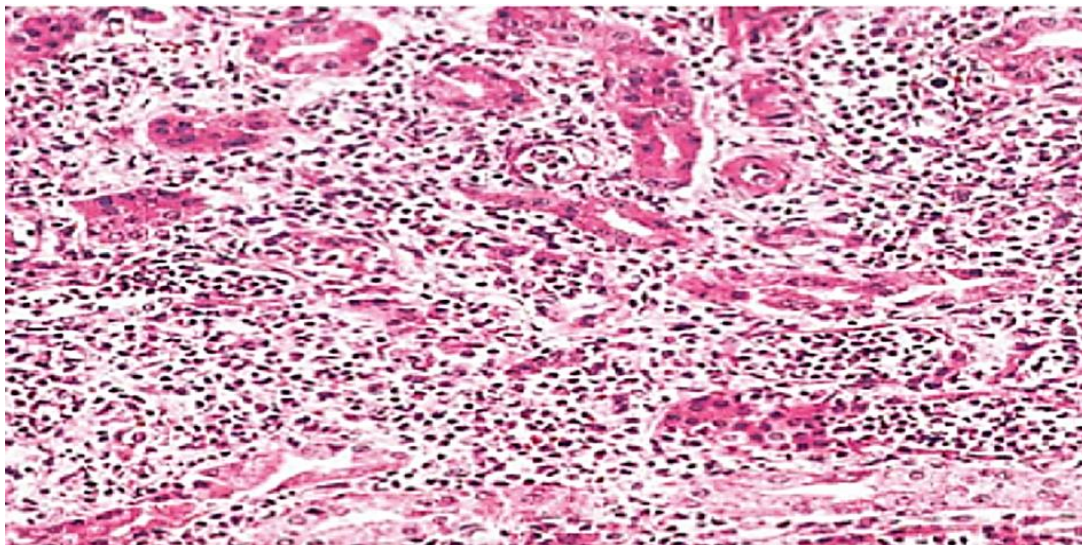


Figure 16:Néphrite interstitielle aiguë immunoallergique au cours d'un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens ([128](#))

Dans une étude faite entre Avril 2011 et Avril 2012 par les centres de néphrologie de l'ouest de la France portant sur 296 patients, une NIA était diagnostiquée chez 24 patients (8,1%). Pour 58 % de ces cas (14 patients), l'origine était médicamenteuse. Parmi les médicaments incriminés, les plus fréquents étaient : antibiotiques, anti inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) et anti vitamine K avec noyau indanedione ([181](#)). ([Tableau 19](#)).

CHAPITRE 4: ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

Tableau 19: Médicaments impliqués dans les 24 cas de NIA recensés par les centres de néphrologie de l'ouest de la France (181).

Médicaments impliqués dans les 24 cas de NIA recensés		
	Nombre de cas (cas biopsiés)	Pourcentage
AVK ¹	8 (3)	33,3
Antibiotiques ²	5 (2)	20,8
AINS ³	5 (4)	20,8
IPP ⁴	4 (3)	16,7
Autres : furosémide, nifédipine	2 (1)	8,3

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien ; AVK : antivitamine K ; IPP : inhibiteur de la pompe à protons ; NIA : néphropathie immuno-allergique.

¹ Fluindione ($n = 7$) ; warfarine ($n = 1$).

² Tazobactam-pipéracilline + clindamycine ; ciprofloxacine ; rifampicine ; ceftriaxone ; amoxicilline + acide clavulanique.

³ Ibuprofène ($n = 2$) ; diclofénac + ibuprofène ; ibuprofène (+rabéprazole) ; kétoprofène (+ésoméprazole).

⁴ Ésoméprazole (+furosémide) ; ésoméprazole ; oméprazole ; rabéprazole.

4.3.2. Signes évocateurs

Les NIA sont généralement secondaires à un mécanisme immuno-allergique, avec des manifestations extrarénales (fièvre, éruption cutanée, arthralgies, ictère, thrombopénie, hémolyse auto-immune, hyper éosinophilie ($> 0,6 \times 10^9/l$), hyper éosinophilurie et IRA). Le Tableau 20, tiré de grandes études récentes, résume les signes observés dans les NIA (182, 183).

Tableau 20: Signes des néphrites interstitielles aiguës médicamenteuses (182).

Signe	Fréquence (%)
Insuffisance rénale aiguë (IRA)	100
IRA nécessitant la dialyse	35
Arthralgies	45
Fièvre	36
Éruption cutanée	22
Éosinophilie ($> 500/mm^3$)	35
Hématurie microscopique	67
Hématurie macroscopique	5
Leucocyturie	85
Protéinurie non néphrotique	95

Habituellement, on observe une leucocyturie sans pyurie et une hématurie microscopique. Une protéinurie de débit modéré ($< 1 \text{ g/l}$) avec un tracé tubulaire complète le tableau. Le délai entre la prise médicamenteuse et le début de la symptomatologie est très variable. En fait la réaction allergique peut survenir à n'importe quel moment de l'administration chronique d'un

CHAPITRE 4: ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

médicament, même après plusieurs mois d'utilisation. Par conséquent, la notion d'introduction récente d'un médicament n'est pas indispensable pour évoquer le diagnostic (13). L'atteinte rénale est habituellement réversible en quelques jours à quelques mois.

La liste des médicaments potentiellement déclencheurs est longue. Les médicaments le plus souvent responsables sont les antibiotiques (en particulier les pénicillines), les AINS, l'allopurinol et les IPP (183-185).

Le traitement repose sur (128):

- L'arrêt du médicament en cause ;
- Le traitement symptomatique de l'IRA ;
- Les stéroïdes, prescrits par la plupart des équipes malgré l'absence d'études randomisées. La corticothérapie peut être proposée (0.5 à 1mg/kg par jour pendant 1 à 4 semaine suivie d'une décroissance sur quelque semaine) (13, 181).

Deux études prospectives ont tenté d'analyser la place des corticoïdes dans le traitement : ces études non randomisées ne permettent pas de conclure, mais soulignent que la guérison survient plus rapidement sous stéroïdes et que le risque de garder une insuffisance rénale chronique séquellaire est multiplié par six lorsque les corticoïdes sont débutés plus de sept jours après le diagnostic. Il semble donc probable que la récupération soit plus précoce et de meilleure qualité après traitement par corticoïdes (182, 183).

4.3.3. Les médicaments impliqués

4.3.3.1. Les NIA liés aux bêtalactamines

En 1968, Baldwin et al. ont décrit pour la première fois des cas de NIA médicamenteuses. Le médicament incriminé dans les 7 cas décrits était la méticilline (retirée du marché en 1987) (181).

Dans les premières descriptions de NIA médicamenteuse, déclenchée par la pénicilline ou la méticilline, les manifestations systémiques que présentait la grande majorité des patients étaient la fièvre, une éosinophilie et un exanthème (185). La présence de ces différents signes est moins fréquente avec les autres antibiotiques (Tableau 21).

Tableau 21: caractéristiques cliniques typiques de certains médicaments responsables de NIA (185).

Médicament	Caractéristiques cliniques
Bêtalactamines	Souvent: triade classique (fièvre, éosinophilie, éruption cutanée)
Sulfamidés	Souvent: triade classique (fièvre, éosinophilie, éruption cutanée)
Fluoroquinolones	Le plus souvent: aucun signe systémique
Rifampicine	Avant tout en cas d'administration intermittente, combinée à une anémie hémolytique, une thrombopénie et une hépatite; médiée par anticorps

CHAPITRE 4: ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

Les bêta-lactamines sont les mieux étudiées à cause de la fréquence des NIA sous méticilline par le passé. Cet antibiotique est aujourd'hui peu utilisé mais plusieurs cas ont été rapportés chez des patients sous ampicilline ou céphalosporines. La responsabilité du noyau b-lactame semble certaine car, chez plusieurs patients, deux épisodes de NIA sont survenus après prise de deux bêta-lactamine différentes (128).

4.3.3.2. Les NIA liés aux AINS

Les AINS représentent, depuis dix ans environ, la cause la plus fréquente de NIA. L'infiltrat mononucléé est particulièrement abondant (128). Les AINS peuvent induire une néphrite interstitielle granulomateuse aiguë (184).

L'IRA peut survenir une semaine à plusieurs mois après le début du traitement, laissant suggérer que l'hypersensibilité n'est pas le seul mécanisme physiopathologique en cause (128).

Parmi les AINS, le fénoprophène est la molécule la plus souvent responsable suivi par l'ibuprofène, l'indométacine, la phénylbutazone et le piroxicam, ce qui correspond probablement à la fréquence d'utilisation de ces molécules (180). Dans la littérature, on retrouve fréquemment le fénoprophène à l'origine de tableau de NIA avec protéinurie. Cette forme survient le plus souvent après plusieurs mois de prise d'un AINS chez des patients de plus de 50 ans (181).

4.3.3.3. Les NIA liés aux IPP

La première patiente décrite ayant développé une néphrite interstitielle a été publiée en 1992 par Ruffenach et al. Il s'agissait d'une femme âgée de 74 ans ayant reçu un traitement par oméprazole pendant plusieurs mois aboutissant à un tableau d'IRA avec éosinophilie. L'arrêt des médicaments pourvoyeurs a été suivi par une amélioration de la fonction rénale et une disparition des éosinophiles dans les urines (186).

Une cohorte étudiée comprenait 572 661 patients qui avaient commencé d'utiliser les IPP entre le 1er mai 2005 et le 31 Août 2009, l'étude a donc inclus 72 cas validés ayant présenté une NIA (46 confirmés histologiquement, 26 probable). L'oméprazole était l'IPP le plus souvent administré 41 parmi 46 (187).

Les IPP représentent également une exception notable en ce qui concerne la période de latence: cette durée est en moyenne de 3 mois et peut dans certains cas aller jusqu'à 1 an (185).

La NIA secondaire à l'administration des IPP est la conséquence d'une réaction d'hypersensibilité, dont le mécanisme exact n'est pas clairement élucidé (14).

La quasi totalité des IPP sont responsables de NIA: l'oméprazole, Lansoprazole, l'Esoméprazole, Rabéprazole et au Pantoprazole (187, 188).

CHAPITRE 4: ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

La Co-prescription d'un AINS et d'un IPP est fréquemment utilisée et pose le problème de l'emploi concomitant de deux molécules pouvant conduire à des réactions d'hypersensibilité. Cette association doit être utilisée avec précaution et nécessite la réalisation systématique d'un contrôle de la créatininémie si elle doit se poursuivre pendant plus d'un mois (181). Le risque augmente chez les sujets âgés de 60 ans et plus (187).

4.3.3.4. Les NIA liés aux AVK

La fluindione (Previscan®) est un anticoagulant de la famille des antivitamines K, délivré uniquement en France, où il est largement utilisé, que ce soit dans le cadre du traitement de la maladie thrombo-embolique ou pour la prévention des accidents emboliques lors de troubles du rythme cardiaque (189).

Quasi exclusivement la fluindione (87,5 %) (non commercialisée en Algérie) pour lequel la première description de NIA date de 1991. La Société de néphrologie de l'Ouest en France (SNO) a déjà rapporté 24 cas de NIA à la fluindione, avec réalisation d'une biopsie rénale, recensés de manière rétrospective jusqu'en 2010 (181).

Les manifestations de type immuno-allergique apparaissent deux à six semaines après l'initiation du traitement. Ils ne sont pas dose dépendante. De plus, ces signes cliniques (fièvre, adénopathie, atteinte cutanée) ou biologiques (éosinophilinémie, voire cytolysé hépatique) plaident en faveur d'un phénomène allergique. Enfin, les symptômes réapparaissent lors d'une nouvelle exposition.

Le traitement par corticoïdes comme dans toute pathologie allergique peut être proposé (0,5 à 1 mg/kg). L'élément essentiel du traitement reste, bien sûr, l'arrêt de l'exposition au toxique (189).

En cas d'emploi de la fluindione, il est souhaitable qu'au minimum un contrôle de la créatininémie soit réalisé environ 1 mois après son introduction (181).

4.4 LES NÉPHROPATHIES OBSTRUCTIVES SECONDAIRES AUX MÉDICAMENTS

4.4.1. Définition

Seulement un nombre restreint des patients traités par les médicaments incriminés développent une IRA, des coliques néphrétiques ou une cristallurie due à une obstruction tubulaire par des cristaux médicamenteux. La formation d'un calcul requiert donc la conjonction d'éléments liés au médicament lui-même et au patient qui le reçoit (190).

Les néphropathies obstructives secondaires aux médicaments peuvent avoir deux présentations cliniques différentes : soit le médicament précipite sous forme cristalline dans l'uretère ou dans les tubules intrarénaux (aciclovir, méthotrexate), soit le médicament s'organise en lithiase

CHAPITRE 4: ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

médicamenteuse (indinavir), l'association des deux cas étant possible (13). La néphropathie obstructive est objectivée par l'existence d'un obstacle sur la voie excrétrice (14).

Plusieurs facteurs favorisant l'IRA par précipitation intra tubulaire des médicaments (190):

- Traitement au long cours
- Posologie quotidienne élevée
- Excrétion urinaire élevée du médicament et/ou de ses métabolites
- Faible solubilité du médicament et/ou de ses métabolites
- Demi-vie courte du médicament entraînant un pic de concentration urinaire
- Traitement polymédicamenteux modifiant la pharmacocinétique ou le métabolisme du médicament
- Taille et morphologie des cristaux médicamenteux

Cet accident de précipitation intratubulaire des médicaments est particulièrement redouté chez les malades atteints de SIDA (191).

4.4.2. Signes évocateurs

L'obstruction intratubulaire par précipitation du médicament ou de ses métabolites se manifeste le plus souvent par (11):

- Des antécédents lithiasiques (14) ;
- L'administration de fortes doses, la déshydratation et la faible solubilité du médicament suspect ;
- Dilatation des voies excrétrices (non systématique).

4.4.3. Les médicaments impliqués

4.4.3.1. L'aciclovir (antiviral)

Plusieurs cas ont été rapportés dans la littérature et dont la fréquence est d'environ 10 % chez l'adulte (14). L'aciclovir est un produit cristallin, excrété par le rein par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire, et il est faiblement soluble dans l'urine voir insoluble en particulier dans la partie distale des tubules où le flux urinaire est diminué (11). La Communauté des infectiologues de langue française recommande une posologie de 15 mg/kg toutes les huit heures pour une durée de 21 jours en intraveineux pour le traitement de la méningoencéphalite herpétique (192).

Ce phénomène peut être à l'origine d'une insuffisance rénale de type obstructif suite à la précipitation de cristaux d'aciclovir dans la lumière tubulaire. Une cristallurie isolée est un signe précoce de néphropathie cristalline à l'aciclovir (14).

L'administration rapide d'aciclovir à une forte posologie par voie intraveineuse (bolus) est associée à un risque élevé de précipitation de cristaux dans les tubules.

CHAPITRE 4: ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

Les manifestations cliniques incluent des nausées, des douleurs lombaires, une hématurie.

Le délai d'apparition de l'insuffisance rénale est généralement très rapide et se situe entre 24 h et 96 h après le début du traitement, l'évolution est favorable après l'arrêt de l'aciclovir et l'augmentation des apports hydriques (14).

Les facteurs de risques d'insuffisance rénale liée à l'aciclovir consistent en une restriction hydrique, une posologie élevée administrée en bolus, une concentration plasmatique > 20 µg/ml, une insuffisance rénale préexistante et une association avec un autre médicament néphrotoxique (14, 193).

En dehors d'une insuffisance rénale de type obstructif, l'aciclovir peut entraîner une atteinte interstitielle aiguë et une nécrose tubulaire aiguë (192).

Le respect des mesures préventives suivantes permet de réduire les complications rénales (11):

- Évaluation de la fonction rénale du patient et adaptation de la posologie du médicament suivant la clairance de la créatinine;
- Dilution suffisante de l'aciclovir et administration en perfusion lente sur 1 heure;
- Apports hydriques suffisants, estimés à 1 litre par gramme d'aciclovir pour éviter la cristallisation urinaire.

4.4.3.2. Méthotrexate

Le méthotrexate (MTX) est un antimétabolite, antagoniste de l'acide folique, qui inhibe la dihydrofolate réductase. Il est largement prescrit à la fois dans des indications carcinologiques (leucémies, cancer du sein, carcinome gastrique ou œsophagien, des testicules, lymphomes) et dans des maladies inflammatoires (Psoriasis, polyarthrite rhumatoïde) (145). Le méthotrexate haute dose, c'est-à-dire plus de 1 g/m² est actuellement utilisé dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques, de certains lymphomes et d'ostéosarcomes (194).

L'incidence de la toxicité rénale du MTX est évaluée à 2% -12% lorsqu'il est prescrit à une dose supérieure à 500 mg / m² (109, 195).

Il fait l'objet d'une élimination rénale avec à la fois sécrétion et réabsorption tubulaires. Approximativement 10 % de la dose est excrétée dans les urines sous forme de 7-hydroxyméthotrexate (196), ce dernier devient toxique si le MTX est prescrit à une dose > 50 mg/kg par jour (197).

La néphrotoxicité est liée à sa précipitation intra tubulaire lorsque la solubilisation du MTX dans les urines n'est plus possible en raison de la trop forte concentration du produit. Ceci entraîne un syndrome obstructif intra parenchymateux avec NTA. L'insuffisance rénale aiguë est habituellement non oligurique (145).

CHAPITRE 4: ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

Facteurs de risque pour la toxicité associée au MTX comprend des antécédents de dysfonction rénale, déplétion volémique, urine acide et interactions médicamenteuses (cisplatine, AINS, le Bactrim®, et l'aspirine, qui inhibent la fixation du méthotrexate à l'albumine et en favorisent la néphrotoxicité) (109, 194).

Les Interactions médicamenteuse peuvent également contribuer à l'excrétion retardée de MTX et néphrotoxicité subséquente. Les agents qui présentent le risque le plus élevé de l'interaction défavorable sont ceux qui altèrent la clairance rénale du méthotrexate (Tableau 22) (109).

Tableau 22: Médicaments qui altèrent la clairance du méthotrexate (109).

Agent	Mécanisme d'inhibition
AINS ; Pénicilline et dérivés de pénicilline ; Salicylates, probénécide, gemfibrozil, triméthoprime-sulfaméthoxazole	Inhibition directe de l'excrétion rénale
Amphotéricine, Aminoglycosides, PCI	Néphrotoxicité qui conduit à une ↓ du DFG avec inhibition consécutive de l'excrétion rénal
Inhibiteurs de la pompe à protons	N'est pas clair; inhibition potentielle du méthotrexate

La thérapie par MTX haute dose impose une hyperhydratation alcaline (pH urinaire > 7,5) préalable et l'utilisation précoce de son antidote, l'acide folinique (50 mg par six heures dès H24), et la surveillance des taux circulants de méthotrexate à H24, H48 et H72. En effet, un haut risque de toxicité (rénale ou extrarénale) est attendu lorsque les méthotrexatémies sont supérieures à 15 µM à H24, à 1,5 µM à H48 et à 0,5 µM à H72 (194). L'hydratation et l'alcalinisation sont des mesures efficaces de prévention de la toxicité rénale du MTX.

4.4.3.3. Statines

Les statines constituent le traitement médicamenteux hypocholestérolémiant le plus puissant actuellement disponible. Dans de multiples essais thérapeutiques, leur efficacité est avérée en prévention cardiovasculaire primaire et secondaire à tous les âges et quel que soit le niveau de LDL-C initial. Cependant, l'utilisation des statines expose à des effets indésirables (hépatites, atteinte rénale, tendinopathies. . .) et notamment à une intolérance musculaire (198).

La rhabdomyolyse, effet indésirable potentiellement grave provoqué par le surdosage des statines, peut également entraîner une IRA de type obstructif. L'incidence de rhabdomyolyse est de 1,6/100 000 patients par année de traitement. L'incidence majorée de ces complications avec la cétivastatine a conduit à son retrait du marché en 2001 (198, 199).

CHAPITRE 4: ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

Dans une étude faite sur 475 patients de l'hôpital Johns Hopkins (USA), hospitalisés entre janvier 1993 et décembre 2001 pour rhabdomyolyse la statine est incriminé dans 20 cas (Tableau 23) (22).

Tableau 23: Médicaments associés à la rhabdomyolyse de l'hôpital Johns Hopkins (USA) (22).

Drogue	Nombre d'événements
Antipsychotiques	36
Statines	20
Zidovudine	13
Colchicine	8
Lithium	7
Antihistaminiques	7
Acide valproïque	3
Leuprolide	1
Amphétamines	1
Amiodarone	1
Oméprazole	2

La physiopathologie de l'IRA induite par la rhabdomyolyse est multiple et comprend également une cytotoxicité tubulaire directe de la myoglobine et une vasoconstriction (14).

Les risques de rhabdomyolyse sont accrus en présence de certains facteurs de risque (âge élevé, infections aiguës, insuffisance hépatique ou rénale, diabète, intervention chirurgicale) et lors de co-prescription de fibrates ou prescription conjointe de substance inhibant le cytochrome P450 3A4 (ciclosporine, antifongiques azotés, macrolides, antiprotéases, amiodarone, vérapamil et les IPP) (199-201).

Un dosage de CPK devrait être systématiquement effectué avant l'instauration d'un traitement hypolipémiant afin de dépister une éventuelle pathologie musculaire préexistante et d'aider à la décision médicale lorsque survient un possible effet secondaire du traitement (200).

4.4.3.4. Bactrim

Le triméthoprim / sulfaméthoxazole reste également le traitement recommandé pour une infection des voies urinaires non compliquée aux Etats-Unis (202), et le médicament de choix pour la prophylaxie et le traitement de la pneumonie à pneumocystis jirovecii (PJP) chez les patients immunodéprimés (203).

Le Sulfaméthoxazole est un acide faible, il est relativement insoluble dans l'urine acide et ont tendance à précipiter dans la lumière tubulaire lorsque le pH de l'urine diminue à 5,5. Les cristaux vont rapidement précipiter dans les reins, dans certains contextes cliniques, et provoquer une obstruction de la lumière tubulaire dans le néphron distal responsable d'IRA due à un dépôt intratubulaire (204).

CHAPITRE 4: ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

La fonction rénale est généralement réversible avec cessation du traitement aux sulfamides, alcalinisation de l'urine et l'établissement de débits d'urine vigoureux par correction de l'hypovolémie (204).

Le triméthoprime présente des similitudes structurelles et pharmacologiques avec l'amiloride diurétique épargnant le potassium. Aux doses utilisées dans la pratique clinique (généralement entre 80 et 160 mg deux fois par jour), la triméthoprime bloque le canal sodique épithélial (ENaC) dans la partie distale du néphron, altérant l'élimination du potassium rénal. L'hyperkaliémie induite par le co-trimoxazole est courante peut survenir rapidement avec à un risque plus élevé chez les patients recevant l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des inhibiteurs ou des bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine (205).

4.5 LES NÉPHROPATHIES VASCULAIRES

4.5.1. Définition

Les néphropathies vasculaires sont caractérisées par des éléments cliniques communs, une hypertension artérielle, une absence d'anomalie majeure à l'examen du sédiment urinaire et une insuffisance rénale souvent sévère et rapidement progressive.

Les médicaments entraînant des néphropathies vasculaires sont principalement responsables de forme aiguë telle que la microangiopathie thrombotique (MAT).

Les MAT sont définis comme un syndrome regroupant un ensemble de pathologies distinctes caractérisées par l'association d'une anémie hémolytique mécanique (qui se traduit par la présence de schizocytes sur le frottis sanguin), d'une thrombopénie périphérique de consommation, et de défaillances d'organe de sévérité variable. Au plan histopathologique, le syndrome de MAT se définit par la présence de microthrombi obstruant la lumière des capillaires et des artérioles de la microcirculation au sein de différents organes. Ces principales pathologies sont le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) (ou syndrome de Moschcowitz) et le syndrome hémolytique et urémique (SHU) (206). Sur le plan clinique, il est souvent difficile de distinguer ces deux entités mais lorsque l'atteinte rénale est au premier plan, on parle de SHU alors que lorsque l'atteinte viscérale est diffuse avec présence de signes neurologiques et de fièvre, on parle de PTT (207).

Les médicaments classiquement responsables de MAT iatrogènes sont les thérapies ciblées dont les anti- VEGF, Gemcitabine, la mitomycine C, la ciclosporine, le tacrolimus, la quinine, la ticlopidine, et le clopidogrel (11, 14).

4.5.2. Signes évocateurs

- Fièvre ;
- Anémie hémolytique (élévation des lactico-déshydrogénases (LDH), effondrement de l'haptoglobine et schizocytes) ;
- Thrombocytopénie ;
- IRA

4.5.3. Les médicaments impliqués

4.5.3.1. Les Anti-angiogéniques

Les médicaments anti-angiogéniques sont de plus en plus utilisés dans le traitement de certains cancers (colon, sein, poumon, foie et rein) dont le mécanisme d'action finale est de gêner l'angiogénèse des néovaisseaux tumoraux (Tableau 24):

- Soit par des anticorps monoclonaux bloquant le Vascular Endothelial Groth Factor (VEGF) : bévacizumab.
- Soit par des inhibiteurs des tyrosines kinases (82), dirigés contre le récepteur du VEGF: sunitinib, sorafénib.
- Soit Inhibiteurs de mTOR (Mammalian Target Of Rapamycin) : ont utilisés en oncologie depuis peu de temps mais sont connus de longue date es néphrologues en tant qu'agents immunosuppresseurs utiles à la prévention des rejets de greffe rénale ,ces agents thérapeutiques tels que le sirolimus, l'everolimus ou le temsirolimus inhibe à la fois l'angiogénèse et la croissance tumorale (208).

Tableau 24: principaux produits anti-angiogéniques

Principaux produits anti-angiogéniques			
Molécule	Mécanisme action	Nom commercial	Voie d'administration
Bevacizumab	Anti VEGF	AVASTIN	IV, une injection toutes les deux semaines
Sunitinib	Anti TK	SUTENT	VO, administration quotidienne quatre semaines sur six
Sorafénib	Anti TK	NEXAVAR	VO, administration quotidienne

La néoangiogénèse tumorale est un processus complexe impliquant un déséquilibre entre les facteurs proangiogéniques (vascular endothelial growth factor [VEGF] et basic fibroblast growth factor [bFGF] principalement) et les facteurs anti-angiogéniques (angiostatine, endostatine et thrombospondine) à la faveur des premiers. Le facteur de croissance VEGF et ses récepteurs (VEGFR-1, VEGFR-2 et VEGFR-3) sont des facteurs de survie des cellules endothéliales indispensables à la néoangiogénèse tumorale. Le mécanisme d'action anti-angiogénique principal de ces médicaments est une inhibition pharmacologique de la voie du VEGF.

En territoire tumoral, le blocage de la voie VEGF entraîne une inhibition de la croissance cellulaire, induit l'apoptose des cellules endothéliales et une diminution de la vascularisation tumorale. En territoire non tumoral, le VEGF et son récepteur VEGFR sont fortement exprimés par l'organe le plus vascularisé de l'organisme : le rein.

CHAPITRE 4: ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

Le rein adulte conserve physiologiquement une forte expression de VEGF/VEGFR, dont le rôle est de maintenir l'endothélium fenêtré des glomérules au sein d'un vaste réseau capillaire qui filtre chaque jour 180 litres de sang. Les anti-angiogéniques diminuent expérimentalement la densité capillaire (ce qui diminue la perfusion rénale et augmente les résistances périphériques) et réduisent la synthèse de NO par les cellules endothéliales, ce qui compromet la vasodilatation endothélium-dépendante. Ces deux mécanismes pourraient rendre compte de la fréquence de l'HTA et de la protéinurie observée, dans un certain nombre de cas, sous anti-VEGF (208).

La toxicité rénale des molécules anti-VEGF est classe-dépendante, dose-dépendante et additive. Elle inclut une HTA, une protéinurie, parfois une insuffisance rénale et des atteintes parenchymateuses rénales de type MAT, glomérulopathie et néphropathie interstitielle (209).

L'aspect histologique aux cours des MAT permet d'identifier des lésions glomérulaires spécifiques de l'action des anti-VEGF sur le glomérule : il existe une endothéliose définie par des cellules endothéliales très turgescentes bombant dans la lumière capillaire et une mésangiolyse avec des cellules endothéliales gonflées dont la matrice extracellulaire mésangiale est œdémateuse, fibrillaire et s'accompagnant de la perte de noyaux mésangiaux. Les parois montrent des « double contours » avec espace clair et les lumières capillaires sont réduites (Figure.17). En immunofluorescence, on observe peu ou pas de dépôts, de la fibrine et du C3 dans les thromboses glomérulaires ou artériolaires. Le marquage avec l'anti-VEGF montre des pédicelles isolés et la disparition des podocytes dans les zones de mésangiolyse chez un patient traité par anti-VEGF ayant développé un syndrome néphrotique (210).

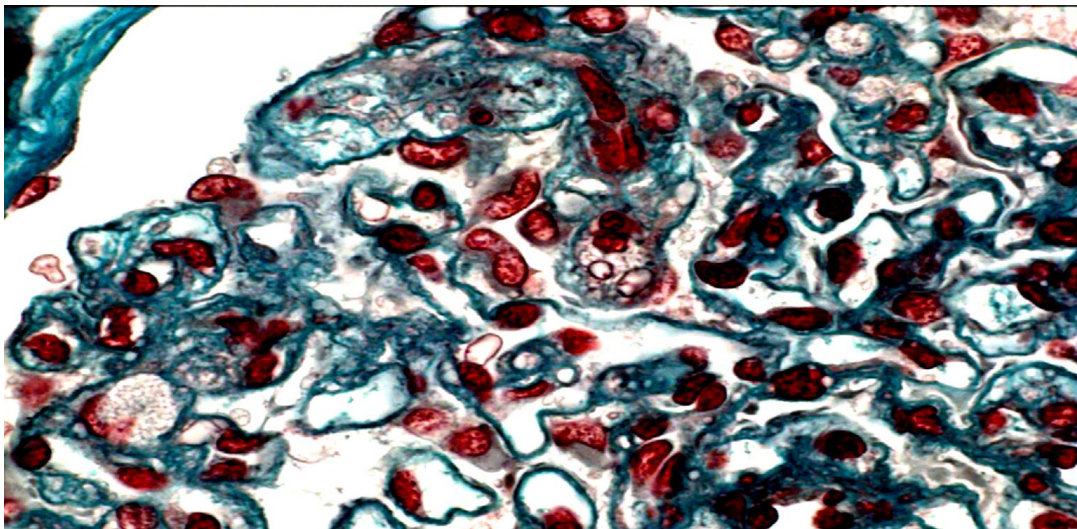


Figure 17: Biopsie rénale sous anti-VEGF(210)

Ainsi, il est nécessaire de surveiller la pression artérielle, la créatininémie et la protéinurie chez les patients traités par anti-angiogéniques, selon le schéma suivant : avant l'initiation du traitement, une fois par semaine le premier mois de traitement et une fois par mois les mois suivants (11).

La prise en charge de l'hypertension artérielle sera réalisée par l'utilisation d'un IEC ou ARAII en cas de protéinurie > 1 g/j. En cas de protéinurie comprise entre 1 et 3 g/j, le traitement anti

CHAPITRE 4: ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

angiogénique peut être maintenu avec une surveillance mensuelle néphrologique. Si la protéinurie est > 3 g/j, un traitement par un IEC ou ARAII doit être instauré et un avis néphrologique rapidement demandé. Si la protéinurie reste stable et en l'absence de syndrome néphrotique sévère, le traitement n'est pas nécessairement interrompu si le patient est répondeur au traitement (211).

Les situations qui doivent conduire à l'arrêt du traitement anti-angiogéniques. Il s'agit des complications suivantes (210) :

- Une MAT
- Un syndrome néphrotique sévère mal toléré cliniquement (Hypotension sévère, patient confiné au lit)
- Une insuffisance rénale rapidement progressive sévère
- Une HTA maligne
- Une leucoencéphalopathie postérieure
- Une poussée d'insuffisance cardiaque non contrôlée (avis cardiologique déterminant)
- Un accident vasculaire cérébral
- Un infarctus du myocarde (avis cardiologique déterminant).

4.5.3.2. Gemcitabine

La gemcitabine est un analogue nucléosidique qui a montré son efficacité en monothérapie ou en association dans le traitement du cancer du pancréas, des voies urinaires, de l'ovaire et des tumeurs bronchiques non à petites cellules.

Les principales toxicités observées avec cette substance en dehors du syndrome pseudo grippal sont hématologiques, pulmonaires, digestives et néphrotoxiques marqué par une altération de la fonction rénale avec une augmentation de la créatinine comprise entre 1,2 et 5 fois la normale, et l'apparition d'une protéinurie et d'une hématurie respectivement chez 48 et 41% des patients, et se complique de MAT dans 0,015 % à 1,4 % des cas (114). Certains auteurs rapportent une toxicité survenant plus volontiers à partir d'une dose cumulée $>20\ 000$ mg/m² et dans un délai moyen de 7 mois (212, 213). Les facteurs de risque mis en évidence sont essentiellement l'association au Cisplatine (145).

Le mécanisme physiopathologique de la MAT induite par la gemcitabine reste incomplètement compris. Une lésion des cellules endothéliales des capillaires glomérulaires et des artéioles rénales par la toxicité médicamenteuse directe est probable. L'exposition du sous-endothélium provoque une adhésion et une agrégation des plaquettes, une augmentation du facteur tissulaire qui se lie au facteur VII avec activation et génération de thrombine qui aboutit à la formation des polymères de fibrine responsables de la fragmentation des hématies et de l'insuffisance rénale (213).

L'arrêt de la chimiothérapie et le contrôle rigoureux de la pression artérielle en utilisant préférentiellement les IEC et/ou les ARAII sont les deux premières mesures thérapeutiques à mettre en œuvre (114), puis et après discussion sur le pronostic des patients, les échanges

CHAPITRE 4: ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

plasmatiques peuvent être proposés en première ligne, et en cas d'échec après cinq à sept séances, l'éculizumab qui permet la rémission hématologique et rénale, permet de limiter les dialyses et les transfusions. Cela est vrai à condition de savoir arrêter les injections (212). Après arrêt de la gemcitabine, moins de 30 % des patients récupèrent complètement leur fonction rénale (11).

Un dépistage systématique avant chaque cycle de gemcitabine par la recherche de signes fonctionnels évocateurs, la mesure de la pression artérielle et la réalisation d'un bilan biologique comprenant un hémogramme, un dosage de la créatinine plasmatique et la recherche d'une protéinurie et/ou d'une hématurie par bandelette urinaire (114).

4.5.3.3. Mitomycine C

La Mitomycine C est une prodrogue activée par un métabolisme enzymatique rapidement saturable, même aux doses thérapeutiques, chez des sujets ayant une fonction rénale normale. L'excrétion urinaire de la molécule mère est ralentie chez le patient insuffisant rénal, induisant une augmentation et une prolongation de la production de la forme active du médicament (214, 215).

La fréquence de la toxicité rénale causée par la Mitomycine varie de 2 à 25% (216). Le principal effet secondaire rénal est le syndrome hémolytique et urémique, souvent grave. Le diagnostic repose sur l'aggravation d'une anémie hémolytique avec présence de schizocytes sur le frottis sanguin, une thrombocytopenie. L'IRA est associée à une protéinurie et une hématurie. Les symptômes cliniques et biologiques apparaissent après plusieurs mois de traitement (6-17 mois) (145).

La physiopathologie de la néphrotoxicité de la Mitomycine est inconnue. Il est admis qu'une dose maximale cumulée de 40 mg/m² permet de provoquer cet événement. Il faut rappeler que le traitement par d'autres anticancéreux (5-fluorouracile, vincristine, cisplatine, bléomycine, adriamycine) peut être associé à un syndrome hémolytique et urémique (145, 216). Les corticoïdes et les échanges plasmatiques peuvent améliorer considérablement la fonction rénale.

4.5.3.4. les inhibiteurs de la calcineurine

Une forme particulière de toxicité vasculaire est observée lors de surdosages des inhibiteurs de la calcineurine (ICN).

La toxicité endothéliale des ICN se manifeste par une modification du phénotype anti-agrégats plaquettaire de l'endothélium, et la formation de thrombi plaquettaires dans la lumière des artérioles, accompagné de lyse des globules rouges circulants. Cette occlusion microvasculaire se manifeste par une IRA, une HTA, et parfois des signes neurologiques avec localisation occipitales.

Cette IR est concomitante d'un surdosage en ICN, est habituellement réversible, parfois avec des séquelles dans la mesure où des lésions ischémiques tubulaires ou glomérulaires peuvent

CHAPITRE 4: ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

être fixés. Il existe probablement une susceptibilité individuelle à la survenue de ces MAT, sans toutefois que les facteurs génétiques soient clairement identifiés (125).

4.6 LES NÉPHROPATHIES GLOMÉRULAIRES

4.6.1. Définition

Les néphropathies glomérulaires ne sont pas les plus courantes et sont très souvent secondaires à des processus immunologiques (13). Une atteinte glomérulaire ne se manifeste pas nécessairement par une baisse du DFG (14).

L'étude histologique rénale met en évidence soit des lésions glomérulaires minimales (LGM), soit des dépôts sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire évocateurs de GEM (23).

En effet, il existe des mécanismes de compensation du rein permettant un maintien de la filtration glomérulaire normale par les néphrons sains restants, même si une part importante des néphrons est lésée de façon irréversible. C'est ce que l'on nomme la capacité de réserve fonctionnelle rénale (14).

4.6.2. Signes évocateurs

Les signes évocateurs d'une toxicité glomérulaire sont (11):

- Syndrome œdémateux ;
- Protéinurie modérée à sévère, de masse moléculaire élevée ;
- Hématurie avec cylindres hématiques.

Les médicaments classiquement mis en cause dans le développement d'une atteinte glomérulaire (LGM ou HSF) sont la D-pénicillamine, interféron α , AINS, pamidronate et Sirolimus (13, 14, 217). Ces derniers sont résumés dans le Tableau 25 suivant.

Tableau 25: Médicament associés à une maladie à LGM et HSF(217).

Médicament associés à une maladie à LGM et HSF	
Maladie à LGM	IFN- α et - β Pamidronate Lithium Anti-inflammatoires non stéroïdiens Inhibiteurs de la cyclooxygénase-2
Maladie à HSF	IFN- α et - γ Pamidronate Lithium Sirolimus Stéroïdes anabolisants

CHAPITRE 4: ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

La connaissance du risque de néphropathie lié à la prescription de certains médicaments, permet de mettre en œuvre une surveillance des paramètres urinaires (protéinurie, sédiment urinaire). L'évolution est généralement favorable à l'arrêt du médicament. L'efficacité des corticoïdes n'est pas démontrée.

4.6.3. Les médicaments impliqués

4.6.3.1. La D-pénicillamine

La D-pénicillamine (Trolovol®) est un antirhumatismal d'action lente. Elle a la propriété de chélater les métaux lourds, en particulier le cuivre sérique, ce qui explique son emploi dans la maladie de Wilson, ainsi dans le traitement de l'intoxication par le plomb, la cystinurie et dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde. C'est un thioréducteur qui rompe les ponts disulfures des macroglobulines et produit la dépolymérisation des facteurs rhumatoïdes IgM. Elle interfère avec la synthèse du collagène (218).

La toxicité rénale de la D-pénicillamine peut se manifester par un syndrome néphrotique, défini par une protéinurie > 3 g/24 h ; une hypoalbuminémie < 30 g/l ; des œdèmes et une hyperlipidémie (219).

Dans une revue de la littérature, 63 cas de syndromes néphrotiques ont été répertoriés sous D-pénicillamine entre 1963 et 2004. Dans certains cas, le syndrome néphrotique a surgi environ 3 semaines après le début du traitement. Chez certains patients, une protéinurie isolée peut néanmoins subsister.

Classiquement, le syndrome néphrotique est réversible à l'arrêt du traitement avec ou sans corticoïdes (14).

Un cas de glomérulonéphrite avec ANCA positives a également été rapporté : une patiente a développé une vascularite à ANCA anti-MPO, deux ans après initiation d'un traitement par D-pénicillamine, engendrant une IRA et une détresse respiratoire (220).

4.6.3.2. Les interférons

L'interféron inhibe la synthèse de protéines et dégrade les acides nucléiques viraux. C'est aussi un immunomodulateur, et donc une cytokine à part entière, puissant promoteur de l'immunité cellulaire (lymphocytes cytotoxiques, cellules tueuses) utilisé en cancérologie : pour le cancer rénal et le mélanome, et comme traitement antiviral au cours des hépatites chroniques B, C et D (221).

Environ 25% des patients traités par l'interféron alpha développent une insuffisance rénale et une protéinurie légère à modérée, et 10% une augmentation de la créatininémie (222).

La plupart des cas d'IRA survenus chez les patients atteints d'hémopathie maligne ou d'hépatite. L'histologie rénale retrouve des LGM, des hyperplasies glomérulaires; une hyalinose segmentaire et focale ; une glomérulonéphrite extracapillaire ; ou un syndrome hémolytique et urémique (221, 223).

CHAPITRE 4: ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

Ces observations surviennent après un mois minimum de traitement et parfois après de très faibles doses. Une hématurie microscopique associée peut également être présente. L'insuffisance rénale aiguë est réversible une fois sur deux ([145](#), [224](#)).

Dans le cadre de l'utilisation des interférons dans le traitement des hépatites B et C, il n'y a pas de corrélation entre la survenue d'une atteinte rénale et le type d'interféron, la voie d'administration, la posologie, la durée du traitement et le terrain ([13](#)).

La surveillance étroite de la fonction rénale est recommandée ([224](#)).

4.6.3.3. Autres

4.6.3.3.1 AINS

Les AINS sont largement utilisés pour leurs propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Ils inhibent la COX-1 et la COX-2, bloquant ainsi la production de prostaglandine, de prostacycline et de thromboxane. Le syndrome néphrotique a été signalé après l'utilisation de plusieurs classes d'AINS ayant des structures chimiques variées, notamment des dérivés de l'acide propionique (kétoprofène, fénoprofène et ibuprofène), des dérivés de l'acide acétique (diclofénac, sulindac et tolmétine), des dérivés de l'acide énolique (piroxicam), et inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (étodolac et célécoxib) ([225](#)).

La survenue d'un syndrome néphrotique sous traitement par AINS peut être liée à l'apparition soit de lésions glomérulaires minimes ([217](#)) ou le développement de GEM ([225](#)). La néphropathie glomérulaire survient avec un délai de quelques mois. La majorité des patients présentant un syndrome néphrotique.

Une récupération de la fonction rénale est en règle générale observée. Un traitement par stéroïdes peut être bénéfique lorsque la SN persiste malgré le retrait du médicament.

4.6.3.3.2 Sel d'or

Les sels d'or, y compris les préparations orales et parentérales prescrits dans le cadre du traitement d'une polyarthrite rhumatoïde, sont responsables dans 10 à 20 % des cas de l'apparition d'une protéinurie, voire d'un syndrome néphrotique ([226](#)). Ces médicaments sont rarement utilisés de nos jours.

L'étude histologique révèle l'existence fréquente d'une GEM ([226](#)), l'or cible les épithéliums tubulaires et conduit à la libération d'antigènes tubulaires réagissant de manière croisée avec les antigènes de podocytes ([225](#)).

Le pronostic est en général excellent avec une rémission et une disparition de la protéinurie après arrêt du traitement, dans un délai de 4 à 18 mois. Il n'y a pas d'indication de traitement corticoïde dans cette situation.

Une prédisposition génétique a été suggérée, notamment chez les porteurs de l'antigène tissulaire HLA B8 ou DR3 ([226](#)).

4.6.3.3 Pamidronate

Le pamidronate (Aredia®) est un des bisphosphonates, qui sont des inhibiteurs de la résorption osseuse par une activité antiostéoclastique. Les indications du pamidronate comprennent l'hypercalcémie maligne, lésions osseuses ostéolytiques de myélome multiple ou cancer du sein et maladie de Paget (227). Pour les indications malignes, la dose recommandée de pamidronate va jusqu'à 90 mg perfusé mensuellement pendant 3h. Bien que non approuvé pour le traitement de l'ostéoporose post ménopausique, une cure de pamidronate de 30 à 60 mg par voie IV tous les 3 mois, a démontré une augmentation des minéraux osseux et de la densité de la colonne vertébrale et de la hanche de 11 et 5,5%, respectivement, sur une période de 2 ans. Les données limitées sur le pamidronate oral (4,8 à 6,0 mg / kg/ j) pour l'ostéoporose reflètent un profil rénal sûr (178).

Plusieurs cas de néphrotoxicité associée aux bisphosphonates ont été rapportés dans la littérature. La néphrotoxicité variait selon le type de bisphosphonate, et avait un caractère dose-dépendant. Les anomalies rapportées pour le pamidronate étaient de type glomérulopathies (hyalinose segmentaire et focale, parfois collapsante, lésions glomérulaires minimes) (228). Outre son effet inhibiteur sur la réabsorption osseuse, le pamidronate exerce un certain nombre d'effets intracellulaires sur l'ostéoclaste, dont une inhibition de la voie du mévalonate et une baisse de la prénylation des petites GTPases, entraînant une désorganisation du cytosquelette d'actine, une disparition de la bordure festonnée (ruffled) et des altérations du trafic des protéines et de la signalisation intracellulaire. Comme l'ostéoclaste et le podocyte possèdent tous deux un cytosquelette spécialisé à base d'actine avec des extensions cellulaires hautement différenciées, il est tentant d'imaginer qu'une cytotoxicité analogue pourrait être dirigée contre le podocyte (229).

La CrS doit être mesurée avant chaque administration et chaque traitement doivent être retenus suite à une augmentation de 5 mg / l de la CrS chez des patients avec une fonction rénale normale ou une augmentation de 10 mg / l dans la créatinine chez les patients présentant une fonction rénale anormale de base. L'évaluation intermittente de la protéinurie est également recommandé à intervalles de 3 à 6 mois (178).

Chez les patients recevant du pamidronate de sodium pour des métastases osseuses et qui présentent une détérioration évidente de la fonction rénale, le traitement devra être suspendu jusqu'à ce que la fonction rénale revienne à moins de 10% de différence de la valeur de départ. Pour l'insuffisance rénale sévère, le temps de perfusion de pamidronate devrait être augmenté à 4-6 h, avec réduction de la dose.

Les facteurs de risque pour la néphrotoxicité étaient : des cancers avancés, des antécédents de traitement par bisphosphonates (principalement le pamidronate) et l'exposition à un anti-inflammatoires non stéroïdiens (178).

4.6.3.3.4 Mitomycine C

Utilisée dans le traitement des cancers du tube digestif, du pancréas et du sein, elle peut être responsable de syndrome hémolytique et urémique associant l'anémie hémolytique et un syndrome de néphropathie glomérulaire avec insuffisance rénale rapidement progressive ([226](#)).

CHAPITRE 5 :

**AUTRES ÉTIOLOGIES DE L'IRA
TOXIQUE**

CHAPITRE 5: AUTRES ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

5.1 IRA TOXIQUE AUX COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES

L'usage des compléments alimentaires est prévalent dans la population générale, afin de renforcer l'état de santé ou traiter des maladies. Considérés comme des produits naturels, non nocifs, ils sont facilement accessibles hors prescription médicale, ce qui empêche l'identification d'une éventuelle contre-indication et complique la détection d'éventuels effets indésirables. Pourtant, les compléments alimentaires peuvent être néphrotoxiques. Notamment, les herbes chinoises à base d'acide aristolochique, la vitamine C à haute dose, la créatine et les compléments alimentaires hyperprotéinés peuvent entraîner une insuffisance rénale aiguë ou chronique, parfois irréversible (19).

La toxicité rénale se manifeste par des signes peu spécifiques, liés à une insuffisance rénale et des anomalies sanguines et urinaires témoignant d'une atteinte tubulaire, interstitielle, plus rarement vasculaire ou glomérulaire, dépendant de l'agent toxique (10).

5.1.1. Acide aristolochique

La néphropathie aux acides aristolochiques (NAA) a été décrite il y a plus de vingt ans (1992), chez des femmes de la région de Bruxelles, sans antécédent néphrologique qui avaient consommé des gélules à visée amaigrissante, à base d'extraits de racines de plantes chinoises : l'*Aristolochia fangchi*, utilisée en médecine traditionnelle chinoise (19, 230).

Initialement appelée « néphropathie aux herbes chinoises », la NAA a touché plus de 100 patients en 1998, malgré le retrait du marché belge de la substance incriminée. D'autres cas de NAA ont été rapportés dans le monde entier. Leur nombre est cependant probablement sous-estimé, surtout en Asie du Sud-Est, compte tenu de l'existence de multiples préparations contenant des AA ou contaminées par ceux-ci, largement utilisées en médecine traditionnelle chinoise, japonaise ou indienne et disponibles via les sites Web, malgré un avertissement de la FDA.

La majorité des effets néphrotoxiques rapportés chez l'humain s'exprime sous la forme d'une maladie rénale chronique avancée au moment du diagnostic. L'évolution peut en être très rapide et ce, en dépit de l'arrêt de toute exposition aux AA. La biopsie rénale confirme le diagnostic démontrant une fibrose interstitielle étendue respectant les glomérules, associée à une atrophie ou même à une disparition des tubules (231).

D'autre part, quelques travaux rapportent un ou plusieurs cas d'IRA sur NTA secondaire à une exposition confirmée aux AA. Selon une étude chinoise récente portant sur 13 cas, la dose moyenne d'AAI ingérée était significativement supérieure à celle du groupe présentant une maladie chronique ; par ailleurs, l'évolution de ces cas était péjorative, la majorité d'entre eux (10/13) dégradant progressivement leur fonction rénale. Cinq sur dix patients ont atteint le stade terminal en 1 à 7 ans (moyenne 2 ans) (231).

Selon l'expérience disponible concernant les cas d'IRA, une prise en charge symptomatique ne peut a priori pas prévenir une évolution péjorative vers la chronicité.

CHAPITRE 5: AUTRES ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

Des cas de syndrome de Fanconi avec amino-acidurie ont aussi été décrits, suggérant que la cellule tubulaire proximale est une cible privilégiée de la toxicité des AA.

Un traitement par des stéroïdes est proposé si la filtration glomérulaire est supérieure à 20 ml/min/1,73 m², en particulier si l'histologie rénale montre une inflammation péri-tubulaire.

Les AA ont également un potentiel hautement cancérogène au niveau de l'urothélium. Sur 39 patients atteints d'une néphropathie aux AA, Nortier a rapporté que dix-huit cas (48%) présentaient aussi un carcinome urothélial. Une augmentation dose-dépendante du risque oncogène est suggérée. Chez tout patient connu ou suspect d'une NAA, une surveillance oncologique est proposée (19).

5.1.2. L'Acide ascorbique

Les suppléments d'acide ascorbique, ou vitamine C, sont fréquemment utilisés pour la prévention de la grippe et des maladies cardiovasculaires, en raison de leur action antioxydante. La vitamine C est en effet métabolisée en oxalate. Des cas d'insuffisance rénale aiguë, secondaire à la précipitation des cristaux d'oxalate de calcium dans les tubules rénaux, ont été décrits chez des patients consommant entre 500 mg et 2 g par jour de façon prolongée.

5.1.3. La Créatine

La créatine monohydrate est un oligopeptide synthétisé de façon endogène dans le foie, les reins et le pancréas à partir des acides aminés glycine, arginine et méthionine. Elle provient également des aliments ingérés (viande, poisson). La créatine est populaire dans le milieu sportif amateur et professionnel, grâce à sa capacité de mobiliser l'énergie maximale en vue d'un effort physique de courte durée, ainsi que son potentiel musculaire trophique. Les effets délétères de la créatine sur les reins sont connus mais peu fréquents. Une néphrite interstitielle réversible ou une rhabdomyolyse peuvent survenir suite à la consommation de suppléments contenant de la créatine.

5.1.4. Les Compléments alimentaires hyperprotéinés

Chez le sujet sain, obèse ou diabétique mais sans maladie rénale chronique, un apport élevé en protéines ne semble pas néphrotoxique, au moins à court et moyen termes. Néanmoins un régime riche en protéines et une consommation de compléments alimentaires hyperprotéinés sont contre indiqués en cas de maladie rénale chronique.

5.1.5. La réglisse

La racine de la réglisse contient de la glycyrrhizine, connue pour ses effets thérapeutiques contre les ulcères gastriques, les hyperlipidémies, les allergies, son action anti inflammatoire et immunostimulante.

De rares cas d'insuffisance rénale aiguë anurique et de tubulopathie, secondaires à une rhabdomyolyse hypokaliémique, ont été décrits.

CHAPITRE 5: AUTRES ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

5.1.6. Autres compléments alimentaires

D'autres compléments alimentaires ont, très occasionnellement, été associés à une néphrotoxicité. Il s'agit de compléments alimentaires contenant de l'**éphédra**, du **cranberry** (canneberge), de la **yohimbine**, de la **L-lysine**, de l'**artemisia absinthium** (absinthe), de la **larrea tridentate** et du **chrome**.

Tableau 26: Rares cas de néphrotoxicité de certains compléments alimentaires (19).

	Indications	Néphrotoxicité
Ephédra	<ul style="list-style-type: none">• Rhinite allergique• Asthme• Perte pondérale• Stimulant	Néphrolithiase secondaire aux calculs d'éphédrine, noréphédrine, pseudoéphédrine
Cranberry (canneberge)	Infections urinaires à répétition	Néphrolithiase secondaire à une hyperoxalurie
Yohimbe	Dysfonction érectile	Lupus érythémateux induit avec atteinte rénale
L-Lysine	Herpès labial	Dysfonction tubulaire proximale – syndrome de Fanconi (<i>glycosurie, aminoacidurie, phosphaturie</i>)
Artemisia absinthium	Troubles digestifs	Insuffisance rénale aiguë secondaire à une rhabdomyolyse
Larrea tridentate (Chaparral)	<ul style="list-style-type: none">• Antioxydant• Anti-inflammatoire	<ul style="list-style-type: none">• Maladie rénale cystique• Adénocarcinome rénal
Chrome	<ul style="list-style-type: none">• Diabète de type 2• Hypolipémiant• Perte pondérale• Augmentation de la masse musculaire	<ul style="list-style-type: none">• Nécrose tubulaire aiguë• Néphrite interstitielle

5.2 IRA TOXIQUE AUX METAUX LOURDS

L'arsenic, le cadmium, le mercure et le plomb, sont des éléments ubiquitaires qui vont inéluctablement contaminer les aliments. Ils peuvent induire divers effets toxiques à faible niveau d'exposition, *via* le régime alimentaire. Le risque pour le consommateur est évalué avec une précision croissante ces dernières années, grâce aux études du régime total. Bien que les apports alimentaires de ces éléments se situent en-deçà des valeurs de référence, les marges de sécurité apparaissent faibles pour certains groupes de population. Le choix d'aliments, de nature et de provenance variées, peut contribuer à réduire l'exposition.

5.2.1. Le cadmium

Le cadmium est un métal présent à l'état d'impuretés dans divers minerais. Les deux principales sources d'exposition au cadmium de la population générale sont l'alimentation et le tabagisme. Son exploitation industrielle a pris de l'ampleur au début du XXe siècle. Il est

CHAPITRE 5: AUTRES ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

utilisé dans des batteries, accumulateurs ou piles électriques alcalines (80 %) et dans des pigments de peintures ou de matières plastiques (10 %), dans les procédés par dépôt électrolytique ou par trempage (cadmiage) sur des métaux ou pour réduire les points de fusion (baguettes de soudure. . .). Le cadmium est une substance toxique cumulative dont la demi-vie dans l'organisme est d'environ 20 à 40 ans. Il est principalement stocké dans le foie et les reins (232).

L'ingestion de cadmium, ou de ses composés inorganiques, peut survenir notamment lors de la prise d'aliments ou de boissons contaminés par du cadmium. Elle provoque rapidement à partir de 3 mg ingérés des vomissements souvent sanglants associés à des douleurs abdominales intenses, des diarrhées et des myalgies. Les pertes digestives dues aux vomissements et/ou aux diarrhées engendrent des troubles hydroélectrolytiques et une hypovolémie. Les troubles hémodynamiques sont responsables d'une insuffisance rénale aiguë, associés à la toxicité rénale directe du cadmium.

Le traitement de l'intoxication aiguë au cadmium inorganique par ingestion est tout d'abord symptomatique. L'évacuation gastrique est justifiée tant que la radiographie de l'abdomen sans préparation montre des opacités, le cadmium étant radio-opaque.

5.2.2. Le Plomb

En raison de son utilisation depuis des siècles, le plomb est aujourd'hui un toxique industriel courant et un polluant de l'environnement. Ses utilisations restent très nombreuses: batteries, soudures, matériaux de construction, verre, émaux, munitions, pigments. En conséquence, les sources d'exposition professionnelle et extra-professionnelle sont très nombreuses (233).

L'absorption du plomb se fait au niveau respiratoire, mais surtout digestif ; elle est augmentée par la vitamine D, le jeûne, les régimes riches en graisses ou carencés en calcium, en magnésium, zinc et surtout par la carence en fer. Le plomb absorbé est principalement stocké dans l'os. L'excrétion est principalement urinaire et elle est très lente.

À l'arrêt de l'exposition la plombémie décroît d'abord avec une demi-vie de 30 à 40 jours, mais après quelques mois, la demi-vie terminale est supérieure à 10 ans.

Les principaux effets du plomb sur la santé sont sur le système nerveux central (détérioration intellectuelle, troubles de l'humeur et de la personnalité), les reins et la moelle osseuse. Les effets neurotoxiques sont particulièrement délétères chez le fœtus et le jeune enfant (233).

Deux types de néphropathie sont induits par l'exposition au plomb (234):

- Une néphropathie subaiguë, qui survient précocement après le début de l'exposition au plomb. Elle est histologiquement caractérisée par une atteinte des cellules tubulaires proximales qui sont hyperplasiques, avec une atteinte mitochondriale et des inclusions intranucléaires. Biologiquement, dans sa forme typique et complète, elle réalise un syndrome de Toni-Debré-Fanconi, avec une fuite urinaire de protéines de faible poids moléculaire (2-microglobuline, 1-microglobuline, *retinol-binding protein*), une enzymurie, une glycosurie, une aminoacidurie, une hypercalciurie et une hyperphosphaturie. Un tel tableau ne s'observe que pour des contaminations massives, correspondant à une plombémie (Pbs)

CHAPITRE 5: AUTRES ÉTIOLOGIES DE L'IRA TOXIQUE

supérieure à 1500 g/l. Cependant, des travaux récents ont montré que des signes discrets d'atteinte tubulaire (enzymurie et protéinurie de bas poids moléculaire) étaient décelables dès 400 g/l et peut-être même en deçà, chez l'enfant. Cette atteinte rénale tubulaire précoce est de bon pronostic, elle guérit à l'arrêt de l'exposition.

• Une néphropathie tardive, qui s'observe après dix à 30 ans d'exposition au plomb, avec une dose interne correspondant à une Pbs d'au moins 600 g/l. L'atteinte est, cette fois, tubulointerstitielle et glomérulaire. Elle est définitive. Elle peut être transitoirement améliorée par l'arrêt de l'exposition et/ou un traitement chélateur, mais à moyen terme elle continue de s'aggraver, même après l'éviction du risque.

Des travaux récents montrent que, chez l'adolescent et chez l'adulte, l'exposition au plomb est associée à une diminution durable du DFG, que ce type d'effet toxique est décelable même lorsque la Pbs est inférieure à 50 g/l et qu'il est probablement sans seuil : une augmentation de 10 g/l de la Pbs s'accompagnant d'une chute du débit de filtration glomérulaire de 4 ml/min/1,73 m². De même, le risque de maladie rénale chronique augmente avec la Pbs chez l'adulte et l'adolescent, et c'est un effet décelable en-deçà de 100 g/l.

Ces effets néphrotoxiques du plomb sont plus marqués chez les individus qui sont par ailleurs diabétique ou hypertendus.

Des effets néphrotoxiques du plomb aux faibles doses (Pbs < 100 g/l) ont également été recherchés chez l'enfant, mais les études disponibles sont négatives.

Tableau 27: Néphrotoxicité des métaux lourds contaminants (19).

	Néphropathie	Autres manifestations
Cadmium	<ul style="list-style-type: none"> • Tubulopathie proximale • Lithiase rénale • Cancer rénal 	Ostéoporose, ostéomalacie, diabète, cancer (voies urinaires, rénale, poumon), HTA, maladies cardiovasculaires, pneumopathie
Mercure	<ul style="list-style-type: none"> • Nécrose tubulaire aiguë • Tubulopathie chronique • Glomérulonéphrite extramembraneuse 	Symptômes neurologiques et psychiatriques (paresthésies, tremor, anxiété, troubles de la personnalité, dépression, troubles du sommeil), pneumopathie (intoxication aiguë), maladies cardiovasculaires
Chrome	<ul style="list-style-type: none"> • Nécrose tubulaire aiguë • Tubulopathie proximale 	Cancer de l'appareil respiratoire, ulcérations cutanées, toxicité hématologique
Plomb	<ul style="list-style-type: none"> • Néphrite tubulo-interstitielle • Tubulopathie proximale 	Anémie hémolytique, crise de goutte, encéphalopathie, neuropathies périphériques, psychose, ostéoporose, douleurs abdominales, maladie cardiovasculaire, hypertension artérielle
Arsenic	<ul style="list-style-type: none"> • Tubulopathie proximale • Cancer rénal et des voies urinaires 	Cancer (peau, poumon, vessie, foie), diabète, maladies cardiovasculaires, symptômes gastro-intestinaux, hémolyse, hépatomégalie, polyneuropathie, encéphalopathie

5.3 IRA TOXIQUE AUX SOLVANTS ORGANIQUES

5.3.1. L'éthylène glycol

L'éthylène glycol est essentiellement utilisé comme antigel ou comme solvant industriel. Il s'agit d'un liquide visqueux incolore et de saveur « sucrée ».

Les circonstances de l'intoxication par l'EG peuvent être multiples : il peut s'agir d'une confusion avec une boisson sucrée, d'une ingestion accidentelle de l'eau d'un système de chauffage central, d'un chauffe-eau ou d'un radiateur de voiture.

Une ingestion accidentelle est relativement rare, mais potentiellement grave. Elle est responsable d'une dépression du système nerveux central, d'une acidose métabolique sévère et d'une IRA par la précipitation tubulaire de cristaux d'oxalate de calcium.

Sur le plan rénal, l'examen histologique peut révéler une nécrose tubulaire avec dépôts intra tubulaires des cristaux d'oxalate. Les lésions épithéliales sont plus prononcées dans les tubules proximaux, dilatés avec aplatissement ou vacuolisation de l'épithélium. Le glomérule reste intact. Des séquelles chroniques (atrophie tubulaire et fibrose interstitielle) sont possibles ([235](#)).

5.3.2. Le Toluène

Le toluène est un solvant qui a été très largement employé dans les laboratoires hospitaliers, en particulier les laboratoires d'anatomie et de cytologie pathologiques. Il est volatil aux températures ambiantes habituelles. Il est bien absorbé par voie respiratoire. Son passage transcutané est également notable, mais dans les conditions dans lesquels il est habituellement mis en œuvre, en milieu hospitalier, sa volatilité rend les contacts cutanés prolongés improbables et l'absorption respiratoire est tellement prédominante que les autres voies de pénétration dans l'organisme peuvent être négligées.

Les principaux effets toxiques du toluène sont neurologiques (dépression du système nerveux central en situation d'exposition aiguë, troubles mentaux organiques en cas d'exposition répétée et prolongée à de fortes concentrations) ; les contacts cutanés répétés peuvent être responsables d'une dermatite d'irritation. Chez des sniffers de solvants, l'utilisation répétée de toluène a été responsable de néphropathie tubulaire et de cardiomyopathies ([236](#)).

CHAPITRE 6 :

OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

LES OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Les objectifs de ce travail sont:

6.1 Objectif Principal

Déterminer l'incidence de l'Insuffisance rénale aiguë toxique chez les adultes hospitalisés ou consultants à l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine.

6.2 Objectifs Secondaires

1. Etudier les caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives des patients présentant une IRA.
2. Décrire les modalités de prise en charge.
3. Evaluer le risque néphrotoxique patient/médicament.

CHAPITRE 7 :

MATÉRIELS ET MÉTHODES

7.1 TYPE DE L'ÉTUDE

Il s'agit d'une étude monocentrique, prospective longitudinale intéressant tous les malades hospitalisés et vus en consultation dans les différents services de l'HMRUC (Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine), répondant aux critères d'inclusion pendant une durée de 02 ans, allant du 01 Janvier 2017 au 31 Décembre 2018.

7.2 POPULATION DE L'ÉTUDE

C'est un recrutement consécutif prospectif de tous les cas d'IRA toxique diagnostiqués chez l'adulte, et pris en charge au niveau de l'HMRUC au cours de la période allant du 01 Janvier 2017 au 31 Décembre 2018.

7.2.1. Calcul de la taille de l'échantillon

Nous avons calculé la taille de l'échantillon à partir de cette formule :

$$n = \frac{t^2 \times p(1-p)}{e^2}$$

n = taille de l'échantillon attendu.

t = niveau de confiance déduit du taux de confiance (traditionnellement 1,96 pour un taux de confiance de 95%) – loi normale centrée réduite.

p = fréquence de la maladie étudiée selon une étude antérieure.

e = précision de l'estimation.

Pour une précision de 5 % au risque de première espèce, et une incidence d'IRA chez les personnes hospitalisées, $p = 18,3\%$, qui est la plus élevée comparée aux autres définitions selon une étude cohorte faite par ZENG (61), et en prenant compte que 17 à 33 % des insuffisances rénales aiguës (IRA) intra-hospitalières sont dues à des agents néphrotoxiques (14,63,65), nous avons pris le maximum (c.-à-d. 33 %), après le calcul, la taille de l'échantillon est de : **n = 76 patients.**

7.2.2. Critères d'inclusion

Sont inclus dans cette étude, les patients répondants aux critères suivants :

- Sujets ayant une IRA biologiquement définie par une créatinémie $>12\text{mg/l}$ et une urémie $>0,4\text{ g/l}$.
- Sujets des deux sexes.
- Sujets dont l'âge est supérieur à 16 ans.
- Sujets hospitalisés et vus en consultation pour suspicion d'une IRA Toxique.
- Pathologies nécessitant une exploration radiologique et une utilisation des produits de contrastes iodés.

7.2.3. Critères de non inclusion

Sont exclus de cette étude les cas suivants :

- L'IRA obstructive.
- Patients ayant une IRC connue.
- Poussées aiguës des insuffisances rénales chroniques.
- Hémodialysés chroniques.

7.3 LIEU D'ÉTUDE

Le service de Néphrologie de l'HMRUC, ainsi que tous les autres services médico-chirurgicaux à l'exception du service de pédiatrie et du service de chirurgie infantile.

7.4 PÉRIODE D'ÉTUDE

Les cas éligibles sont recrutés prospectivement pendant deux ans, du 01 janvier 2017 au 31 décembre 2018.

Pour l'étude des facteurs pronostiques de survie rénale, la date du 01 juillet 2019 est prise comme date de mise au point ; à laquelle les patients ont été considérés, comme IRC ou non.

7.5 FICHE D'EXPLOITATION DES DONNÉES DE L'ÉTUDE

Les données sont collectées prospectivement et notées sur un support de collecte de données [Annexe].

Les variables collectées dans la fiche de recueil comportent les volets suivants:

7.5.1. Les variables démographiques

L'âge, le sexe, le lieu de résidence, la profession, et le niveau socio-économique.

7.5.2. Les variables cliniques et para cliniques

- La date d'admission ou de consultation, le service d'hospitalisation, les antécédents personnels, le traitement, le motif de consultation ou d'hospitalisation, le début de la symptomatologie, et la date de diagnostic.
- Les médicaments suspects, la date de la prise, le moyen de la prise, dans quel but, la dose ingérée et la durée d'utilisation.
- La clinique :
 - ✓ Les signes généraux et extrarénaux
 - ✓ Les signes rénaux : à savoir la diurèse et les œdèmes.
- Les variables paracliniques :
 - ✓ Les données biologiques : FNS, Urée, Créatinine, le stade d'IRA à l'admission selon la classification de KDIGO (tableau 3), débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) selon la formule MDRD simplifiée, A. Urique, CPK, LDH, Ca++, Phos,

CHAPITRE 7: MATÉRIELS ET MÉTHODES

Mg⁺⁺, TGO, TGP, protéinurie des 24h, ECBU, Ionogramme urinaire et la recherche de produit toxique dans les urines ou le sang.

- ✓ Les données radiologiques : échographie rénale : taille des reins, contours, différenciation cortico médullaires, dilatations des cavités pyélo-calicielles.
- ✓ PBR (selon le terrain : IRA d'origine indéterminé, évolution inhabituelle).
- Les traitements prescrits, représentés par : l'arrêt du médicaments suspect, hyperdiurèse, épuration extrarénale, corticoïdes, et autres selon le terrain.
- Les variables évolutives:
 - ✓ Les complications et le devenir de la fonction rénale.
 - ✓ Le suivi des patients : une première consultation est réalisé un mois après la sortie du patient, puis à 03 mois, ensuite à 06 mois.

A chaque contrôle, nous réalisons au niveau du service de néphrologie

- ❖ Un bilan biologique : Urée, Créatinine, débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) selon la formule MDRD simplifiée, Ca⁺⁺, Phos, CPK, Mg⁺⁺, Na⁺, K⁺ et protéinurie des 24h.
- ❖ Une échographie rénale à 03 mois et à 06 mois (réalisée par moi-même) pour une évaluation approximative de la taille du rein.

Pour les patients qui ne se sont pas présentés au contrôle, ils ont été recontactés par téléphone pour identifier les raisons de leurs absences et les reprogrammer de nouveau.

Le questionnaire sera rempli pour chaque patient en 4 étapes :au premier contact, à 1 mois, à 03 mois puis après 06 mois.

7.6 TECHNIQUES STATISTIQUE EMPLOYÉES

Les données recueillies ont été saisies sur un tableau Excel puis exportées sous un format analysable par SPSS version 25, logiciel de statistiques.

7.6.1. Méthodes de statistiques descriptive

Une description générale de l'échantillon étudié.

Les variables qualitatives sont décrites en fonction de leur répartition en pourcentage.

Pour les variables quantitatives, nous avons calculé la moyenne, l'intervalle de confiance à 95 %, l'écart type et la médiane.

7.6.2. Analyse univariée

On croise les variables et on utilise les Tests statistiques :

- **Khi-deux** de Pearson pour comparer les proportions.
- Test **t** de Student pour comparer deux moyennes.
- **p** représente le degré de signification du test statistique.
- Le risque d'erreur alpha est fixé à 5 %.
- L'abréviation **NS** signifie que le test statistique est Non Significatif.

7.6.3. Analyse de la survie rénale

- Les courbes de survie rénale sont faites selon le modèle de Kaplan-Meier pour chaque critère analysé. La comparaison statistique entre les courbes de survie rénale est effectuée par le test de Logrank avec un seuil de signification $p < 0,05$. Il donne le risque instantané de survenue de l'insuffisance rénale chronique (Hazard Ratio = HR) en fonction de facteur prédictif.

- Pour l'analyse multivariée de survie rénale, les variables pronostiques significatives sont incluses, même les variables dont le p est $< 0,2$. Le modèle de la régression de COX permet de déterminer les facteurs de risque instantané de survenue de l'insuffisance rénale chronique suite à l'exposition de médicaments néphrotoxiques en fonction d'un ou de plusieurs facteurs prédictifs.

Les règles d'éthique ont été respectées en ce qui concerne la compatibilité de l'intérêt des malades et les objectifs du travail de recherche.

7.7 COLLABORATEURS SCIENTIFIQUES

Ce travail a été mené à terme grâce à la collaboration multidisciplinaire de :

L'équipe de Néphrologie : (Pr Bendjeddou Dj, Pr Meguellati N, Dr Bouhouche H)
Recrutement et collecte des données.

L'équipe du Laboratoire central : Réalisation des bilans biologiques sanguins et urinaires.

L'équipe d'ANAPATH : Dr Saadna, A : confrontation anatomo-clinique (étude au microscope optique).

L'équipe Épidémiologie :

Pr Hanba M (Professeur en épidémiologie de l'HMRU Oran) : Pour son aide précieuse, ses conseils et ses directives.

Dr Saadi MT (HMRUC): Préparation du protocole d'étude et l'analyse statistique des données.

Pr Ahsène ATIK :

Chef de Service de Néphrologie Dialyse et Transplantation rénale, Hôpital Ibn Sina, CHU Annaba. Faculté de Médecine d'Annaba.

Direction de la thèse, préparation du protocole d'étude, analyse statistique des données et correction du manuscrit.

CHAPITRE 8:

LES RÉSULTATS

RÉSULTATS

8.1 LES CARACTERISTIQUES SOCIO DEMOGRAPHIQUES

Notre étude a été menée entre le 1er Janvier 2017 et le 31 Décembre 2018.

636 patients atteints d'IRA ont été admis, ou vus en consultation aux différents services de l'HMRUC ; **104** cas sont atteints d'une IRA toxique soit une incidence de **16,35%**.

Ces patients présentaient les caractéristiques suivantes :

8.1.1. Répartition des patients selon le sexe

Tableau 28: Répartition des cas d'IRA toxique selon le sexe. HMRUC.

Sexe	Effectif	Pourcentage (%)
Homme	57	54,8%
Femme	47	45,2%
Total	104	100%

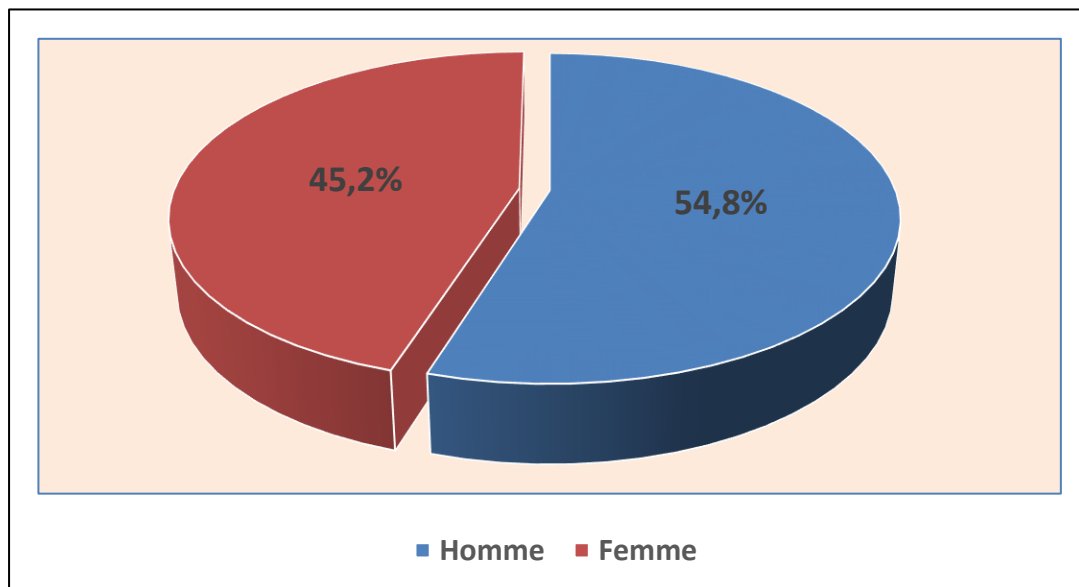


Figure 18: Répartition des cas d'IRA toxique selon le sexe. HMRUC.

Sur les 104 patients inclus dans l'étude, il y a 57 hommes (54,8%) et 47 femmes (45,2%), avec un sex-ratio (homme/femme) de 1,21.

8.1.2. Répartition des patients selon le tranche d'âge

Tableau 29: Répartition des cas d'IRA toxique selon le tranche d'âge. HMRUC.

Tranche d'âge	Effectif	Pourcentage (%)
16 - 20	3	2,9%
21 - 30	5	4,8%
31 - 40	7	6,7%
41 - 50	7	6,7%
51 - 60	16	15,4%
61 - 70	36	34,6%
71 - 80	24	23,1%
81 - 90	5	4,8%
91+	1	1%
Total	104	100%

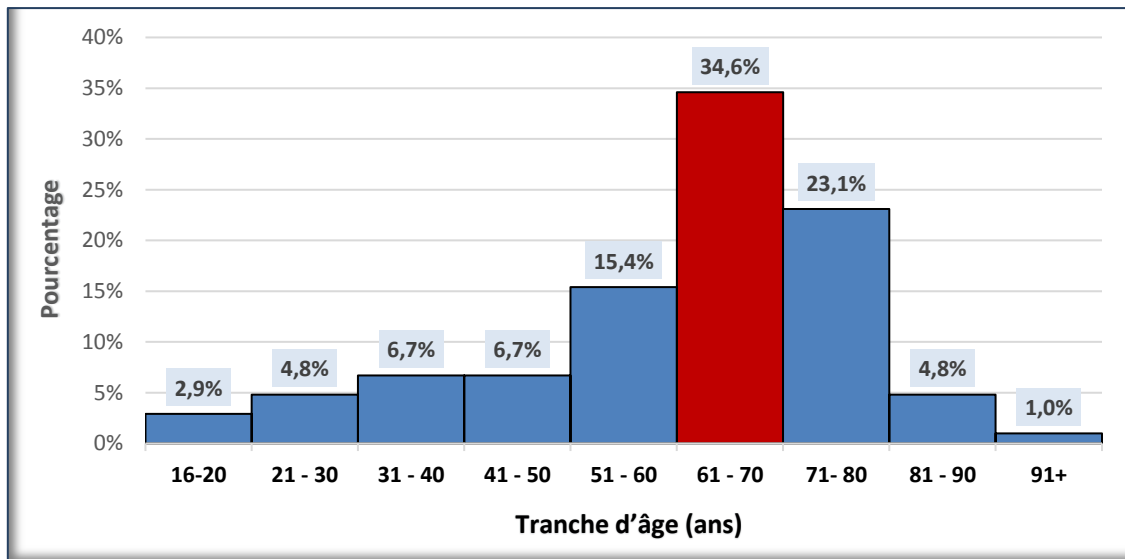


Figure 19: Répartition de l'IRA toxique selon la tranche d'âge. HMRUC.

La moyenne d'âge est de 60,48±16,59 ans. La médiane est de 63 ans avec des extrêmes d'âge allant de 17 ans à 92 ans.

La tranche d'âge 51-80 ans est la plus représentée dans 73,1%, dont 34,6% entre 61- 70 ans.

8.1.3. Répartition des patients selon l'âge et le sexe

Tableau 30: Répartition des patients selon la moyenne d'âge et le sexe. HMRUC

	Sexe	Effectif	Moyenne d'âge (ans)	Ecart type	Moyenne erreur standard	p
AGE (ans)	Homme	57	58,32	17,49	2,317	0,058
	Femme	47	63,11	15,2	2,217	

Tableau 31: Répartition des patients selon le tranche d'âge et le sexe. HMRUC.

Sexe		Tranche d'âge (ans)									Total
		16-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	91+	
Homme	Effectif	0	5	7	5	6	20	11	2	1	57
	%	0%	4,8%	6,7%	4,8%	5,8%	19,2%	10,6%	1,9%	1%	54,8%
Femme	Effectif	3	0	0	2	10	16	13	3	0	47
	%	2,9%	0%	0%	1,9%	9,6%	15,4%	12,5%	2,9%	0%	45,2%
Total	Effectif	3	5	7	7	16	36	24	5	1	104
	%	2,9%	4,8%	6,7%	6,7%	15,4%	34,6%	23,1%	4,8%	1%	100%

La moyenne d'âge des femmes est de 63,11 ans alors que celle des hommes est de 58,32 ans, sans différence significative (p= 0,058).

Il existe une prédominance du sexe masculin chez les patients dont l'âge est inférieur à 50 ans (p=0,015).

Pour les autres tranches d'âge la différence entre les deux sexes n'est pas significative.

8.1.4. Répartition des patients selon le lieu de résidence

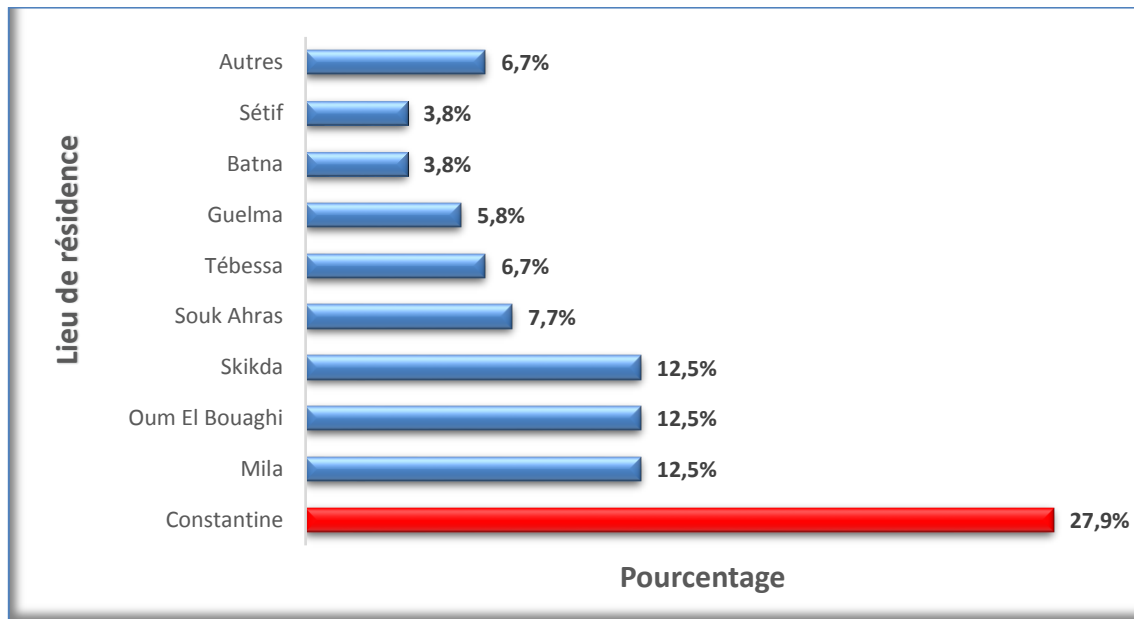


Figure 20: Répartitions des patients selon le lieu de résidence. HMRUC.

La quasi-totalité de nos patients réside dans les wilayas de l’Est algérien représentant 99,03% : Constantine 29 cas (27,9%), Mila, Oum El Bouaghi et Skikda 13 cas (12,5%) pour chacune.

8.1.5. Répartition des patients selon le sexe et le lieu de résidence

Tableau 32: Répartition des patients selon le sexe et lieu de résidence. HMRUC.

Résidence	Sexe		Total
	Homme	Femme	
Constantine	11	18	29
Mila	9	4	13
Oum El Bouaghi	6	7	13
Skikda	8	5	13
Souk Ahras	4	4	8
Tébessa	5	2	7
Guelma	4	2	6
Batna	3	1	4
Sétif	3	1	4
Autres	4	3	7
Total	57	47	104

CHAPITRE 8: LES RÉSULTATS

Une prédominance masculine est retrouvée dans presque toutes les wilayas de l'Est algérien sauf dans les wilayas de Constantine et Oum El Bouaghi.

8.1.6. Répartition des patients selon la profession

Tableau 33: Répartition des patients selon la profession. HMRUC.

Profession	Effectif	Pourcentage (%)
Retraite	50	48,1%
Sans profession	37	35,6%
Fonctionnaire	14	13,6%
Etudiant	3	2,9%
Total	104	100 %

La moitié de nos patients : 48,1% sont en retraites et 35,6% sont sans profession. Alors que 13,6 % des patients sont des fonctionnaires.

8.1.7. Répartition des patients selon le sexe et la profession

Tableau 34: Répartition des patients selon le sexe et la profession. HMRUC.

Profession	Homme		Femme		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
Retraite	43	41,3%	7	6,7%	50	48,0%
Sans profession	0	0%	37	35,6%	37	35,6%
Fonctionnaire	14	13,5%	0	0%	14	13,5%
Etudiant	0	0%	3	6,4%	3	2,9%
Total	57	54,8%	47	45,2%	104	100%

41,3% des hommes sont retraités, 35,6% des femmes sont sans profession. Les fonctionnaires sont tous des hommes et les étudiants sont tous des femmes.

8.1.8. Répartition des malades selon le mode de recrutement

Tableau 35: Répartition des cas d'IRA toxique selon le mode de recrutement. HMRUC.

Mode de découverte de l'IRA toxique	Effectif	Pourcentage (%)
Hospitalisé	77	74%
Vu en consultation	27	26%
Total	104	100%

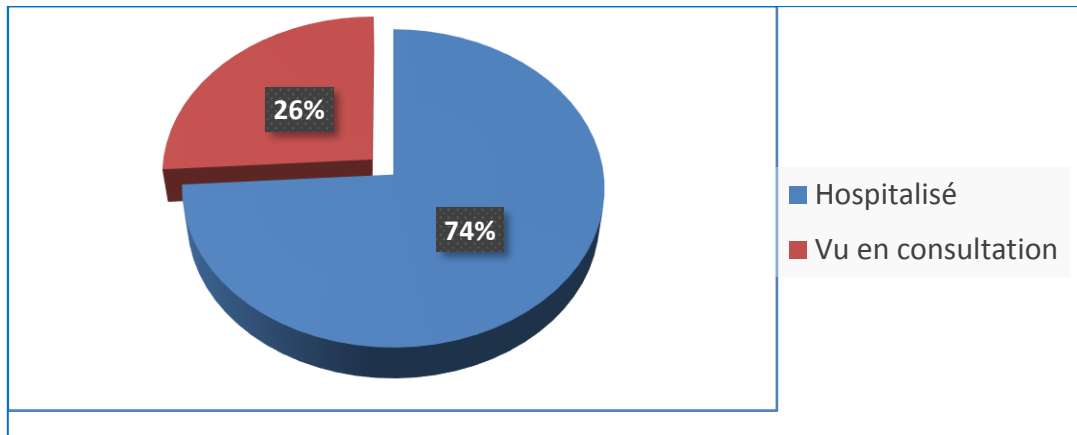


Figure 21: Répartition des cas d'IRA toxique selon le mode de recrutement. HMRUC.

Dans les 3/4 des cas, l'IRA toxique a survenue au cours de l'hospitalisation dans les différents services de l'HMRUC avec un pourcentage de 74%.

8.1.9. Répartition des patients selon le service d'hospitalisation

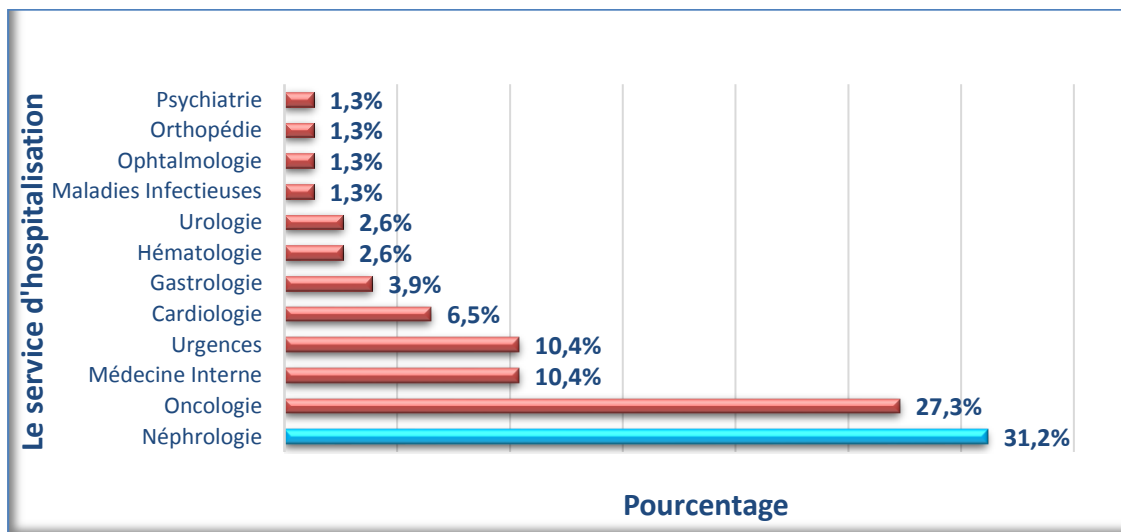


Figure 22: Répartition des cas d'IRA toxique selon le service d'hospitalisation. HMRUC.

Le service de néphrologie est classé comme le premier service d'hospitalisation avec 24 malades soit 31,2% des cas, suivi du service d'oncologie avec 21 malades soit 27,3%.

8.2 LES VARIABLES CLINIQUES

8.2.1. Répartition des patients selon les circonstances de découverte

Tableau 36: Répartition des patients selon les circonstances de découverte. HMRUC.

Les circonstances de découverte	Effectifs	Pourcentage (%)
Découverte fortuite d'IR	48	46,2%
Trouble digestifs	16	15,4%
Découverte IR après injection PC	16	15,4%
Douleur lombaire	7	6,7%
Altération de l'état général	6	5,8%
Hyperkaliémie	4	3,8%
Œdème de membre inférieur	4	3,8%
Sepsis	2	1,9%
Eruptions cutanés	1	1%
Total	104	100%

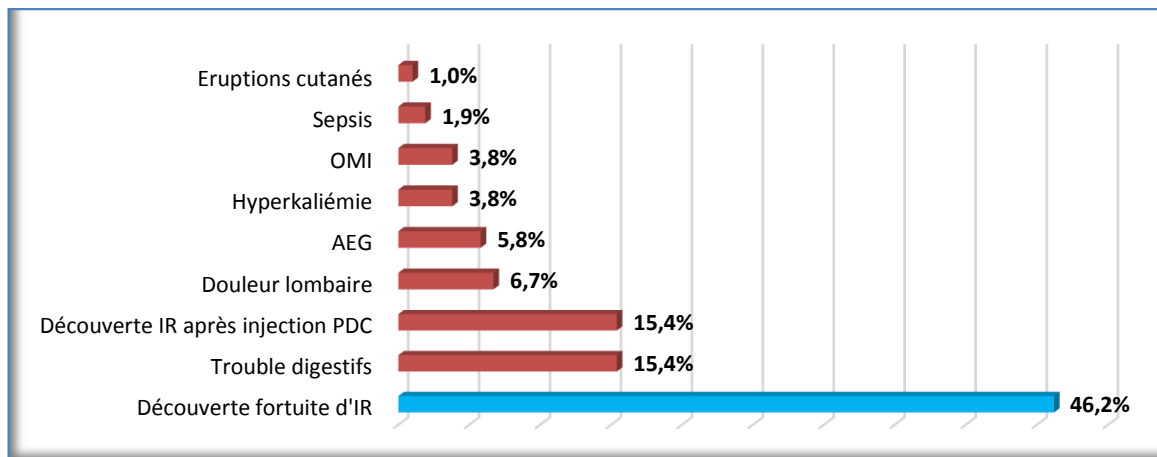


Figure 23: Répartition des patients selon les circonstances de découverte. HMRUC.

46,2% de nos patients sont recruté suite à la découverte fortuite d'une insuffisance rénale lors d'un bilan biologique, suivi par des troubles digestifs révélant une IR et l'injection de produit de contraste induisant une IR dans 15,4% pour chacune d'elle.

8.2.2. Répartition des malades selon le délai entre le début de la symptomatologie et la découverte de l'IRA toxique

Tableau 37: Répartition des IRA toxique selon le début de symptomatologie. HMRUC.

Le début de symptomatologie (js)	Ensemble	Homme	femme	p
Délai moyenne	18,36	18,56	18,11	0,492
Ecart type	19,83	18,15	21,88	
Médiane	11,50	15,00	10,00	
Intervalle de confiance à 95%	[14,50-22,21]	[13,74-23,38]	[11,68-24,53]	
Min-Max	3-90	3-90	3-90	

Le délai moyen entre le début de symptomatologie et la découverte d'IRA est $18,36 \pm 19,83$ jours, ce délai est presque semblable pour les 02 sexes sans différence statistiquement significative ($p=0,492$).

8.2.3. Répartition des patients selon les antécédents personnels des patients

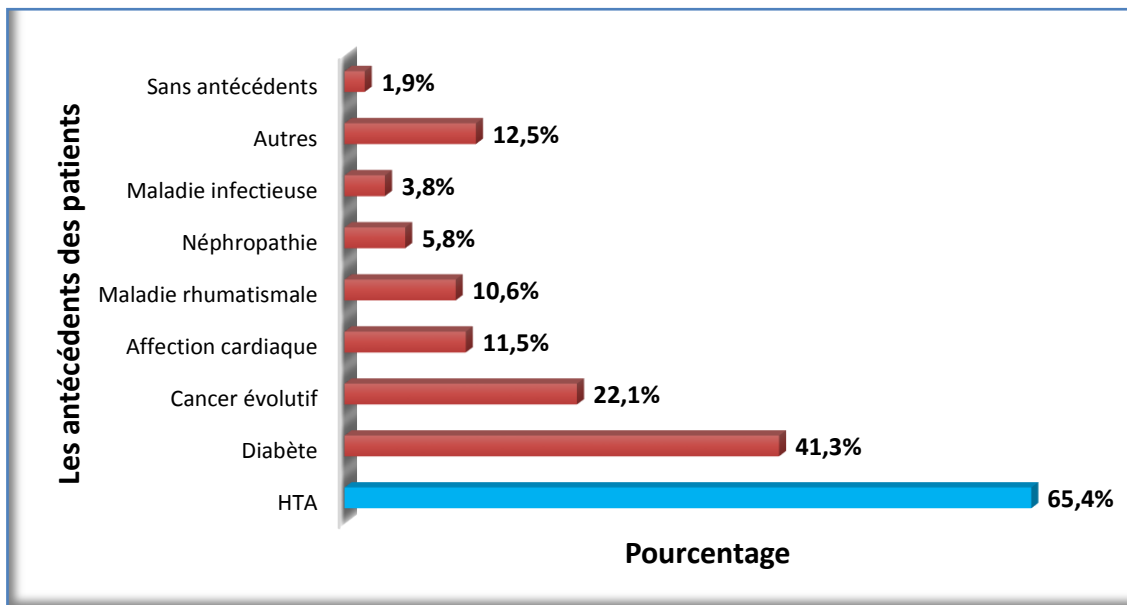


Figure 24:répartition des patients selon les antécédents. HMRUC.

Dans les antécédents personnels, il y a lieu de signaler une prédominance de l'hypertension artérielle avec 65,4%, suivi du diabète dans 41,3% et des néoplasies dans 22,1%.

A noter l'absence d'antécédents chez 02 patients.

8.2.4. Répartition des patients selon la notion de tabagisme

Tableau 38: Répartition des patients selon la notion de tabagisme. HMRUC.

Notion de tabagisme	Effectif	Pourcentage (%)
Non	73	70,2%
Oui	31	29,8%
Total	104	100%

Nos patients sont tabagiques dans 29,8% des cas, tous de sexe masculin.

8.2.5. Répartition des patients selon l'ancienneté de l'HTA (n= 68)

Tableau 39: Répartition des patients hypertendus selon le sexe. HMRUC.

HTA	Ensemble	Homme	Femme
Total des patients hypertendus	68	34	34
Pourcentage des hypertendus	65,4%	32,7%	32,7%

Tableau 40: Répartition de l'IRA toxique selon l'ancienneté de l'HTA. HMRUC.

Ancienneté de l'HTA (ans)	Effectif	Pourcentage (%)
0 - 5	20	29,4%
6 - 10	19	27,9%
11 - 15	10	14,7%
16 - 20	7	10,3%
21 - 25	4	5,9%
26 - 30	5	7,4%
36 - 40	2	2,9%
41+	1	1,5%
Total	68	100%

Tableau 41: Répartition de l'IRA toxique selon l'ancienneté de l'HTA et le sexe. HMRUC.

Ancienneté de l'HTA(ans)	Ensemble	Homme	Femme	p
Moyenne	11,91	10,15	13,68	0,126
Ecart type	9,477	9,564	9,191	
Médiane	9	7	11	
Intervalle de confiance à 95%	9,62-14,21	6,81-13,48	10,47-16,88	
Min-Max	1-41	1-39	3-41	

CHAPITRE 8: LES RÉSULTATS

65,4% de nos patients sont hypertendus, réparti de façon égale entre les deux sexes.

29,4% des patients ont une hypertension de moins de 05 ans.

L'ancienneté moyenne de l'HTA est égale à 11,91 ans, sans différence statistiquement significative selon le sexe.

50% de nos patients sont hypertendus depuis une durée dépassant 9ans.

8.2.6. Répartition des patients selon l'ancienneté du diabète (n= 43)

Tableau 42: Répartition des patients diabétiques selon le sexe. HMRUC.

Diabète	Ensemble	Homme	Femme
Total des patients diabétiques	43	17	26
Pourcentage des diabétiques	41,3%	16,3%	25%

Tableau 43: Répartition de l'IRA toxique selon l'ancienneté du diabète. HMRUC.

Ancienneté du diabète(ans)	Effectif	Pourcentage (%)
0 – 5	7	16,3%
6 - 10	11	25,6%
11 - 15	10	23,3%
16 - 20	8	18,6%
21 - 25	4	9,3%
26 - 30	2	4,7%
31+	1	2,3%
Total	43	100%

Tableau 44: Répartition de l'IRA toxique selon l'ancienneté du diabète et le sexe. HMRUC.

Ancienneté de diabète (ans)	Ensemble	Homme	Femme	p
Moyenne	13,3	12,65	13,73	0,655
Ecart type	7,646	8,276	7,341	
Médiane	12	11	12,5	
Intervalle de confiance à 95%	[10,95-15,66]	[8,39-16,90]	[10,77-16,70]	
Min-Max	2-36	3-36	2-27	

41,3% de nos patients sont diabétiques dont 25% sont des femmes.

65,2% des patients présentent un diabète depuis une durée qui ne dépasse pas 15 ans, dont 25,6 % entre 6 - 10 ans.

CHAPITRE 8: LES RÉSULTATS

L'ancienneté moyenne du diabète est de 13,3 ans ; la différence selon le sexe est statistiquement non significative.

50 % des patients sont diabétiques pendant une durée dépassant 12 ans.

8.2.7. Répartition des patients selon le type de cancer (n=23)

Tableau 45: Répartition des patients selon le type de cancer. HMRUC.

Type de cancer	Effectif	Pourcentage (%)
Pulmonaire	7	30,4%
Sein	4	17,4%
Digestif	4	17,4%
Néo du Col	3	13%
Carcinome thymique	1	4,3%
Corticosurréalome	1	4,3%
LMNH	1	4,3%
Mélanome malin	1	4,3%
Rein	1	4,3%
Total des cancéreux	23	100%

22,1% des patients qui présentent une IRA toxique sont atteints de néoplasie, avec une prédominance pour le cancer pulmonaire dans 30,4%, celui du sein et les digestifs dans 17,4%.

8.2.8. Répartition des patients selon le type du médicament néphrotoxique

Tableau 46: Répartition des patients selon le type du médicament néphrotoxique. HMRUC.

Médicaments	Effectif	Pourcentage (%)
Médicaments altérant l'autorégulation rénale	53	51%
Associations de plusieurs médicaments	16	15,4%
Produits de chimiothérapie	12	11,5%
Produits de contraste	10	9,6%
Antibiotiques	6	5,8%
Immunosuppresseurs	1	1%
Autres	6	5,8%
Total	104	100%

Les médicaments altérant l'autorégulation rénale (MAAR) sont responsables de l'IRA toxique dans 51%, suivi des associations de plusieurs médicaments néphrotoxiques (MAAR, produits de contraste et les anticancéreux) dans 15,4% des cas.

8.2.9. Répartition des patients selon le type du médicament néphrotoxique et sexe

Tableau 47: Répartition des patients selon le type des médicaments néphrotoxiques et sexe. HMRUC.

Types de médicaments	Sexe		Ensemble	p
	Homme	Femme		
Médicaments altérant l'autorégulation rénale	29	24	53	0,985
Associations de plusieurs médicaments	5	11	16	0,04
Produits de chimiothérapie	10	2	12	0,035
Produits de contraste	6	4	10	0,729
Antibiotiques	2	4	6	0,406
Immunosuppresseurs	1	0	1	1
Autres	4	2	6	0,687
Total	57	47	104	/

L'associations de plusieurs médicaments néphrotoxiques sont responsables de 15,4% d'IRA toxique avec une différence significative entre les deux sexes ($p=0,04$).

Les produits de chimiothérapie sont responsables de 11,5% d'IRA toxique avec une différence significative entre les deux sexes ($p=0,035$).

8.2.10. Répartition des patients selon le type du médicament néphrotoxique et l'âge

Tableau 48: Répartition des patients selon le type du médicament néphrotoxique et l'âge. HMRUC.

Tranche d'âge (ans)	MAAR (%)	Associations de plusieurs médicaments (%)	Produits de chimiothérapie (%)	Produits de contraste (%)	ATB (%)	IS (%)	Autres (%)	Total (%)
< 20	1	0	0	0	1	0	1	2,9%
21 - 30	2,9	0	0	1	0	1	0	4,8%
31 - 40	5,8	0	0	0	0	0	1	6,7%
41 - 50	2,9	0	1,9	0	1,9	0	0	6,7%
51 - 60	6,7	3,8	1,9	1	1	0	1	15,4%
61 - 70	14,4	9,6	6,7	2,9	0	0	1	34,6%
71 - 80	13,5	1,9	1	2,9	1,9	0	1,9	23,1%
81 - 90	2,9	0	0	1,9	0	0	0	4,8%
>91	1	0	0	0	0	0	0	1%
Total (%)	51%	15,4%	11,5%	9,6%	5,8%	1%	5,8%	100%

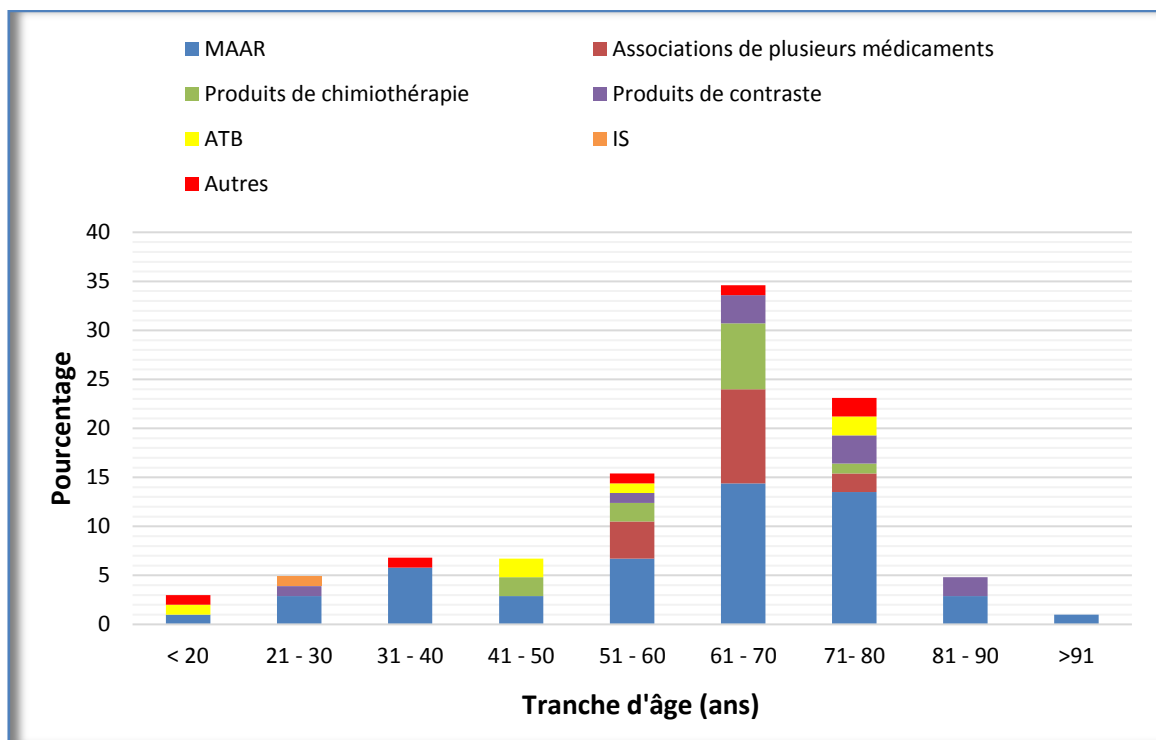


Figure 25: Répartition des patients selon le type du médicament néphrotoxique et l'âge. HMRUC.

CHAPITRE 8: LES RÉSULTATS

Tableau 49: Répartition des patients selon le type du médicament néphrotoxique et tranche d'âge. HMRUC.

Médicament	<65 ans (%)	≥65 ans (%)	Total (%)	p
MAAR	28 (26,9%)	25 (24%)	53 (51%)	0,494
Associations des médicaments	10 (9,6%)	6 (5,8%)	16 (15,4%)	0,450
Produits de chimiothérapie	8 (7,7%)	4 (3,8%)	12 (11,5%)	0,344
Produits de contraste	2 (1,9%)	8 (7,7%)	10 (9,6%)	0,024
Antibiotique	4 (3,8%)	2 (1,9%)	6 (5,8%)	0,516
Immunosuppresseur	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	0,352
Autre	3 (2,9%)	3 (2,9%)	6 (5,8%)	0,846
Total	56	48	104	/
Pourcentage (%)	53,8%	46,2%	100%	/

Les patients entre 61 et 80 ans sont victimes d'IRA toxique suite à l'utilisation des médicaments altérant l'autorégulation rénale représentant 27,9% des cas.

Pour les patients entre 61 et 70 ans l'IRA toxique survient suite aux associations de plusieurs médicaments néphrotoxiques dans 9,6%, ainsi que l'utilisation de produits de chimiothérapie dans 6,7%.

Parmi les 10 patients qui ont une IRA toxique suite à l'injection de produit de contraste (9,6% des cas), 08 ont un âge ≥65 ans (7,7%) et 02 un âge < 65 ans, avec une différence statistiquement significative (p=0,024).

8.2.11. Répartition des patients selon l'exposition aux médicaments altérant l'autorégulation rénale

Tableau 50: Répartition des patients selon l'exposition aux médicaments altérant l'autorégulation rénale. HMRUC.

Médicaments altérant l'autorégulation rénale	Effectif	Pourcentage (%)
ARAII+ Diurétiques	17	32,1%
AINS	12	22,6%
ARAII+ Diurétiques+ AINS	7	13,2%
Diurétiques+ IEC	7	13,2%
ARAII	4	7,5%
ARAII +AINS	4	7,5%
IEC	2	3,8%
Total des IRA sous MAAR	53	100%

CHAPITRE 8: LES RÉSULTATS

53 patients sont exposés aux médicaments altérant l'autorégulation rénale, principalement liée aux ARA II, diurétiques et AINS.

L'association ARAII et diurétique est responsable de 32,1% des IRA toxiques par altération de l'autorégulation rénale suivi des AINS dans 22,6% des cas.

L'ARAII est incriminé seul dans la survenue d'IRA toxique chez 4 patients (7,5%) et associée à d'autres médicaments altérant l'autorégulation rénale chez 28 malades soit 52,8%.

L'AINS est incriminé seul dans la survenue d'IRA toxique chez 12 patients (22,6%) et associé à d'autres médicaments altérant l'autorégulation rénale chez 11 malades soit (20,7%).

Les diurétiques associés à d'autres médicaments altérant l'autorégulation rénale sont incriminés dans la survenue d'IRA toxique chez 31 malades soit 58,5%.

Les IEC sont incriminés seuls dans la survenue d'IRA toxique chez 2 patients soit 3,8% associé à d'autres médicaments altérant l'autorégulation rénale chez 7 malades soit 13,2%.

8.2.11.1. Répartition des patients selon le types ARAII

Tableau 51: Répartition des patients selon le types ARAII. HMRUC.

Types ARAII	Effectif	Pourcentage (%)
Candesartan	21	46,7%
Irbesartan	16	35,6%
Valsartan	4	8,9%
Losartan	3	6,7%
Telmisartan	1	2,2%
Total	45	100%

Concernant les médicaments altérant la fonction rénale, étudiés seuls ou en association (entre eux, avec les produits de contraste, ou avec les produits de chimiothérapie), on note que l'ARAII est prescrit chez 45 patients.

Les ARAII les plus incriminés dans la survenue de l'IRA toxique dans notre échantillon sont : le Candesartan chez 21 patients soit 46,7% et l'Irbesartan chez 16 patients soit 35,6%.

8.2.11.2. Répartition des patients selon les associations fixe ARAII/diurétique ou ARAII/Inhibiteur calcique :

Tableau 52: Répartition des patients selon l'association fixe ARAII avec diurétique ou Inhibiteur calcique. HMRUC.

Association ARAII avec diurétiques ou IC	Effectif	Pourcentage (%)
Diurétique(thiazidique)	17	77,3%
Inhibiteur Calcique(IC)	5	22,7%
Total	22	100%

Au cours de ces dernières années les associations fixes ARAII+IC et ARAII+ thiazidique sont apparus.

L'association fixe ARAII/diurétiques est responsable d'IRA toxique chez 17 patients soit un pourcentage de 77,3%, alors qu'on retrouve celle aux inhibiteurs calciques chez 5 patients, soit 22,7%.

8.2.11.3. Répartition des patients selon le type diurétique responsable d'IRA

Tableau 53: Répartition des patients selon le type diurétique. HMRUC.

Type de diurétique	Effectif	Pourcentage (%)
Thiazidique	13	41,9%
Diurétique de l'anse+ Epargneur de K ⁺	9	29%
Diurétique de l'anse	5	16,1%
Diurétique de l'anse+ Thiazidique	3	9,7%
Epargneur de K ⁺	1	3,2%
Total	31	100%

Les types de diurétique les plus incriminés sont les thiazidiques chez 13 patients (41,9%) suivi de l'association entre diurétique de l'anse et épargneur de K⁺ chez 9 patients (29%).

8.2.11.4. Répartition des patients selon le types d'AINS

Tableau 54: Répartition des patients selon le types d'AINS. HMRUC.

Types d'AINS	Effectif	Pourcentage (%)
Diclofénac	16	69,6%
Kétoprofène	4	17,4%
Célécoxib	2	8,7%
Arthrofit *	1	4,3%
Total	23	100%

CHAPITRE 8: LES RÉSULTATS

L'AINS le plus incriminé est le Diclofénac, retrouvé chez 16 patients soit 69,6% des cas, suivi du Kétoprofène retrouvé chez 4 patients soit 17,4%.

*L'arthrofit est un complément alimentaire avec des propriétés anti-inflammatoire importante (7 fois plus que l'aspirine).

8.2.12. Répartition des patients selon le type des médicaments altérant l'autorégulation rénale et sexe

Tableau 55: Répartition des patients selon le type des médicaments altérant l'autorégulation rénale et sexe. HMRUC.

MAAR	Homme (%)	Femme (%)	Ensemble (%)
ARAII+ Diurétiques	7 (13,2%)	10 (18,9%)	17 (32,1%)
AINS	8 (15,1%)	4 (7,5%)	12 (22,6%)
ARAII+ Diurétiques+ AINS	3 (5,7%)	4 (7,5%)	7 (13,2%)
Diurétiques+ IEC	4 (7,5%)	3 (5,7%)	7 (13,2%)
ARAII	3 (5,7%)	1 (1,9%)	4 (7,5%)
ARAII +AINS	3 (5,7%)	1 (1,9%)	4 (7,5%)
IEC	1 (1,9%)	1 (1,9%)	2 (3,8%)
Total des IRA sous MAAR	29 (54,7%)	24 (45,3%)	53 (100%)

Il y'a une prédominance de prise d'AINS chez les hommes avec 26,5% des cas, par rapport aux femmes :16,9%.

La prise des ARAII et diurétiques est presque identique chez les deux sexes.

8.2.13. Répartition des patients selon le type des médicaments altérant l'autorégulation rénale et l'âge

Tableau 56: Répartition des patients selon le type des médicaments altérant l'autorégulation rénale et tranche d'âge. HMRUC.

MAAR	<65 ans	≥65 ans	Total	p
ARAII + Diurétiques	2 (3,8%)	15 (28,3%)	17 (32,1%)	/
Diurétiques + IEC	3 (5,7%)	4 (7,5%)	7 (13,2%)	
ARAII	2 (3,8%)	2 (3,8%)	4 (7,5%)	
IEC	2 (3,8%)	0 (0%)	2 (3,8%)	
AINS	11 (20,8%)	1 (1,9%)	12 (22,6%)	0,02
ARAII+ Diurétiques+ AINS	5 (9,4%)	2 (3,8%)	7 (13,2%)	
ARAII + AINS	3 (5,7%)	1 (1,9%)	4 (7,5%)	
Total	28 (52,8%)	25 (47,2%)	53 (100%)	/

36% des patients sous AINS (soit seul ou associée) ont un âge inférieur à 65 ans, alors que les plus de 65 ans représentent dans 7,6%, cette différence est statistiquement significative (p=0,02).

8.2.14. Répartition des patients selon l'exposition aux produits de chimiothérapie

Tableau 57: Répartition des patients selon l'exposition aux produits de chimiothérapie. HMRUC.

Produits de chimiothérapie	Effectif	Pourcentage (%)
Cisplatine	5	41,7%
Adriamycine	1	8,3%
Bévacizumab+ Carboplatine	1	8,3%
Carboplatine	1	8,3%
Cisplatine+Gemcitabine	1	8,3%
Dacarbazine	1	8,3%
Évérolimus	1	8,3%
Oxaliplatine	1	8,3%
Total des effectifs sous chimiothérapie	12	100%

CHAPITRE 8: LES RÉSULTATS

Nos patients ont été exposés aux produits de chimiothérapie dans 11,5% des cas, dominée par les sels de platine.

Le cisplatine est responsable dans 41,7 % des IRA toxiques induites par les produits de chimiothérapie lorsqu'il est prescrit seul et dans 8,3% lorsqu'il est associé à d'autres médicaments de chimiothérapie.

Les dérivés du platine (Carboplatine ou l'Oxaliplatine) sont responsables d'IRA toxique chez 3 patients soit 24,9%.

8.2.15. Répartition des patients selon l'exposition aux produits de chimiothérapie et sexe

Tableau 58: Répartition des patients selon l'exposition aux produits de chimiothérapie et sexe. HMRUC.

Produits de chimiothérapie	Homme	Femme	Ensemble	Pourcentage	p
Cisplatine	5	0	5	41,7%	/
Adriamycine	1	0	1	8,3%	
Bévacizumab+ Carboplatine	0	1	1	8,3%	
Carboplatine	1	0	1	8,3%	
Cisplatine+Gemcitabine	1	0	1	8,3%	
Dacarbazine	1	0	1	8,3%	
Évérolimus	0	1	1	8,3%	
Oxaliplatine	1	0	1	8,3%	
Total	10	2	12	100%	

83,3% des patients sous traitements anticancéreux sont des hommes, avec différence statistiquement significative selon le sexe ($p=0,035$).

50 % des patients sous cisplatine sont des hommes.

8.2.16. Répartition des patients selon l'exposition aux produits de chimiothérapie et l'âge

Tableau 59: Répartition des patients selon l'exposition aux produits de chimiothérapie et tranche d'âge. HMRUC.

Médicament	<65 ans	≥65 ans	Effectif	Pourcentage(%)	P
Cisplatine	3	2	5	41,7%	/
Adriamycine	1	0	1	8,3%	
Bévacizumab+ Carboplatine	1	0	1	8,3%	
Carboplatine	1	0	1	8,3%	
Cisplatine+Gemcitabine	0	1	1	8,3%	
Dacarbazine	1	0	1	8,3%	
Évérolimus	1	0	1	8,3%	
Oxaliplatine	0	1	1	8,3%	
Total	8	4	12	100%	0,558

Les sujets moins de 65 ans sont les plus traités par les anticancéreux par rapport au sujet plus de 65 ans, sans différence statistiquement significative.

8.2.17. Répartition des patients selon l'exposition aux produits de contraste

Tableau 60: Répartition des patients selon l'exposition aux produits de contraste. HMRUC.

Médicaments	Effectif	Pourcentage (%)
Produits de contraste iodés	9	90%
produits de contraste à base de gadolinium	1	10%
Total	10	100%

9 des patients présentant une IRA toxique induite par les produits de contrastes sont exposés aux produits de contraste iodés, et 1 cas exposés au gadolinium.

8.2.18. Répartition des patients selon l'exposition aux produits de contraste et sexe

Tableau 61: Répartition des patients selon l'exposition aux produits de contraste et sexe. HMRUC.

Médicament	Homme	Femme	Ensemble	P
Produits de contraste iodés	6	3	9	0,499
Produits de contraste à base de gadolinium	0	1	1	
Total	6	4	10	

06 hommes ont une IRA toxique suite au PCI contre 03 femmes, sans différence statistiquement significative.

8.2.19. Répartition des patients selon l'exposition aux produits de contraste et l'âge

Tableau 62: Répartition des patients selon l'exposition aux produits de contraste et tranche d'âge. HMRUC.

Médicament	<65 ans	≥65 ans	Effectif	P
Produits de contraste iodés	3	6	9	0,104
produits de contraste à base de gadolinium	0	1	1	
Total	3	7	10	

Les produits de contraste sont responsables de l'IRA toxique chez 7 patients dont l'âge est supérieur à 65 ans.

8.2.20. Répartition des patients selon l'exposition aux plusieurs associations des médicaments

Tableau 63: Répartition des patients selon l'exposition aux plusieurs associations des médicaments. HMRUC.

Association médicamenteuse	Fréquence	Pourcentage (%)
ARAII+Diurétiques+PC	7	43,8%
ARAII+Diurétiques+Cisplatine	2	12,5%
ARAII+Diurétiques+5 Fluorouracile	1	6,3%
ARAII+Diurétiques+Cisplatine+PC	1	6,3%
ARAII+Cisplatine+Biphosphonates	1	6,3%
ARAII+Cisplatine+Gemcitabine	1	6,3%
AINS+Biphosphonates	1	6,3%
AINS+Cisplatine	1	6,3%
Cisplatine+PC	1	6,3%
Total	16	100%

On a incriminé plusieurs associations médicamenteuses chez 16 patients soit 15,4%; ces associations sont faite par la combinaison de deux classes thérapeutiques ou plus : les médicaments qui altèrent l'autorégulation rénale, produits de chimiothérapie et produits de contraste.

La prescription concomitante d'ARAII + Diurétiques + PC est responsable de 43,8% des IRA.

L'ARAII est incriminé en association avec les diurétique, produit de contraste ou chimiothérapie chez 13 patients soit 81,5%.

8.2.21. Répartition des patients selon l'exposition à plusieurs associations de médicament et sexe

Tableau 64: Répartition des patients selon l'exposition aux plusieurs associations des médicaments et sexe. HMRUC.

Association médicamenteuse	Homme	Femme	Ensemble	%	p
ARAII+Diurétiques+PC	2	5	7	43,8%	/
ARAII+Diurétiques+Cisplatine	0	2	2	12,5%	
ARAII+Diurétiques+5 Fluorouracile	1	0	1	6,3%	
ARAII+Diurétiques+Cisplatine+PC	1	0	1	6,3%	
ARAII+Cisplatine+Biphosphonates	0	1	1	6,3%	
ARAII+Cisplatine+Gemcitabine	0	1	1	6,3%	
AINS+Biphosphonates	0	1	1	6,3%	
AINS+Cisplatine	0	1	1	6,3%	
Cisplatine+PC	1	0	1	6,3%	
Total	5	11	16	100%	

11 femmes sont sous association de plusieurs médicaments néphrotoxiques contre 05 hommes, avec une différence statistiquement significative (p=0,04).

L'association la plus retrouvée est ARAII + Diurétiques + PC dans 43,8%.

8.2.22. Répartition des patients selon l'exposition aux plusieurs associations des médicaments et l'âge

Tableau 65: Répartition des patients selon l'exposition aux plusieurs associations des médicaments et tranche d'âge. HMRUC.

Association médicamenteuse	<65 ans	≥65 ans	Effectif	%	p
ARAII+Diurétiques+PC	5	2	7	43,8%	/
ARAII+Diurétiques+Cisplatine	0	2	2	12,5%	
ARAII+Diurétiques+5 Fluorouracile	0	1	1	6,3%	
ARAII+Diurétiques+Cisplatine+PC	0	1	1	6,3%	
ARAII+Cisplatine+Biphosphonates	1	0	1	6,3%	
ARAII+Cisplatine+Gemcitabine	0	1	1	6,3%	
AINS+Biphosphonates	1	0	1	6,3%	
AINS+Cisplatine	1	0	1	6,3%	
Cisplatine+PC	1	0	1	6,3%	
Total	9	7	16	100%	

Il existe une répartition homogène entre les différentes associations médicamenteuses néphrotoxiques et l'âge.

8.2.23. Répartition des patients selon l'exposition aux antibiotiques

Tableau 66: Répartition des patients selon l'exposition aux antibiotiques. HMRUC.

Antibiotique	Effectif	Pourcentage (%)
Aminosides	2	33,3%
Céphalosporines 3 ^{ème} G	2	33,3%
Amoxicilline/acide clavulanique	1	16,7%
Céphalosporines 1 ^{ère} G+ Vancomycine	1	16,7%
Total	6	100%

Les antibiotiques incriminés dans notre étude sont : les Aminosides, les Céphalosporines, l'Amoxicilline/acide clavulanique et la Vancomycine. Les bêta-lactamines sont responsables de 66,7% des IRA toxique suite à la prise des antibiotiques.

8.2.24. Répartition des patients selon l'exposition aux antibiotiques et sexe

Tableau 67: Répartition des patients selon l'exposition aux antibiotiques et sexe. HMRUC.

Antibiotique	Homme	Femme	Ensemble	%	p
Aminosides	1	1	2	33,3%	/
Céphalosporines 3 ^{ème} G	1	1	2	33,3%	
Amoxicilline/acide clavulanique	0	1	1	16,7%	
Céphalosporines 1 ^{ère} G + Vancomycine	0	1	1	16,7%	
Total	2	4	6	100%	

04 femmes et 02 hommes ont une IRA toxique suite à la prise d'antibiotique.

8.2.25. Répartition des patients selon l'exposition aux antibiotiques et l'âge

Tableau 68: Répartition des patients selon l'exposition aux antibiotiques et tranche d'âge. HMRUC.

Antibiotique	<65 ans	≥65 ans	Effectif	%	p
Aminosides	1	1	2	33,3%	/
Céphalosporines 3 ^{ème} G	1	1	2	33,3%	
Amoxicilline/acide clavulanique	1	0	1	16,7%	
Céphalosporines 1 ^{ère} G + Vancomycine	1	0	1	16,7%	
Total	4	2	6	100%	

La répartition est homogène entre les différents types d'antibiotique et l'âge.

8.2.26. Répartition des patients selon l'exposition à d'autres médicaments néphrotoxiques

Tableau 69: Répartition des patients selon l'exposition à d'autres médicaments néphrotoxiques. HMRUC.

Autres médicaments néphrotoxiques	Effectif	Pourcentage (%)
Allopurinol	2	33,3%
Halopéridol+ Amitriptyline	1	16,7%
Paracétamol	1	16,7%
Phénobarbital	1	16,7%
Soriatane	1	16,7%
Total	6	100%

Parmi les médicaments qui provoquent une IRA toxique on retrouve : l'allopurinol, le phénobarbital, le paracétamol et le soriatane.

8.2.27. Répartition des patients selon l'exposition à d'autres médicaments néphrotoxiques et sexe

Tableau 70: Répartition des patients selon l'exposition à d'autres médicaments néphrotoxiques et sexe. HMRUC.

Autres médicaments néphrotoxiques	Homme	Femme	Ensemble	%	p
Allopurinol	2	0	2	33,3%	/
Halopéridol+ Amitriptyline	0	1	1	16,7%	
Paracétamol	0	1	1	16,7%	
Phénobarbital	1	0	1	16,7%	
Soriatane	1	0	1	16,7%	
Total	4	2	6	100%	

04 hommes ont une IRA toxique suite à la prise d'Allopurinol (02 cas), Phénobarbital et Soriatane.

02 femmes ont une IRA toxique suite à la prise de paracétamol et les psychotropes (Halopéridol+ Amitriptyline).

8.2.28. Répartition des patients selon l'exposition à d'autres médicaments néphrotoxiques et l'âge

Tableau 71: Répartition des patients selon l'exposition à d'autres médicaments néphrotoxiques et tranche d'âge. HMRUC.

Autres médicaments néphrotoxiques	<65ans	≥65 ans	Effectif	%	p
Allopurinol	1	1	2	33,3%	/
Halopéridol+ Amitriptyline	1	0	1	16,7%	
Paracétamol	1	0	1	16,7%	
Phénobarbital	0	1	1	16,7%	
Soriatane	0	1	1	16,7%	
Total	3	3	6	100%	

La répartition est homogène entre les autres types médicaments et l'âge.

8.2.29. Répartition des patients selon la durée d'exposition médicamenteuse

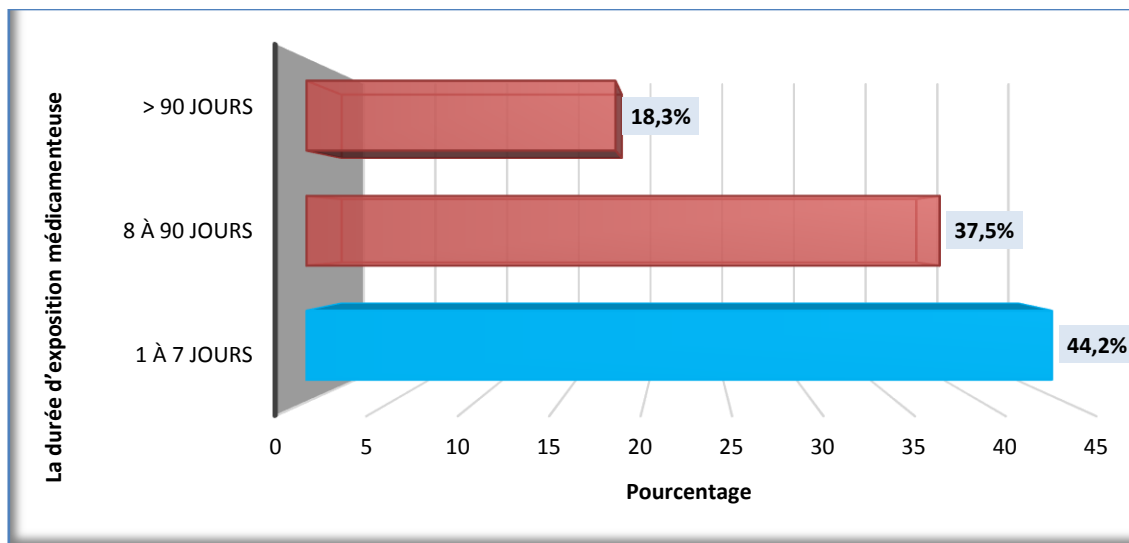


Figure 26: Répartition des patients selon la durée d'exposition médicamenteuse. HMRUC.

Concernant l'IRA toxique vu à l'HMRUC, la néphrotoxicité médicamenteuse peut être classée comme : aiguë (1 à 7 jours), subaiguë (8 à 90 jours) ou chronique (> 90 jours), selon la durée post-exposition médicamenteuse.

Nos patients présentent une toxicité aiguë dans 44,2%, subaiguë dans 37,5% et une toxicité chronique dans 18,3%.

8.2.30. Répartition des patients selon le mode de prise du médicament

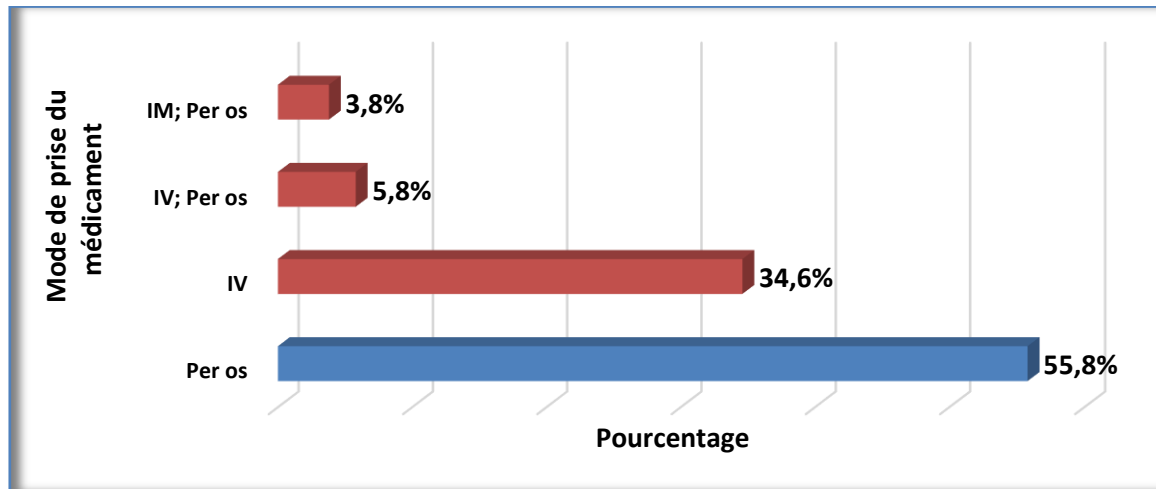


Figure 27: Répartition des patients selon le mode de prise du médicament. HMRUC.

La voie de prise des médicaments néphrotoxiques est per os dans 55,8%, IV dans 34,5%.

8.2.31. Répartition des patients selon le but de la prise du médicament

Tableau 72: Répartition des patients selon le but de la prise du médicament. HMRUC.

Le but de prise de médicaments	Effectif	Pourcentage (%)
Thérapeutique	104	100%
Accidentelle	0	0%
Suicidaire	0	0%

100% de nos patients ont pris ces médicaments dans un but thérapeutique.

8.2.32. Les principales caractéristiques cliniques de nos patients

Tableau 73: les principales caractéristiques cliniques des cas d'IRA toxique. HMRUC.

Symptôme	Nombre	Pourcentage
Température	Apyrexie	90 86,5%
	Fébrile	14 13,5%
Etat d'hydratation	Bonne hydratation	63 60,6%
	Déshydraté	41 39,4%
Pression artérielle	HTA	29 27,9%
	PA normale	43 41,3%
	Hypotension	32 30,8%
Trouble digestif	Présents	79 76%
	Absents	25 24%
Signes Immuno-allergique	Oui	6 5,8%
	Non	98 94,2%
Diurèse	Conservée	60 57,7%
	Oligo-anurie	20 19,2%
	Polyurie	24 23,1%
Les œdèmes	Présents	9 8,7%
	Absents	95 91,3%
La chimie des urines	Négatif	64 61,5%
	Protéinurie	32 30,8%
	Hématurie	17 16,3%

Les principales caractéristiques cliniques sont résumées comme suit :

- La majorité de nos patients ont une température normale.
- 60,6% de nos patients sont bien hydratés.
- 41,3% des patients ont une pression artérielle normale.
- 76% des patients ont un trouble digestif.
- Les signes immuno-allergique ne sont présents que chez 5,8% de nos patients.
- La diurèse est conservée chez 57,7% des patients et nous retrouvons une oligo-anurie chez 19,2%.
- Les œdèmes sont retrouvés chez 9 patients (8,7%).
- Nos patients ont une chimie des urines négatives dans 61,5%, et une protéinurie dans 30,8%.

8.3 LES VARIABLES PARA CLINIQUES DE NOS PATIENTS

8.3.1. Répartition des patients selon la valeur de la créatinine

Tableau 74: Répartition des cas d'IRA toxique selon la créatinine et le sexe. HMRUC.

Créatinine du malade (mg/l)	Ensemble	Homme	Femme	p
Moyenne	31,36	29,27	34,15	/
Ecart type	19,89	18,78	22,02	
Médiane	23	22	24	
Intervalle de confiance à 95%	[27,49- 35,23]	[23,93-34,60]	[27,53-40,76]	
Min-Max	15-118	15-118	16-106	
Total	104	57	47	

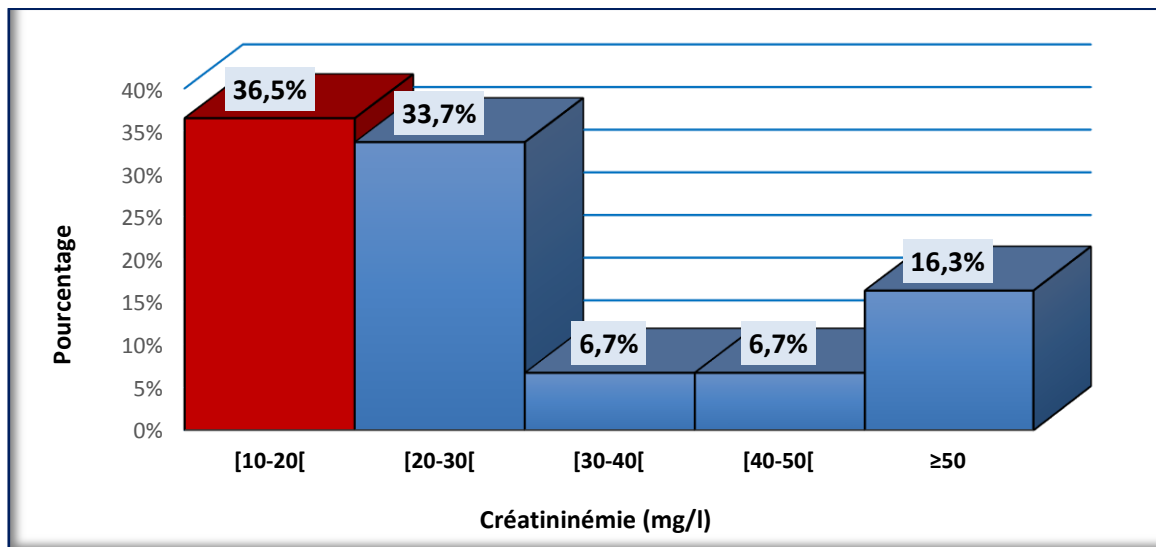


Figure 28: Répartition des cas d'IRA toxique selon la créatinine. HMRUC.

Pour l'ensemble des patients, le taux moyen de créatinine sanguin est égal à 31,36 mg/l ; il est légèrement plus élevé chez les femmes que chez les hommes.

Un taux de créatinine sanguin supérieur à 23 mg/l a été observé chez 50 % des cas.

36,5% de nos patients avaient une créatinine inférieure à 20 mg/l lors de la découverte de l'IRA.

8.3.2. Répartition des patients en IRA toxique selon la classification KDIGO

Tableau 75: Répartition des cas d'IRA toxique selon la classification de KDIGO. HMRUC.

Stade d'IRA	Effectif	Pourcentage (%)
Stade 1	43	41,3%
Stade 2	38	36,5%
Stade 3	23	22,1%
Total	104	100%

L'IRA a été classée stade I selon la classification KDIGO dans 41,3% des cas.

8.3.3. Répartition des patients selon le dosage de l'urée sanguine

Tableau 76: Répartition des cas d'IRA toxique selon l'urée sanguine et le sexe. HMRUC.

Urée du malade (g/l)	Ensemble	Homme	Femme	p
Moyenne	1,02	0,83	1,22	0,049
Ecart type	0,60	0,40	0,72	
Médiane	0,85	0,73	0,94	
Intervalle de confiance à 95%	[0,91-1,14]	[0,71-0,95]	[1,01-1,44]	
Min-Max	0,28-4,28	0,28-2,04	0,37-4,28	
Total	104	57	47	/

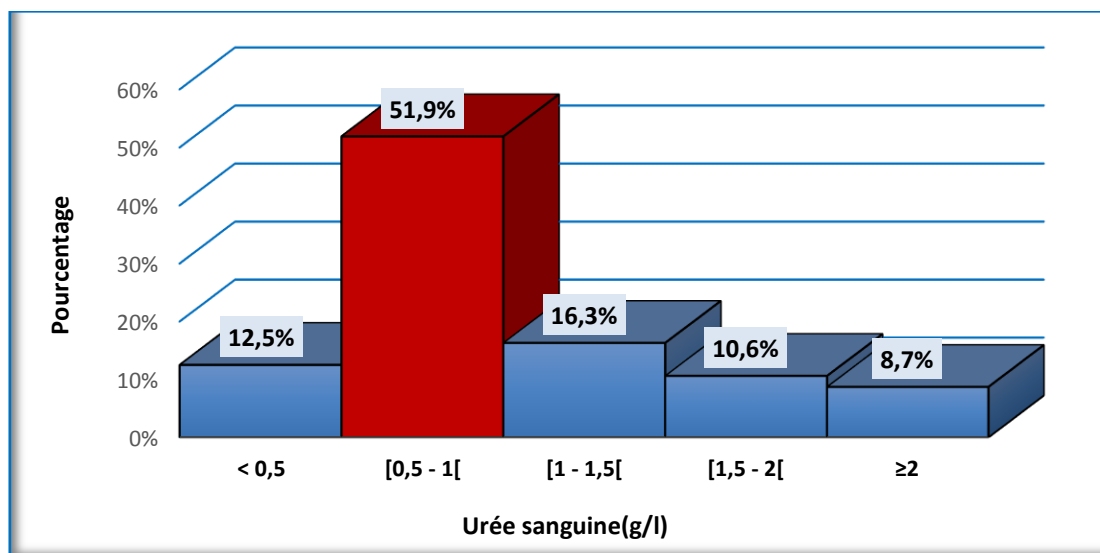


Figure 29: Répartition des cas d'IRA toxique selon l'urée sanguine. HMRUC.

Dans notre étude, l'urée moyenne est de 1,02 g/l ; elle est plus élevée chez les femmes que chez les hommes (p=0,049).

52% de nos patients ont une urée sanguine entre 0,5 et 1g/l.

8.3.4. Répartition des patients selon le rapport Urée/créatinine plasmatique

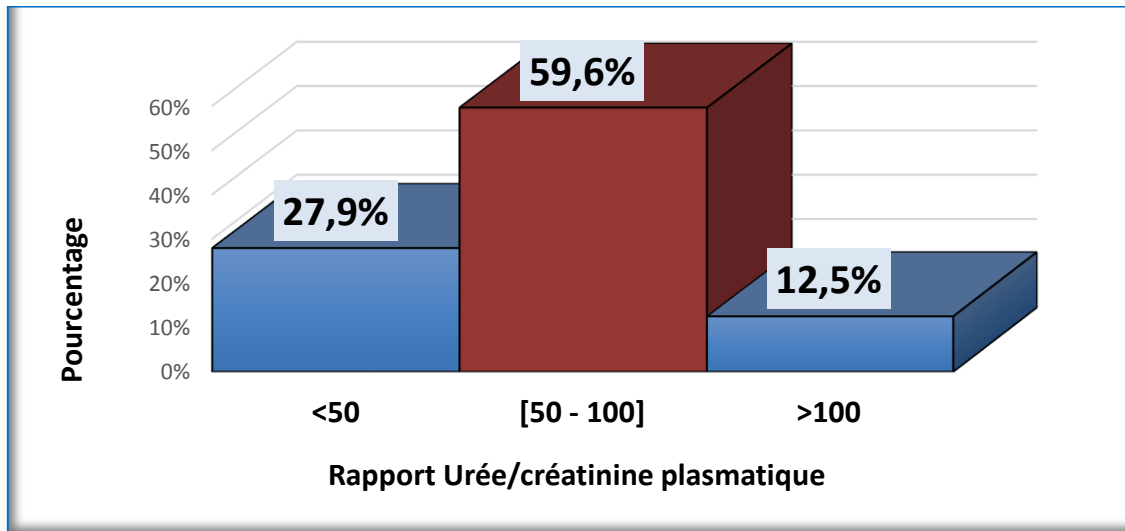


Figure 30: Répartition des cas d'IRA toxique selon le rapport Urée/Créatinine plasmatique. HMRUC.

59,6% de nos patients ont un rapport Urée plasmatique/Créatininémie entre 50 et 100.

8.3.5. Répartition des patients selon l'ionogramme urinaire

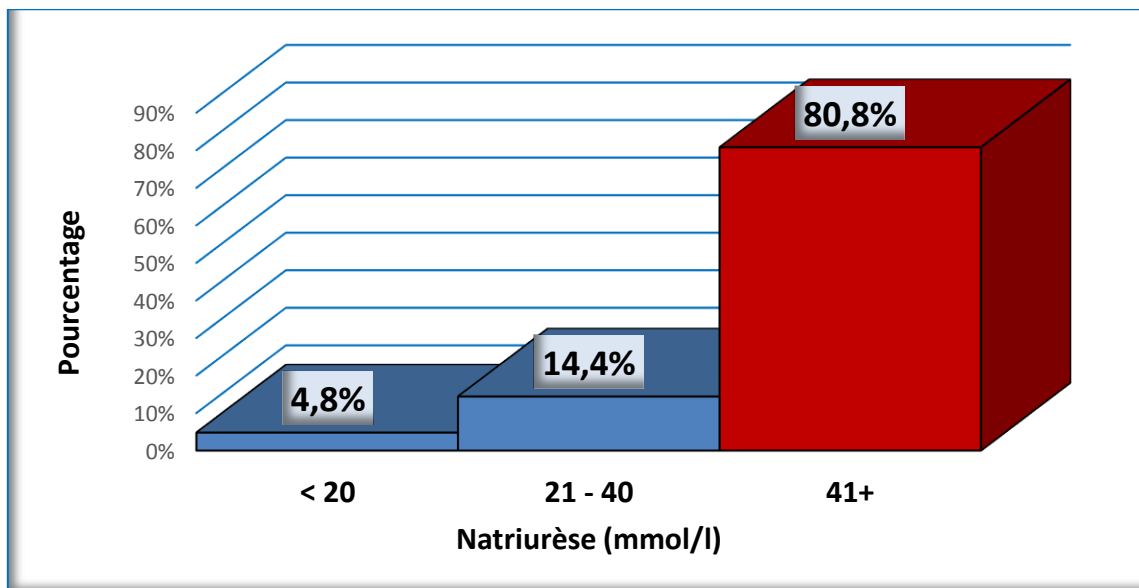


Figure 31: Répartition des cas d'IRA toxique selon l'ionogramme urinaire. HMRUC.

Une Natriurèse > 40 mmol/l est retrouvé dans 80,8 % des cas.

8.3.6. Répartition des patients selon le rapport Na⁺/K⁺ urinaire

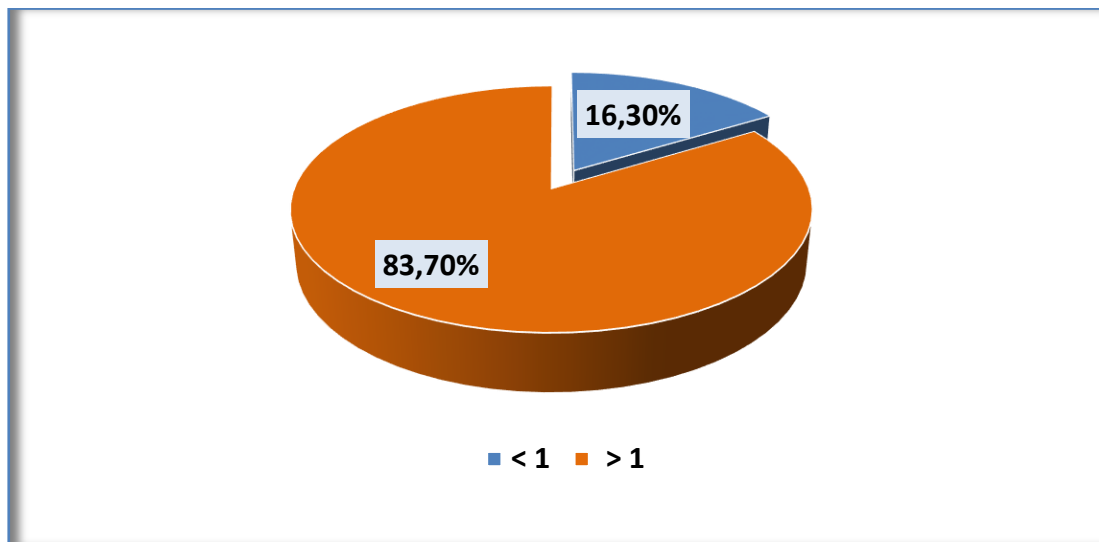


Figure 32: Répartition des cas d'IRA toxique selon le rapport Na⁺/K⁺ urinaire. HMRUC.

La majorité de nos patients : 83,7%, ont un rapport Na⁺/K⁺ urinaire supérieure à 1

8.3.7. Répartition des patients selon la notion d'anémie

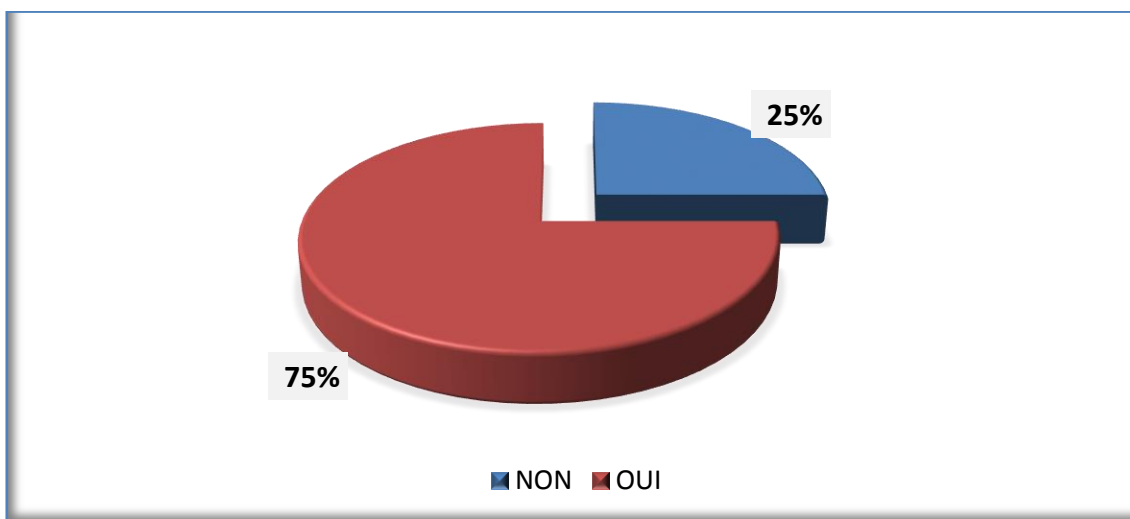


Figure 33: Répartition des cas d'IRA toxique selon l'anémie. HMRUC.

On a pris la classification de l'OMS pour classés les patients comme étant anémiques ou non.

L'anémie est définie par : une hémoglobine inférieure à 12 g/dl pour la femme non-enceinte et inférieure à 13 g/dl chez l'homme.

On note une anémie chez 75% de nos patients.

8.3.8. Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine

Tableau 77: Répartition des cas d'IRA toxique selon le taux d'hémoglobine. HMRUC.

Taux d'hémoglobine (g/dl)	Valeur
Moyenne	11,09
Ecart type	2,22
Médiane	11
Intervalle de confiance à 95%	10,66 - 11,53
Min-Max	5,80 - 16,50
Total	104

Le taux moyen d'hémoglobine est égal à 11,09 g/dl

50% de nos patients ont des taux inférieurs à 11 g/dl.

8.3.9. Répartition des patients selon la Kaliémie

Tableau 78: Répartition des cas d'IRA toxique selon la kaliémie. HMRUC.

Kaliémie	Nombre	Pourcentage (%)
Kaliémie correcte (3,5-4,5 mmol/l)	50	48,1%
Hyperkaliémie (>5mmol/l)	46	44,2%
Hypokaliémie (< 3,5 mmol/l)	8	7,7%
Total	104	100%

Une kaliémie correcte est retrouvée chez 48% de nos patients. La dyskaliémie est observée chez 51,9 % des patients ; il s'agit d'une hyperkaliémie dans 44,2 % des cas.

8.3.10. Répartition des patients selon la Natrémie

Tableau 79: Répartition des cas d'IRA toxique selon la natrémie. HMRUC.

Natrémie	Nombre	Pourcentage (%)
Natrémie normale (136-145 mmol/l)	78	75%
Hyponatrémie (< 136 mmol/l)	23	22,1%
Hypernatrémie (>145mmol/l)	3	2,9%
Total	104	100%

On retrouve une natrémie correcte chez 78 patients avec un pourcentage de 75 %, ce qui représente 2/3 de nos patients.

25 % des patients présentent une dysnatrémie, avec 22,1 % d'hyponatrémie.

8.3.11. Répartition des patients selon les autres résultats biologiques

8.3.11.1. Calcémie

Tableau 80: Répartition des cas d'IRA toxique selon la calcémie. HMRUC.

Calcémie	Nombre	Pourcentage (%)
Calcémie normale (85-108 mg/l)	79	76%
Hypocalcémie (< 85 mg/l)	21	20,2%
Hypercalcémie (> 108mg/l)	4	3,8%
Total	104	100%

76% des patients ont une Calcémie correcte.

24% des cas ont une dyscalcémie, il s'agit d'une hypocalcémie dans 20,2%.

8.3.11.2. Phosphorémie

Tableau 81: Répartition des cas d'IRA toxique selon la phosphorémie. HMRUC.

Phosphatémie	Nombre	Pourcentage (%)
Phosphatémie normale (25-45 mg/l)	71	68,3%
Hyperphosphatémie (> 45 mg/l)	23	22,1%
Hypophosphatémie (< 25 mg/l)	10	9,6%
Total	104	100%

Une phosphotémie correcte est retrouvée dans 68,3%.

La dysphosphatémie est observée chez 31,7%, il s'agit d'une hyperphosphatémie dans 22,1%.

8.3.11.3. Magnésium

Tableau 82: Répartition des cas d'IRA toxique selon la Magnésémie. HMRUC.

Magnésémie	Nombre	Pourcentage (%)
Magnésémie normale (15- 25mg/l)	89	85,6%
Hypermagnésémie (> 25 mg/l)	10	9,6%
Hypomagnésémie (< 15 mg/l)	5	4,8%
Total	104	100%

Une Magnésémie correct est retrouvé chez 85,6% de nos patients, et la dysmagnésémie est observée chez 14,4%, il s'agit d'une hypermagnésémie dans 9,6%.

8.3.12. L'Etude cyto bactériologique des urines (ECBU)

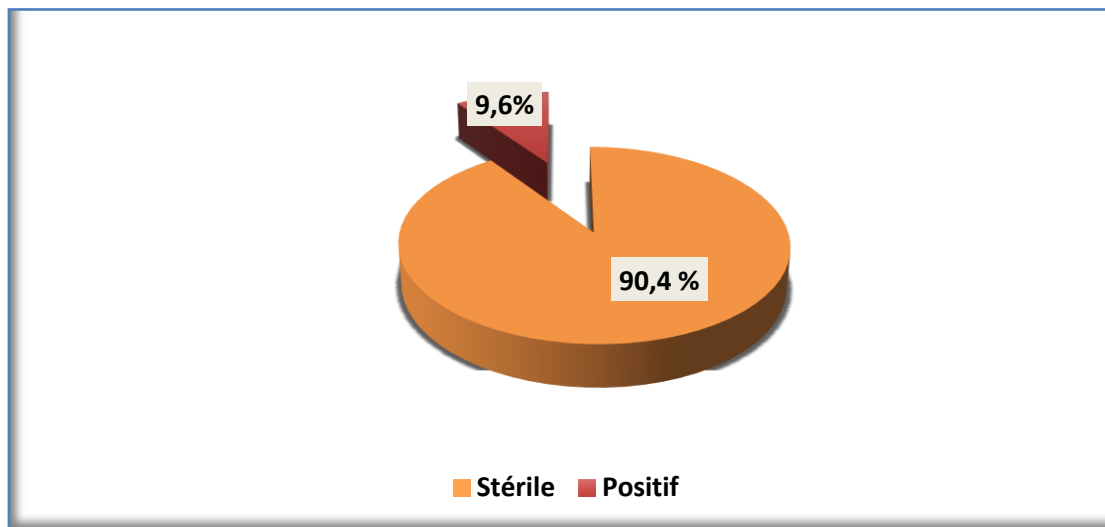


Figure 34: Répartition des cas d'IRA toxique selon le résultat de l'ECBU. HMRUC.

Tableau 83: Répartition des cas d'IRA toxique selon le type de germe retrouvé. HMRUC.

Type de germe	Nombre	Pourcentage (%)
E.Coli	6	60%
Klebsiella pneumoniae	2	20%
Enterococcus Sp	1	10%
Pseudomonas Aerogenosa	1	10%
Total des germes	10	100%

Tableau 84: Répartition des cas d'IRA toxique selon le type de cristaux. HMRUC.

Types de cristaux	Nombre	Pourcentage (%)
Cristaux de phosphate Amorphe	4	66,7%
Cristaux d'oxalate de calcium	1	16,7%
cristaux de phosphate à morphe	1	16,7%
Total	6	100%

On note la découverte fortuite d'infection urinaire dans 9,6% des cas.

Le germe retrouvé est l'E. Coli dans 60%.

La présence de cristaux dans les urines est retrouvée dans 5,8% avec prédominance des cristaux de phosphate Amorphe dans 66,7%.

8.3.13. Protéinurie des 24 heures

Tableau 85: Répartition des cas d'IRA toxique selon la protéinurie. HMRUC.

Protéinurie de 24 heures	Nombre	Pourcentage (%)
< 150	29	27,9%
[150 - 1000[56	53,8%
[1000 - 3000[10	9,6%
≥3000	9	8,7%
Total	104	100%

La protéinurie de type néphrotique est supérieure à 3g/24h chez 8,7% des patients.

Une protéinurie inférieure à 1g/24h est retrouvée dans 81,7%.

8.3.14. Répartition des patients selon le résultat de l'échographie rénale

Tableau 86: Répartition des cas d'IRA toxique selon la taille des reins à l'échographie. HMRUC.

Taille du reins (mm)	REIN DROIT		REIN GAUCHE	
	Effectifs	Pourcentage	Effectifs	Pourcentage
Loge rénale vide	2	1,9%	3	2,9%
≥100	60	57,7%	47	45,2%
[80 - 100[41	39,4%	54	51,9%
< 80	1	1%	0	0%
Total	104	100%	104	100%

Tableau 87: Répartition de l'IRA toxique selon les caractéristiques de la taille des reins. HMRUC.

Taille du reins (mm)	Rein droit	Rein gauche
Moyenne	101,70	99,93
Ecart type	12,474	12,680
Médiane	100	98
Intervalle de confiance à 95%	[99,25-104,15]	[97,43-102,43]
Min-Max	78-140	80-140
Effectif	102	101

CHAPITRE 8: LES RÉSULTATS

Tableau 88: Répartition des cas d'IRA toxique selon les paramètres l'échographie rénale. HMRUC.

Paramètres		REIN DROIT		REIN GAUCHE	
		Nombre	Pourcentage (%)	Nombre	Pourcentage (%)
Contour des reins	Régulier	86	82,7%	87	83,7%
	Irrégulier	16	15,4%	14	13,5%
DCM	Oui	102	100%	101	100%
	Non	0	0%	0	0%
DPC	Oui	1	1%	2	2%
	Non	101	99%	99	98%
Calcul	Oui	3	2,9%	3	3%
	Non	99	97,1%	98	97%
Kyste	Oui	10	9,8%	7	6,9%
	Non	92	90,2%	94	93,1%

La taille des reins varie en fonction de la morphologie du sujet et de son état d'hydratation (100x 40 mm en moyenne).

L'échographie rénale montre :

- Rein droit de taille supérieure à 08 cm chez 101 patients soit 97,1%, avec une taille moyenne de 101,70 mm, et une loge rénale vide chez 2 malade soit 1,9%.
- Rein gauche de taille supérieure à 08 cm chez 101 patients soit 97,1%, avec une taille moyenne de 99,93 mm, et une loge rénale vide chez 3 malade soit 2,9%.
- Le contour des reins est régulier pour le rein droit chez 86 patients soit 82,7%, et pour le rein gauche chez 87 patients soit 83,7%.
- La différenciation cortico médullaire (DCM) est présente chez 100% de nos patients.
- Une dilatation des voies urinaires pyélocalicielles (DPC) minime chez 1 patient soit 1 % pour le rein droit et chez 2 patients soit 2% pour le rein gauche.
- La présence de lithiases rénales est retrouvée chez 3 patients soit 2,9% pour le rein droit et chez 3 patients soit 3% pour le rein gauche.
- Des reins multikystiques sont retrouvés chez 10 patients soit 9,8 % pour le rein droit et chez 07 patients soit 6,9% pour le rein gauche.

8.4 LES PRINCIPAUX MECANISMES ET MEDICAMENTS RESPONSABLES DE L'IRA TOXIQUE

8.4.1. Répartitions des patients selon le mécanisme de l'IRA toxique

Tableau 89: Répartition des cas d'IRA toxique selon l'étiologie. HMRUC.

Type d'IRA	Effectif	Pourcentage (%)
NTA	65	62,5%
IRA fonctionnelle	26	25%
NIA	7	6,7%
Néphropathie glomérulaire	4	3,8%
Néphropathie vasculaire	2	1,9%
Total	104	100%

Tableau 90: Répartition des IRA toxique selon le sexe et étiologies. HMRUC.

Sexe Etiologie	Homme		Femme	
	Effectif	%	Effectif	%
NTA	39	37,5%	26	25%
IRA fonctionnelle	10	9,6%	16	15,4%
NIA	4	3,8%	3	2,9%
Néphropathie glomérulaire	3	2,8%	1	1%
Néphropathie vasculaire	1	1%	1	1%
Total	57	54,8%	47	45,2%

CHAPITRE 8: LES RÉSULTATS

Tableau 91: Répartition des IRA toxique selon les classes d'âge et étiologies des IRA.
HMRUC.

Age (ans)	NTA (%)	IRA Fonctionnelle (%)	NIA (%)	Néphropathie glomérulaire (%)	Néphropathie vasculaire (%)	Total (%)
< 20	2 (1,9%)	0	1 (1%)	0	0	3 (2,9%)
21 - 30	5 (4,8%)	0	0	0	0	5 (4,8%)
31 - 40	3 (2,9%)	1 (1%)	1 (1%)	2 (1,9%)	0	7 (6,7%)
41 - 50	4 (3,8%)	1 (1%)	1 (1%)	0	1 (1%)	7 (6,7%)
51 - 60	13 (12,5%)	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	0	16 (15,4%)
61 - 70	24 (23,1%)	9 (8,7%)	2 (1,9%)	0	1 (1%)	36 (34,6%)
71- 80	12 (11,5%)	10 (9,6%)	1 (1%)	1 (1%)	0	24 (23,1%)
81 - 90	2 (1,9%)	3 (2,9%)	0	0	0	5 (4,8%)
91+	0	1 (1%)	0	0	0	1 (1%)
Total (%)	65 (62,5%)	26 (25%)	7 (6,7%)	4 (3,8%)	2 (1,9%)	104 (100%)

Plus de la moitié des patients ont présenté une IRA organique, prédominée par la NTA dans 62,5% des cas, dont 35,6% sont les sujets âgés entre 51 et 70 ans, alors que l'IRA fonctionnelle est retrouvée dans 25% des cas, dont le tranche d'âge la plus touchée est entre 61 et 80 ans dans 18,3%.

La répartition des étiologies des IRA toxique est presque similaire dans les deux sexes.

8.4.2. Médicaments impliqués dans la survenue des différents types d'IRA toxique

Tableau 92: Médicaments impliqués dans la survenue des différents types d'IRA toxique.
HMRUC.

Médicament	NTA	IRA fonctionnelle	NIA	Néphropathie glomérulaire	Néphropathie vasculaire	Total	p
MAAR	27	21	1	4	0	53	0,0001
Associations des médicaments	13	3	0	0	0	16	0,635
Produits de chimiothérapie	9	1	0	0	2	12	0,001
PC	9	1	0	0	0	10	0,353
ATB	2	0	4	0	0	6	0,0001
IS	1	0	0	0	0	1	0,953
Autres	4	0	2	0	0	6	0,108
Total	65	26	7	4	2	104	/

CHAPITRE 8: LES RÉSULTATS

- Les médicaments qui altèrent l'autorégulation rénale jouent un rôle important dans la survenue de l'IRA toxique, responsable de 27 cas de NTA, 21 cas d'IRA fonctionnelle et 04 cas de néphropathies glomérulaires, avec une différence statistiquement significative ($P=0,0001$).
- Les antibiotiques jouent un rôle important dans la survenue de NIA immuno- allergique qui est retrouvée chez 04 patients, avec une différence statistiquement significative ($P=0,0001$).
- 9 patients sur 12 sous chimiothérapie sont atteints de NTA, avec une différence statistiquement significative ($P=0,001$).

8.4.3. Médicaments impliqués dans la survenue des NTA

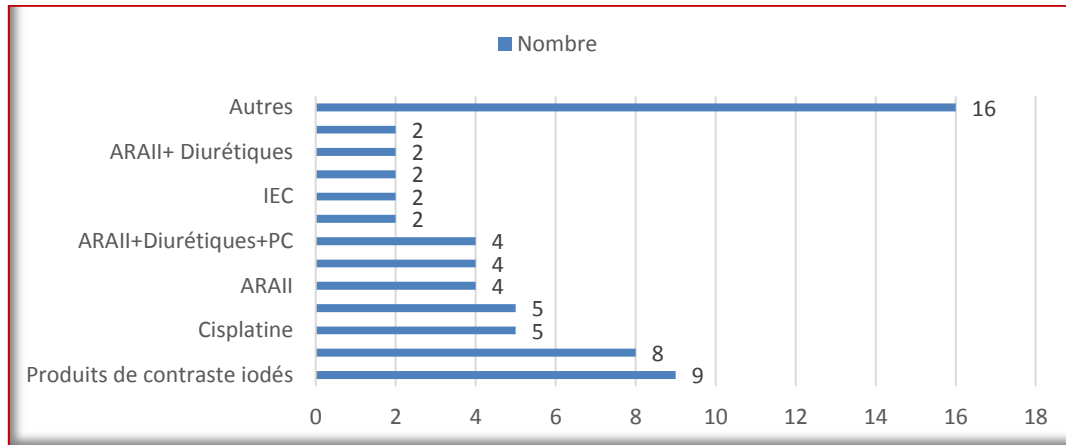


Figure 35: Médicaments impliqués dans la survenue des NTA. HMRUC.

Tableau 93: Médicaments impliqués dans la survenue des NTA. HMRUC.

Médicament impliqué	Nombre	Pourcentage (%)
Produits de contraste iodés	9	13,8%
AINS	8	12,3%
Cisplatine	5	7,7%
ARAII+ Diurétiques+ AINS	5	7,7%
ARAII	4	6,2%
ARAII + AINS	4	6,2%
ARAII+Diurétiques+PC	4	6,2%
Diurétiques+ IEC	2	3,1%
IEC	2	3,1%
ARAII+Diurétiques+Cisplatine	2	3,1%
ARAII+ Diurétiques	2	3,1%
Aminosides	2	3,1%
Autres	16	24,6%
Total des NTA	65	100%

13,8% des NTA sont dû aux PCI, suivi des AINS dans 12,3%.

8.4.4. Médicaments impliqués dans la survenue de l'IRA fonctionnelle

Tableau 94: Médicaments impliqués dans la survenue des IRA fonctionnelle. HMRUC.

Médicament impliqué	Nombre	Pourcentage
ARAII+ Diurétiques	15	57,7%
Diurétiques+ IEC	5	19,2%
ARAII+Diurétiques+PC	3	11,5%
ARAII+ Diurétiques+ AINS	1	3,8%
Évérolimus	1	3,8%
PC	1	3,8%
Total des IRA fonctionnelles	26	100%

57,7% des IRA fonctionnelles sont liées aux associations ARAII+ Diurétiques suivi des Diurétiques+ IEC dans 19,2% des cas.

8.4.5. Médicaments impliqués dans la survenue des NIA immuno-allergique

Tableau 95: Médicaments impliqués dans la survenue des NIA. HMRUC.

Médicament impliqué	Nombre	Pourcentage (%)
Céphalosporines 3 ^{ème} G	2	1,9
Allopurinol	1	1
Phénobarbital	1	1
Amoxicilline/acide clavulanique	1	1
Céphalosporines 1 ^{ère} G + Vancomycine	1	1
AINS	1	1
Total	7	6,7

Dans notre étude les bêtalactamines sont responsables de 04 cas des NIA immuno-allergiques. Les autres médicaments incriminés sont : la Vancomycine, l'Allopurinol, le Phénobarbital et les AINS.

8.4.6. Médicaments impliqués dans la survenue des néphropathies glomérulaires

Tableau 96: Médicaments impliqués dans la survenue des néphropathies glomérulaire. HMRUC.

Médicament impliqué	Nombre	Pourcentage (%)
AINS	4	3,8%

Nous rapportons 04 cas de néphropathie glomérulaire suite à la prise des AINS.

8.4.7. Médicaments impliqués dans la survenue des néphropathies vasculaire

Tableau 97: Médicaments impliqués dans la survenue des néphropathies vasculaire. HMRUC.

Médicament impliqué	Nombre	Pourcentage (%)
Bévacizumab	1	1%
Gemcitabine	1	1%
Total	2	1,9%

02 cas de néphropathies vasculaires retrouvés sont induits par : le Bévacizumab et le Gemcitabine.

8.4.8. Répartitions des patients selon les cas imputés aux AINS

Dans notre étude 25 malades ont pris des AINS : 23 retrouvés dans le groupe : MAAR, et 2 malades dans le groupes : associations des médicaments néphrotoxiques, ça concerne 14 hommes et 11 femmes, ayant pris le plus souvent du Diclofénac représentant 69,6 % des cas.

L'âge moyen est de $49,40 \pm 16,85$ ans (extrêmes : 18–76).

Le diagnostic de l'IRA est fait dans un délai moyen de $15,4 \pm 17,62$ jours (les extrêmes : 4–90j) après l'initiation du traitement.

Lors du diagnostic d'IRA, la créatininémie moyenne est de $29,7 \pm 17,15$ mg/l (les extrêmes : 16–71,5), les valeurs de la créatininémie sont supérieures à 20,8 mg/l dans 50 % des cas.

La découverte de l'IRA toxique est suite à une IR chez 11 malades (44%), douleur lombaire chez 7 (28%) et trouble digestifs chez 3 malades (12%). On note également un cas dont le diagnostic s'est fait suite à des arthralgies associées à une fièvre.

On retrouve une diurèse conservée chez 15 malades (60%), et une oligo-anurie chez 4 (16%).

Une anémie est observée dans 64 % des cas, une protéinurie ≥ 1 g est présente chez 28 % des patients, une hématurie chez 12 %, ainsi qu'une leucocyturie chez 24 % des malades.

CHAPITRE 8: LES RÉSULTATS

A 6 mois : la créatininémie moyenne est de $22,67 \pm 17,94$ mg/l (les extrêmes : 7–75 mg/l) les valeurs de la créatininémie sont supérieures à 17 mg/l dans 50 % des cas.

Le débit de filtration glomérulaire moyen est de 49,92 ml/min, la présence d'une insuffisance rénale avec $DFG < 30$ ml/min se voit chez 4 malades (16%).

8.4.9. Répartition des patients selon le résultat de la ponction biopsie du rein

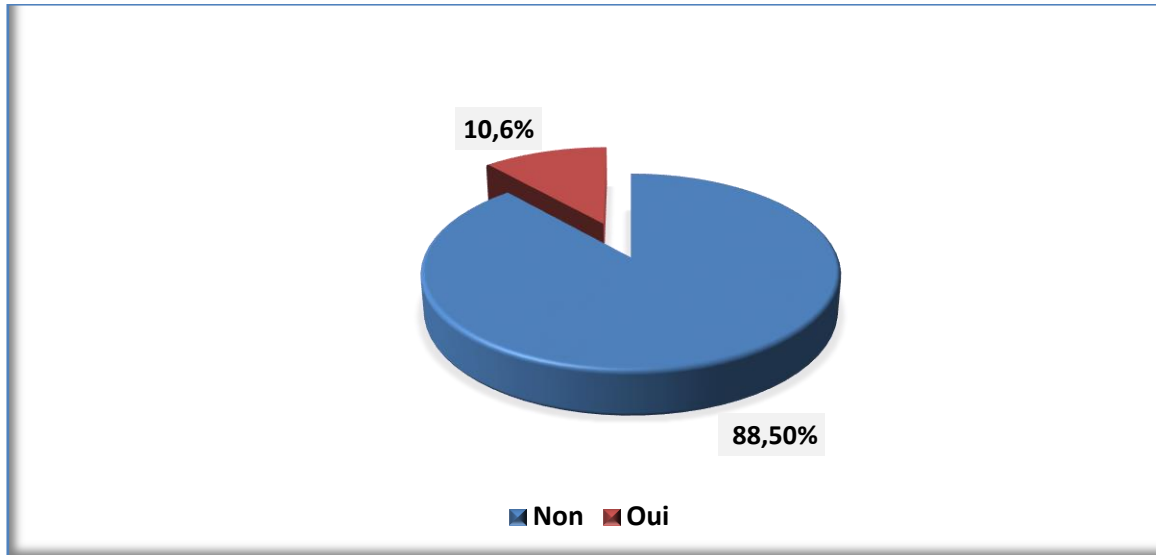


Figure 36: Répartition des cas d'IRA toxique selon la PBR. HMRUC.

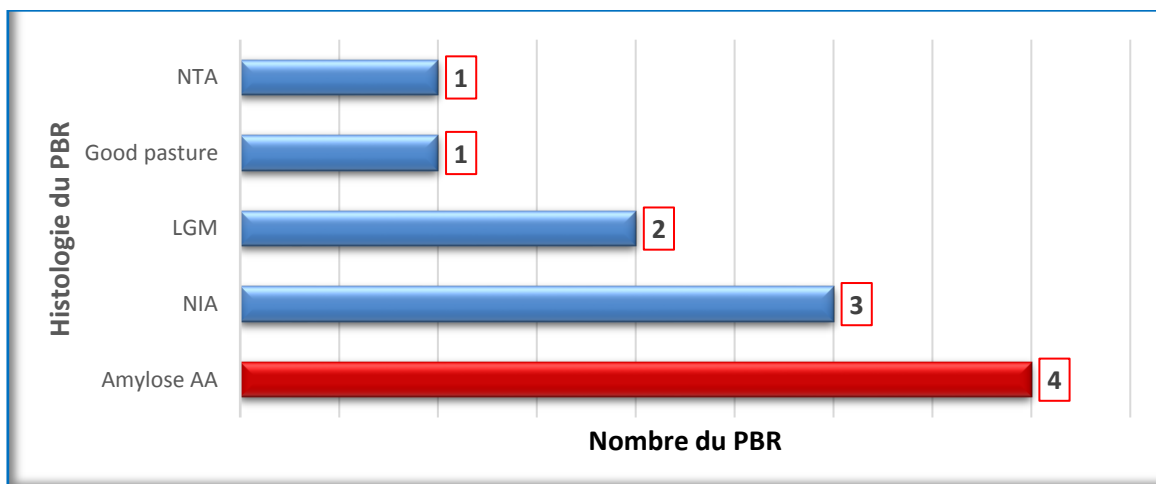


Figure 37: Répartition des cas d'IRA toxique selon l'histologie de PBR. HMRUC.

Vu que le geste est un acte invasif, la PBR n'est faite que dans les cas d'IRA qui ne récupèrent pas avec un traitement bien conduit, nous avons réalisé 11 PBR soit 10,6% de nos patients.

La lecture de PBR a conclu aux résultats représentés sur la figure ci-dessous ; l'amylose AA est retrouvée dans 04 cas, suivie de la NIA immuno-allergique dans 03 cas.

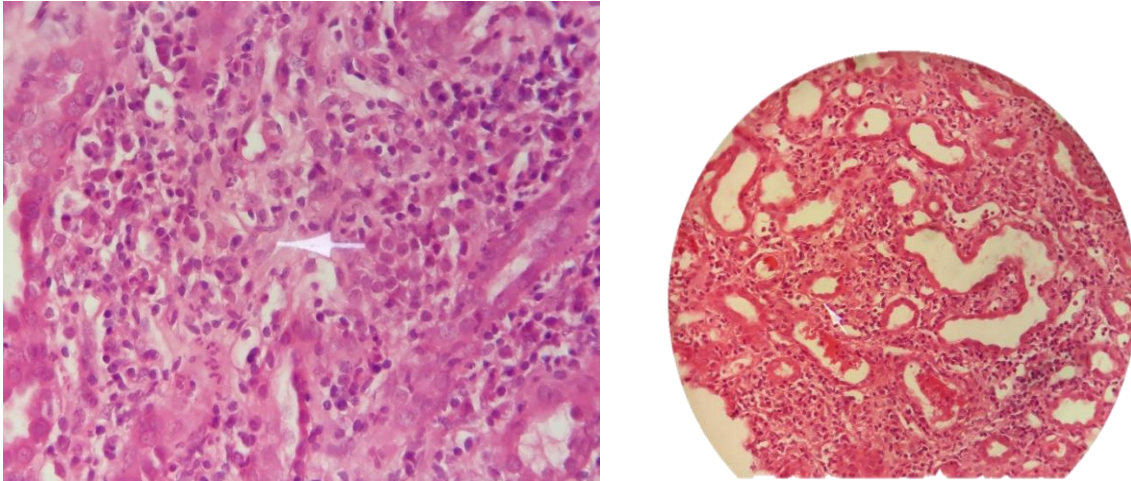


Figure 38: Lésion de NIA, infiltration interstitielle suite à la prise d'Augmentin. Labo Anapath. HMRUC.

8.5 LES RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES

8.5.1. Répartition des patients selon la prescription thérapeutique

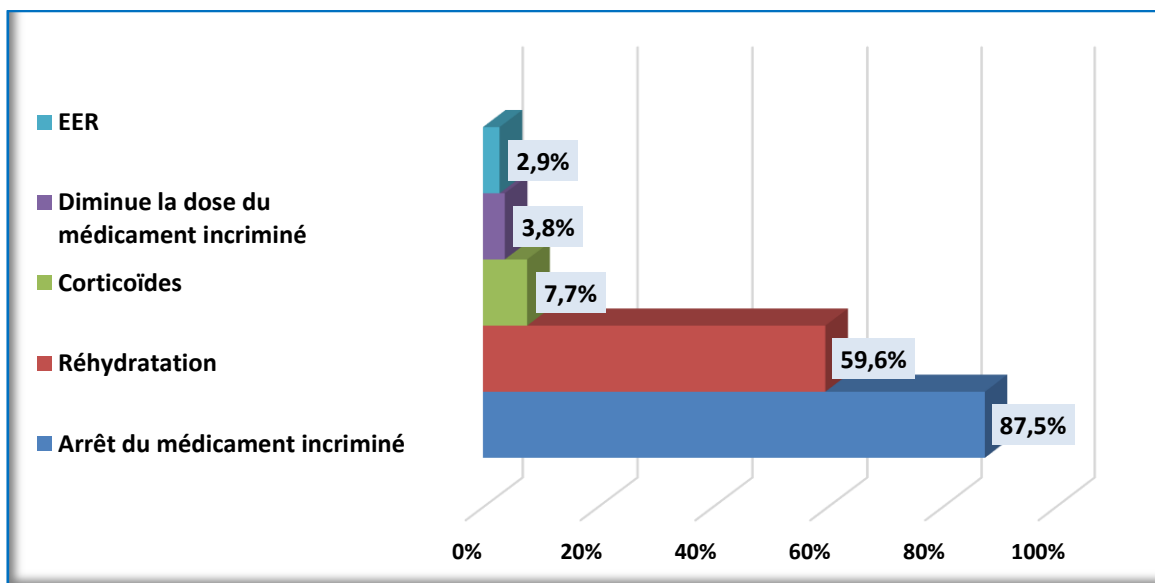


Figure 39: Répartition des patients selon la prescription thérapeutique. HMRUC.

Parmi les 104 patients atteints d'IRA toxique, 87,5% ont bénéficié d'un arrêt du médicament incriminé, et 59,6% ont reçu une réhydratation.

8.5.2. Evolution de la fonction rénale après prise en charge

Tableau 98: Evolution de la fonction rénale après prise en charge. HMRUC.

Devenir de la fonction rénale	Effectif	Pourcentage (%)
Amélioration	68	65,4%
Stabilisation	22	21,2%
Normalisation	13	12,5%
Aggravation	1	1%
Total	104	100%

12,5 % des patients ont récupéré totalement leurs fonctions rénales antérieures, et 65,4 % l'ont améliorées.

8.5.3. Répartition des patients selon la valeur de la créatinine sanguine après prise en charge

Tableau 99: Répartition des cas d'IRA toxique après prise en charge selon la créatinine sanguine et le sexe. HMRUC.

Créatinine du malade après prise en charge (mg/l)	Ensemble	Homme	Femme	p
Moyenne	21,58	21,35	21,86	/
Ecart type	13,49	13,11	14,07	
Médiane	17,65	18	16	
Intervalle de confiance à 95%	18,96 - 24,20	17,87 - 24,83	26 - 20,02	
Min-Max	9,00 - 83,00	10-83	9-80	
Total	104	57	47	

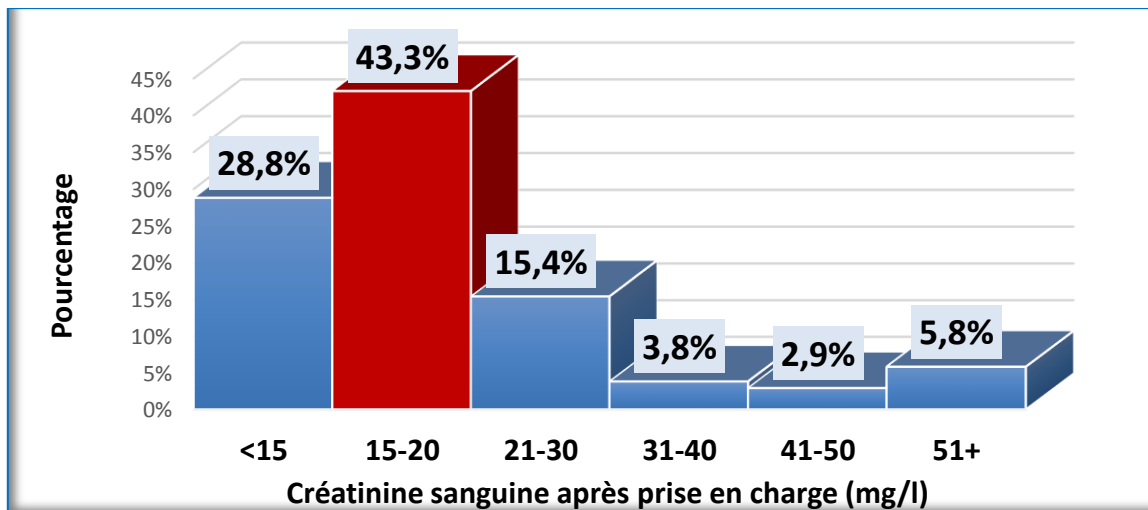


Figure 40: Répartition des cas d'IRA toxique après prise en charge selon la créatinine. HMRUC.

Pour l'ensemble des patients, le taux moyen de créatinine sanguine est égal à 21,58 mg/l; presque similaire chez les deux sexes.

Un taux de créatinine sanguine supérieur à 17,65 mg/l est observé chez 50 % des patients de notre série.

8.5.4. Répartition des patients selon l'urée sanguine après prise en charge

Tableau 100: Répartition des cas d'IRA toxique après prise en charge selon l'urée sanguine et le sexe. HMRUC.

Urée sanguine après prise en charge (g/l)	Ensemble	Homme	Femme	p
Moyenne	0,72	0,67	0,77	/
Ecart type	0,4	0,38	0,42	
Médiane	0,64	0,6	0,7	
Intervalle de confiance à 95%	0,64-0,8	0,56-0,77	0,65-0,9	
Min-Max	0,16-2,05	0,22-2	0,16-2,05	
Effectifs	104	57	47	

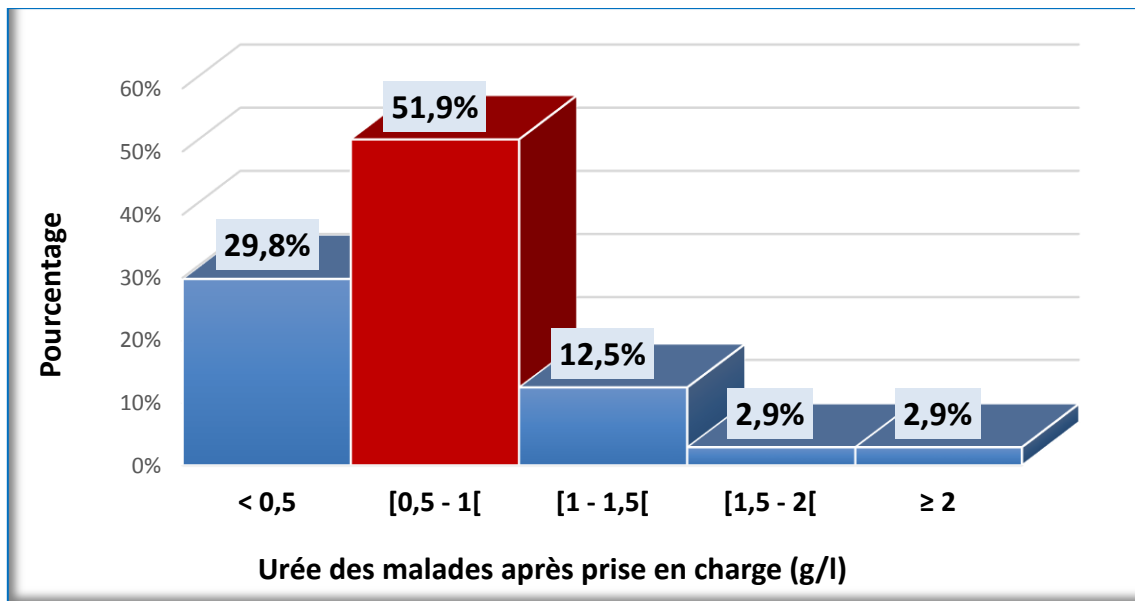


Figure 41: Répartition des cas d'IRA toxique après prise en charge selon l'urée sanguine. HMRUC.

Dans notre étude, le taux moyen de l'urée sanguine est de 0,72g/l ; elle est presque égale dans les deux sexes.

50 % des patients ont une urémie supérieure à 0,64 g/l.

8.5.5. Comparaisons de l'évolutions des paramètres de la fonction rénale à l'admission et après prise en charge

Tableau 101: Comparaisons de l'évolutions des paramètres de la fonction rénale à l'admission et après prise en charge. HMRUC.

Paramètre	Moyenne des bilans à l'admission	Moyenne des bilans après prise en charge	p
Créatinine (mg/l)	31,36	21,58	0,000
Urée (g/l)	1,02	0,72	0,000

On note une amélioration de la moyenne de la créatinine sanguine après prise en charge de l'IRA toxique de 9,78 mg/l par rapport à l'admission, avec une différence statistiquement très significative p=0,000.

Ainsi une amélioration de la moyenne de l'urée sanguine après prise en charge de l'IRA toxique de 0,3 g/l par rapport à l'admission, avec une différence statistiquement très significative p=0,000.

8.6 COMPLICATIONS ET ÉVOLUTION DE LA FONCTION RÉNALE**8.6.1. Etat du patient à la date de point**

Tableau 102: Répartition des cas d'IRA selon leurs états à la date de point. HMRUC.

Etat du patient à la date de point	Effectif	Pourcentage (%)
Survivant	95	91,3%
Décédé	9	8,7%
Total	104	100%

A la date de point (après 06 mois), 9 patients soit 8,7% sont décédés, 07 hommes et 02 femmes.

8.6.2. Date de découverte du décès

Tableau 103: Répartition des cas d'IRA selon la date de découverte de décès. HMRUC.

Date de décès	Effectif	Pourcentage (%)
A 1 mois	2	22,2%
A 3 mois	2	22,2%
A 6 mois	5	55,6%
Total de décès	9	100%

Après la prise en charge des patients, ils sont convoqués pour control à 01mois, 03 mois et 06 mois. Les absents sont contactés par téléphone d'où la découverte de leurs décès.

8.6.2.1. Caractéristiques des patients décédés

Tableau 104:Caractéristiques des patients décédés. HMRUC.

Paramètres	Décès	Moyenne	p
Age ≥ 65 ans	6	69,16	0,2
Sexes (H/F)	7/2	/	0,147
Tabagisme	5	/	0,077
HTA	4	13,50	0,215
Diabète	2	6,50	0,269
Cancer	5	/	0,001
Affection cardiaque	2	/	0,294
Médicaments altérant l'autorégulation rénale	5	/	0,432
PC	2	/	0,618
Chimiothérapie	5	/	0,002
Urée	/	1,0989	0,745
Créatinine	/	29,02	0,483
EER	0	/	/

L'âge moyen des patients décédés est 64,44 ans. 05 patients avec un cancer et sous chimiothérapie sont décédés, avec une différence statistiquement significative.

8.6.2.2. Taux de décès en fonction du type d'insuffisance rénale aiguë

Tableau 105:Taux de décès en fonction du type d'IRA toxique. HMRUC.

Type d'IRA	Décès	Pourcentage (%)	p
NTA	05	55,6%	/
IRA fonctionnelle	02	22,2%	
N.Glomérulaire	01	11,1%	
N.Vasculaire	01	11,1%	
NIA	0	0%	
Total des décès	09	100%	

05 patients décédés avaient une NTA et 02 avaient une IRA fonctionnelle.

8.6.3. Evolution à 01 mois

8.6.3.1. Evolution des paramètres de la fonction rénale à 01 mois

Tableau 106: Evolution des paramètres de la fonction rénale à 01mois. HMRUC.

01mois	Urée (g/l)	Créatinine (mg/l)	DFG (ml/min)
Moyenne	0,61	19,64	43,26
Ecart type	0,30	11,83	24,10
Médiane	0,55	16	39,01
Intervalle de confiance à 95%	[0,55-0,67]	[17,32-21,97]	[38,52-47,99]
Min-Max	0,20-2,03	6-72	6-177
Effectif des patients à un mois	102		

Après un mois de prise en charge, le taux moyen de créatinine sanguin est égal à 19,64 mg/l.

Un taux de créatinine sanguine supérieure à 16mg/l est observé chez 50 % des cas de notre série.

Le taux moyen de l'urée sanguine est égal à 0,61 g/l, avec un taux supérieur à 0,55 g/l observé chez 50 % des cas de notre série.

8.6.3.2. Evolution des autres paramètres biologiques à 01 mois

Tableau 107: Evolution des autres paramètres biologiques à 01mois. HMRUC.

01 mois	Ca++ (mg/l)	Phos (mg/l)	Na+ (mmol/l)	K+ (mmol/l)	Protéinurie de24h (mg/24h)
Moyenne	90,37	35,74	137,20	4,55	902,82
Ecart type	6,96	8,81	4,24	0,582	2058,16
Médiane	90	35	137	4,6	245
Intervalle de confiance à 95%	[89-91,74]	[34,00-37,47]	[136,37-138,03]	[4,44-4,67]	[498,56-1307,08]
Min-Max	70-110	19-97	117-146	3-6	50-11000
Effectif des patients à un mois	102				

Le taux moyen de calcémie est égal à 90,37 mg/l, avec un taux supérieur à 90 mg/l observé chez 50 % des cas de notre série.

Le taux moyen de phosphatémie est égal à 35,74 mg/l, avec un taux supérieur à 35 mg/l observé chez 50 % des cas de notre série.

Le taux moyen de protéinurie de 24h est égal à 902,82 mg/l, avec un taux supérieur à 245 mg/l observé chez 50 % des cas de notre série.

8.6.4. Evolution à 03 mois

8.6.4.1. Evolution des paramètres de la fonction rénale à 03 mois

Tableau 108: Les différents stade d'IRC à 03 mois. HMRUC.

Stade d'IRC à 03 mois	Nombre	Pourcentage (%)
IRC stade 3	65	65%
IRC stade 4	11	11%
IRC stade 5	10	10%
Pas d'IRC	14	14%
Total	100	100%

Tableau 109: Evolution des paramètres de la fonction rénale à 03 mois. HMRUC.

03mois	Urée(g/l)	Créatinine(mg/l)	DFG(ml/min)
Moyenne	0,60	19,51	42,19
Ecart type	0,38	10,97	21,85
Médiane	0,5	16	40,66
Intervalle de confiance à 95%	[0,53-0,68]	[17,33-21,69]	[37,85-46,52]
Min-Max	0,20-2,90	6,5-87	7,50-162
Effectif des patients à 03mois	100		

A 03 mois le calcul de la clairance par la formule de MDRD (Modification of diet in renal disease) retrouve une DFG ≥ 60 ml/min dans 14%, entre 30-59 ml/min (IR modérée ou stade 3) dans 65%, entre 15-29 ml/min (IR sévère ou stade 4) dans 11% et un DFG < 15 ml/min (IR terminale ou stade 5) dans 10%.

Le DFG moyen est égal à 42,19 ml/min. Un taux de DFG supérieur à 40,66 ml/min est observé chez 50 % des cas.

Après 03 mois de prise en charge, le taux moyen de créatinine sanguine est égal à 19,51 mg/l.

Un taux de créatinine sanguine supérieure à 16 mg/l est observé chez 50 % des patients de notre série.

8.6.4.2. Evolution des autres paramètres biologiques à 03 mois

Tableau 110: Evolution des différents paramètres biologiques à 03mois. HMRUC.

03 mois	Ca++ (mg/l)	Phos (mg/l)	Na+ (mmol/l)	K+ (mmol/l)	Protéinurie de 24h (mg/24h)
Moyenne	92,43	36,19	138,35	4,52	912,25
Ecart type	6,456	9,145	2,88	0,58	2193,01
Médiane	90,50	35,00	138	4,5	245
Intervalle de confiance à 95%	[91,15-93,71]	[34,38-38]	[137,78-138,92]	[4,4-4,6]	[477,11-1347,39]
Min-Max	71-111	17-98	127-147	2,50-6	60-15000
Effectif à 03 mois	100				

8.6.4.3. Evolution de la taille des reins à 03 mois

Tableau 111: Evolution de la taille des reins à 03 mois. HMRUC.

Taille du reins à 03mois (mm)	Rein droit	Rein gauche
Moyenne	98,51	96,80
Ecart type	11,248	11,137
Médiane	98	95
Intervalle de confiance à 95%	[96,16-100,85]	[94,48-99,12]
Min-Max	78-128	75-122
Effectif	98	97

Après 03 mois de prise en charge, la taille moyenne du rein droit est égale à 98,93 mm, une taille supérieure à 98 mm est observée chez 50 % de notre série.

Après 03 mois de prise en charge, la taille moyenne du rein gauche est égale à 96,80 mm, une taille supérieure à 95 mm est observée chez 50 % des patients de notre série.

8.6.5. Evolution à 06 mois

8.6.5.1. Evolution des paramètres de la fonction rénale à 06 mois

Tableau 112: Les différents stade d'IRC à 06 mois. HMRUC.

Stade d'IRC	Nombre	Pourcentage (%)
IRC stade 3	53	55,8%
IRC stade 4	15	15,8%
IRC stade 5	8	8,4%
Pas d'IRC	19	20%
Total	95	100%

Tableau 113: Evolution des paramètres de la fonction rénale à 06 mois. HMRUC.

06mois	Urée (g/l)	Créatinine (mg/l)	DFG (ml/min)
Moyenne	0,63	19,76	42,62
Ecart type	0,35	11,58	22,62
Médiane	0,56	16	41
Intervalle de confiance à 95%	[0,56-,071]	[17,40-22,12]	[38,02-47,23]
Min-Max	0,19-1,90	7-75	8-146
Effectif des patients à 06 mois	95		

A 06 mois le calcul de la clairance par la formule de MDRD (Modification of diet in renal disease) retrouve une DFG ≥ 60 ml/min dans 20%, entre 30-59 ml/min (IR modérée ou stade 3) dans 55,8%, entre 15-29 ml/min (IR sévère ou stade 4) dans 15,8% et un DFG < 15 ml/min (IR terminale ou stade 5) dans 8,4%.

Après 06 mois de prise en charge, le taux moyen de créatinine sanguine est égal à 19,76 mg/l.

Un taux de créatinine sanguine supérieure à 16mg/l est observé chez 50 % des patients de notre série.

Le DFG moyen est égal à 42,62ml/min. Un taux de DFG supérieur à 41ml/min est observé chez 50 % des patients de notre série.

8.6.5.2. Evolution des autres paramètres biologiques à 06 mois

Tableau 114: Evolution des autres paramètres biologiques à 06 mois. HMRUC.

06mois	Ca ++ (mg/l)	Phos (mg/l)	Na+ (mmol/l)	K+ (mmol/l)	Protéinurie des 24 h (mg/24h)
Moyenne	92,05	35,71	137,90	4,67	798,32
Ecart type	6,85	5,76	3,34	0,54	1757,229
Médiane	92	35	138	4,90	249
Intervalle de confiance à 95%	[90,66-93,45]	[34,54-36,88]	[137,21-138,58]	[4,56-4,78]	[440,35-1156,28]
Min-Max	64-109	24-65	125-145	3-6	50-11000
Effectif à 06 mois	95				

Le taux moyen de calcémie est égal à 92,05mg/l, avec un taux supérieur à 92 mg/l observé chez 50 % des cas de notre série.

Le taux moyen de phosphatémie est égal à 35,71 mg/l, avec un taux supérieur à 35 mg/l observé chez 50 % des cas de notre série.

Le taux moyen de protéinurie de 24h est égal à 798,32mg/l, avec un taux supérieur à 249 mg/l observé chez 50 % des cas de notre série.

8.6.5.3. Evolution de la taille des reins à 06 mois

Tableau 115: Evolution de la taille des reins à 06 mois. HMRUC.

Taille du reins à 06 mois (mm)	Rein droit	Rein gauche
Moyenne	97,33	95,48
Ecart type	11,58	11,84
Médiane	98	93
Intervalle de confiance à 95%	[94,95-99,72]	[93,04-97,92]
Min-Max	77-130	72-123
Loge rénale vide	02	02
Effectif total à 06 mois	95	

Après 06 mois de prise en charge, la taille moyenne du rein droit est égale à 97,33 mm, une taille supérieure à 98 mm est observée chez 50 % de notre série.

Après 06 mois de prise en charge, la taille moyenne de rein gauche est égale à 95,48mm, une taille supérieure à 93mm est observée chez 50 % de notre série.

8.6.4.4. Evolution de la protéinurie à 06 mois

Tableau 116: Evolution de la protéinurie de 24 heures à 06 mois. HMRUC.

Protéinurie de 24 heures	Effectif	Pourcentage (%)
[1000 - 3000[12	12,6%
≥ 3000	5	5,3%
[150 - 1000[57	60%
< 150	21	22,1%
Total	95	100%

Une protéinurie entre 150 et 1000 mg/24h est retrouvée dans plus de la moitié de nos patients (60%), alors qu'on retrouve une protéinurie négative (< 150 mg/24h) dans 22,1%.

8.6.6. Comparaisons de l'évolutions des paramètres entre 03 mois et 06 mois

Tableau 117: Comparaisons de l'évolutions des paramètres entre 03 mois et 06 mois. HMRUC.

Paramètres	Moyenne à 03 mois	Moyenne à 06 mois	p
Taille du reins droit	98,51	97,33	0,000
Taille du reins gauche	96,80	95,13	0,000
Urée(g/l)	0,60	0,63	0,203
Créatinine(mg/l)	19,51	19,76	0,443
DFG(ml/min)	42,19	42,62	0,962
Ca++ (mg/l)	92,43	92,05	0,658
Phos (mg/l)	36,19	35,71	0,414
Na+(mmol/l)	138,35	137,90	0,129
K+(mmol/l)	4,52	4,67	0,051
Protéinurie de24h (mg/24h)	912,25	798,32	0,021

La comparaison de l'évolution de la taille des reins à 03 mois et 06 mois retrouve une diminution de cette dernière de presque 01 cm avec une différence statistiquement significative (p= 0,000).

Même chose pour la comparaison de l'évolution de protéinurie des 24h à 03 mois et 06 mois, qui retrouve une diminution de celle-ci de presque 100 mg/24h avec une différence statistiquement significative (p= 0,021).

8.7 ÉTUDE DES FACTEURS DE PROGRESSION POUR L'IRC
MÉTHODE DE KAPLAN MEIER

8.7.1. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction de l'âge

Age (ans)	Effectif	Taux d'IRC (%)	Survie moyenne (j) [IC à 95 %]	Médiane (j)	HR [IC à 95 %]	P Logrank
< 65	56	60,7	219,9 [154,1- 285,6]	178	3,8 [1,4- 9,9]	0,008
≥65	48	85,4	411 [317,5-317,6]	189		

- 06 mois après l'apparition de l'IRA, la probabilité de survie rénale est de 57,1 % chez les patients âgés de moins de 65 ans et de 46,6 % chez les patients âgés de 65 ans et plus.
- Cette différence est statistiquement significative (p = 0,008).
- Chez les patients âgés de plus de 65 ans, la probabilité de récupération de la fonction rénale médiane est de 189 jours.
- Le risque de l'apparition de l'IRC chez les patients âgés de 65 ans et plus est 3,8 fois supérieur à celui observé chez les patients âgés de moins de 65 ans.

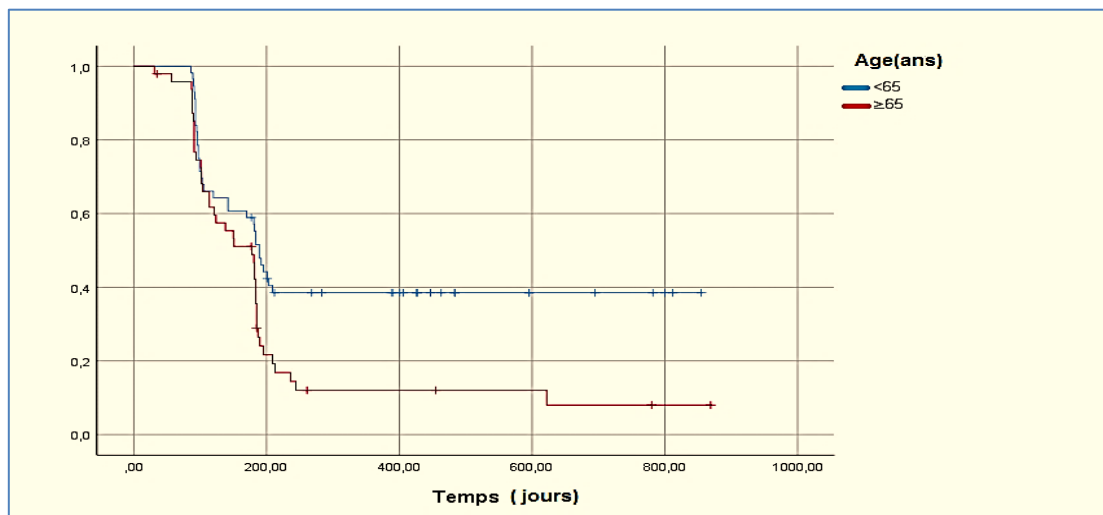


Figure 42: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction de l'âge. HMRUC.

8.7.2. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction du sexe

Sexe	Effectif	Taux d'IRC (%)	Survie moyenne (j) [IC à 95 %]	Médiane (j)	HR [IC à 95 %]	P Logrank
Femme	47	70,2	308,5 [223,9 - 393]	182	1,2 [0,5 -2,8]	0,467
Homme	57	73,7	336,4 [243,7-429,1]	184		

Les chances de survie rénale à 6 mois après le diagnostic de l'IRA est de 46,4 % chez les hommes et de 54,8 % chez les femmes.

La différence entre les courbes de survie des deux sexes est non significative ($p=0,467$).

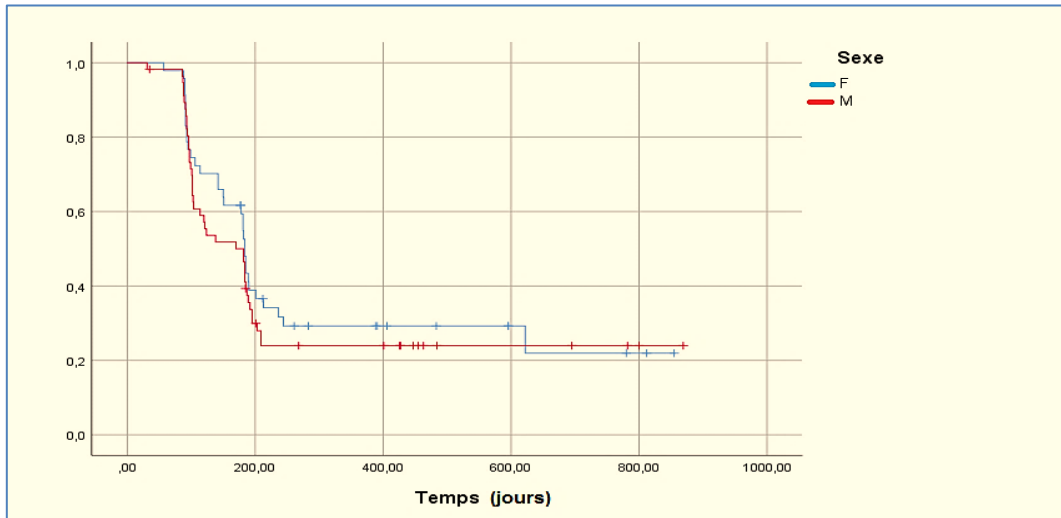


Figure 43: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction du sexe. HMRUC.

8.7.3. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction des circonstances d'apparition

Circonstances de découverte	Effectif	Taux d'IRC (%)	Survie moyenne (j) [IC à 95 %]	Médiane (j)	HR [IC à 95 %]	P Logrank
Vu en consultation	27	63	300,2 [230,3-370]	182	1,8 [0,7-4,5]	0,3
Hospitalisé	77	75,3	371,4 [252,5-490,4]	184		

6 mois après le diagnostic de l'IRA, la probabilité de survie rénale est de 55,6 % chez les cas d'IRA vu en consultation et 51,2 % chez les cas d'IRA déjà hospitalisé ; mais la différence entre les courbes de survie des deux groupes est statistiquement non significative ($p = 0,3$).

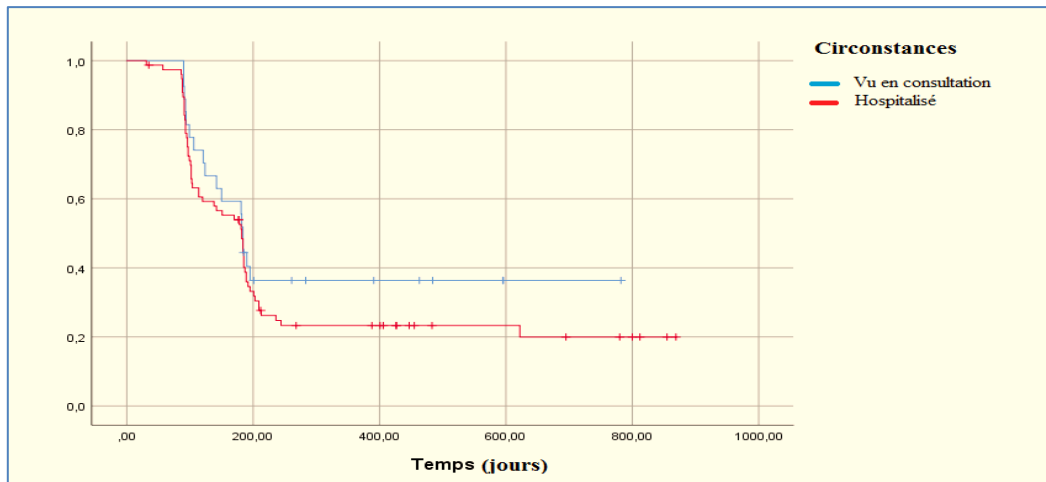


Figure 44: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction des circonstances de découverte. HMRUC.

8.7.4. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA toxique en fonction de tabagisme

Tabagisme	Effectif	Taux d'IRC (%)	Survie moyenne (j) [IC à 95 %]	Médiane (j)	HR [IC à 95 %]	P Logrank
Non	73	71,2	317,6 [202,2 - 433]	170	1,2 [0,4-3]	0,62
Oui	31	74,2	317,1 [242,7-391,5]	184		

A 6 mois, la probabilité de survie rénale est de 45,2 % chez les patients fumeurs et 54 % chez les non-fumeurs.

La différence entre les courbes dans les deux groupes est statistiquement non significative ($p = 0,62$).

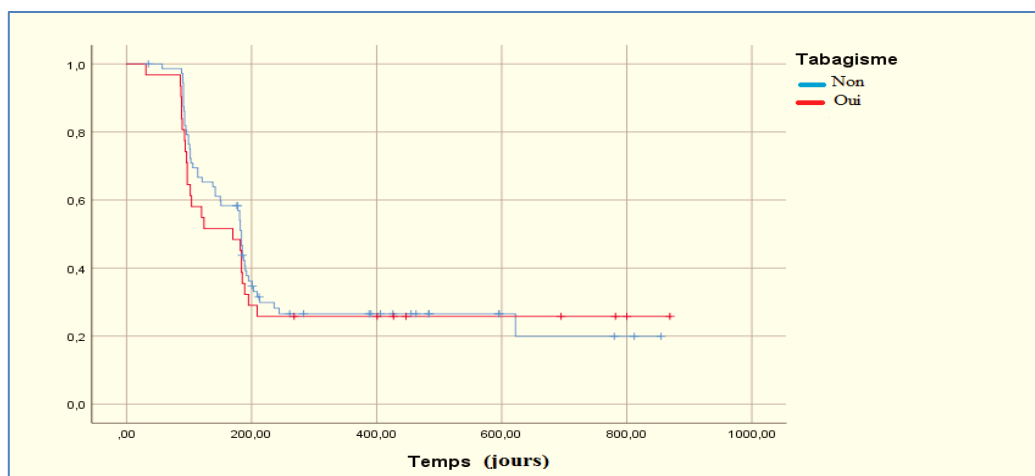


Figure 45: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction du tabagisme. HMRUC.

8.7.5. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA toxique en fonction de l'HTA

HTA	Effectif	Taux d'IRC (%)	Survie moyenne (j) [IC à 95 %]	Médiane (j)	HR [IC à 95 %]	P Logrank
Non	36	63,9	279,3 [207,4- 351,3]	182	1,6 [0,7 -3,9]	0,211
Oui	68	76,5	390 [275,4-504,5]	184		

A 6 mois, la probabilité de survie rénale est similaire entre les deux groupes : 52,1 % chez les patients hypertendus et 52,8 % chez les patients non hypertendus.

La différence entre les deux courbes de survie était statistiquement non significative (p = 0,211).

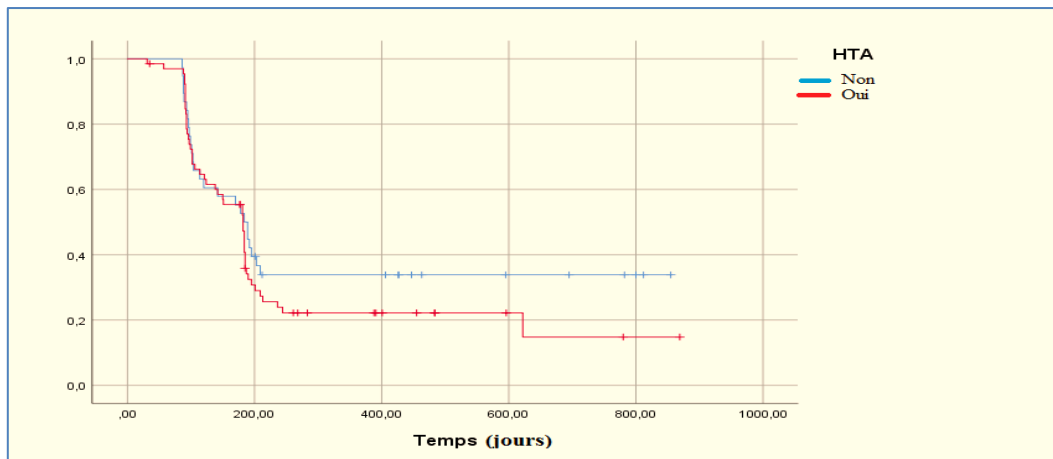


Figure 46: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction de l'HTA. HMRUC.

8.7.6. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA toxique en fonction du diabète

Diabète	Effectif	Taux d'IRC (%)	Survie moyenne (j) [IC à 95 %]	Médiane (j)	HR [IC à 95 %]	P Logrank
Non	61	65,6	243,3 [167,5 - 319,1]	124	2,6 [1 - 6,8]	0,018
Oui	43	81,4	374,1 [286,7-461,4]	185		

A 6 mois les probabilités de survie rénale sont de 41,6% chez les diabétiques et 60% chez les non diabétiques.

La différence entre les courbes de survie des deux groupes est statistiquement significative (p = 0,018).

Dans notre étude, la médiane de récupération de la fonction rénale est de 185 jours chez les diabétiques.

Le risque d'apparition d'IRC chez les patients diabétiques est 2,6 fois supérieur à celui observé chez les patients non diabétiques.

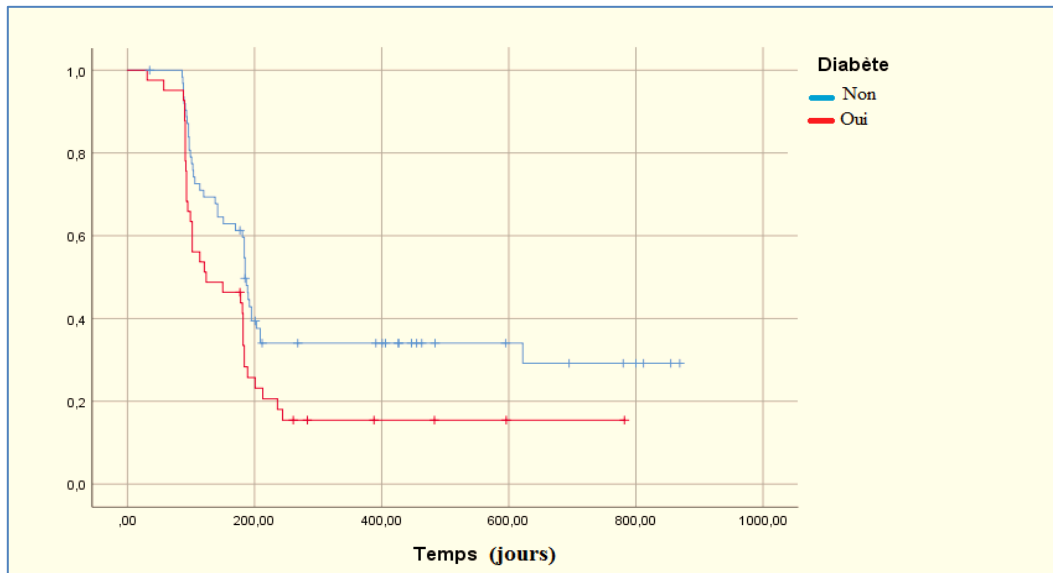


Figure 47: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction du diabète. HMRUC.

8.7.7. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA toxique en fonction du cancer

Cancer	Effectif	Taux d'IRC (%)	Survie moyenne (j) [IC à 95 %]	Médiane (j)	HR [IC à 95 %]	P Logrank
Non	81	67,9	198 [109 - 286,9]	104	3,1 [0,9-11,6]	0,006
Oui	23	87	356,7 [281,8-431,5]	185		

06 mois après l'apparition de l'IRA, la probabilité de survie rénale est de 29,8 % chez les patients cancéreux et 58,7 % chez les non cancéreux.

La différence entre les deux courbes de survie rénale est statistiquement significative (p=0,006).

Dans notre étude, le risque de survenue d'IRC à 06 mois chez les cancéreux est 3,1 fois supérieur à celui observé chez les non cancéreux.

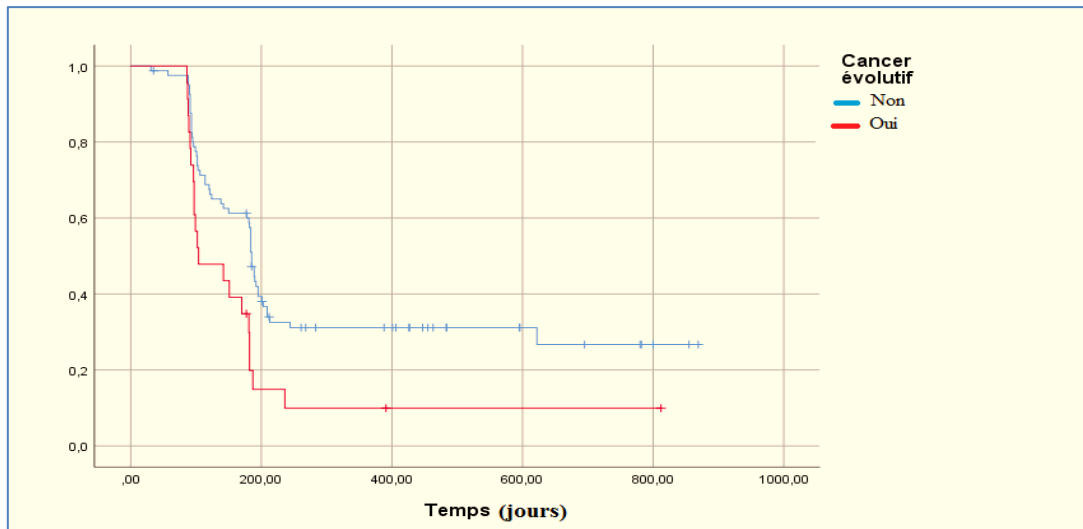


Figure 48: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction du cancer. HMRUC.

8.7.8. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction la présence d'hypovolémie

Hypovolémie	Effectif	Taux d'IRC (%)	Survie moyenne (j) [IC à 95 %]	Médiane (j)	HR [IC à 95%]	P Logrank
Non	63	74,6	357,4 [255,3-459,5]	185	0,7 [0,3-1,7]	0,178
Oui	41	68,3	298 [219,3-376,5]	142		

A 06 mois, la probabilité de survie rénale est 67,5% pour les patients qui ont une hypovolémie, et 42,6% de ceux qui n'ont pas une hypovolémie.

Cette différence est statistiquement non significative ($p = 0,178$).

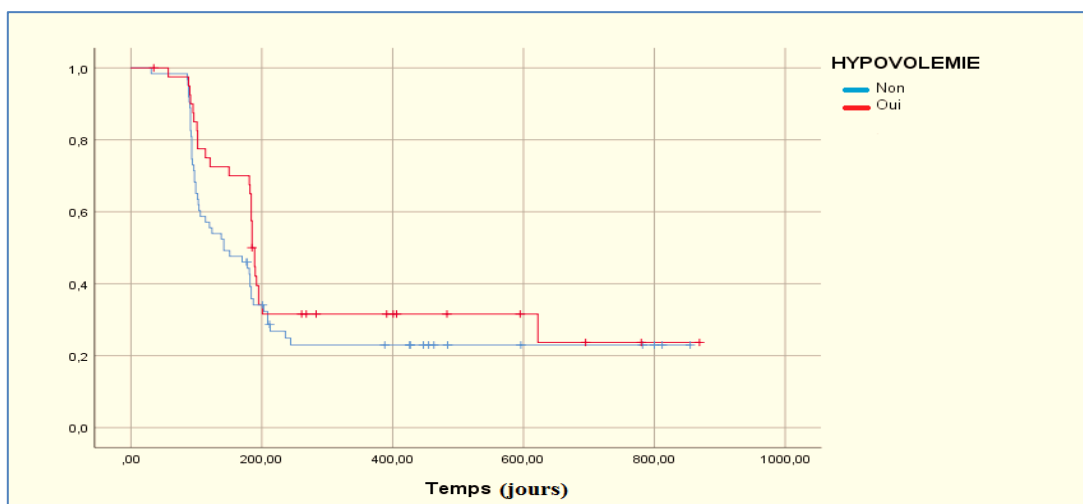


Figure 49: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction de l'hypovolémie. HMRUC.

8.7.9. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction de la diurèse

Diurèse	Effectif	Taux d'IRC (%)	Survie moyenne (j) [IC à 95 %]	Médiane (j)	HR [IC à 95 %]	P Logrank
Conservée	60	78,3	441,8 [297,2-586,3]	195	2,1 [0,9-4,9]	0,026
Oligo-anurie	20	70	355,4 [223,4-487,4]	185	0,9 [0,3-2,5]	
Polyurie	24	58,3	248,4 [176-320,8]	124	0,4 [0,2-1,1]	

A 06 mois, la probabilité de survie rénale est de 70,8% pour les patients qui ont une polyurie, de 70% qui ont oligo-anurie, et 37% pour ceux qui ont une diurèse conservée.

Cette différence est statistiquement significative (p =0,026).

Le risque d'IRC chez les patients avec une diurèse conservée est 2,1 fois supérieur à celui observé en cas d'oligo-anurie.

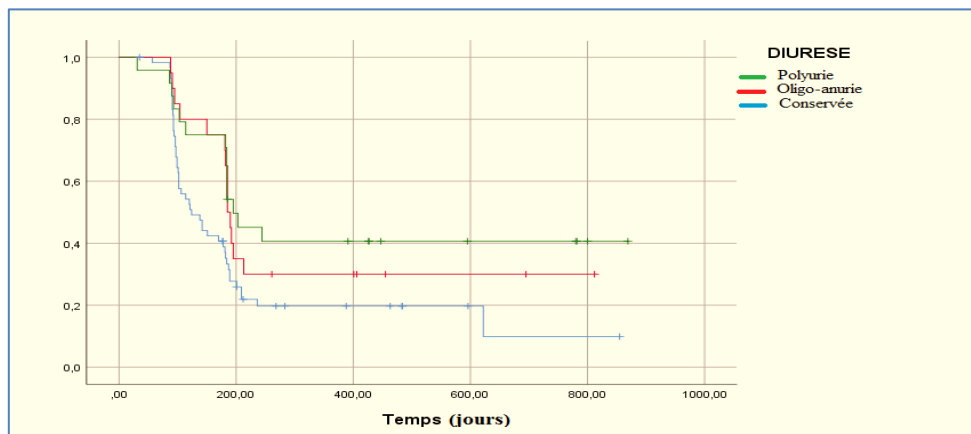


Figure 50: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction de la diurèse. HMRUC.

8.7.10. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction de la durée d'utilisation des médicaments

Durée d'utilisation des médicaments(j)	Effectif	Taux d'IRC (%)	Survie moyenne (j) [IC à 95 %]	Médiane (j)	HR [IC à 95 %]	P Logrank
1 à 7	33	78,8	279,6 [187,5-371,7]	184	1,7 [0,6-4,4]	0,035
8 à 90	51	62,7	203,7 [99,1-308,2]	99	0,4 [0,2-1]	
> 90	20	85	387,5 [290,4-484,7]	184	2,5 [0,7-9,4]	

A 06 mois, la probabilité de survie rénale est 57,6% chez les patients qui ont une durée d'expositions aux médicaments entre 1 et 7 jours, elle est de 52,8% entre 8 et 90j, et 26,3% dont l'exposition est > 90 j.

La différence entre les courbes de survie selon le délai de survenue de l'IRA est statistiquement significative (p = 0,035).

La médiane de récupération de la fonction rénale est de 99 jours pour les patients exposés entre 8 et 90 jours, largement inférieure à celle enregistrée dans les autres cas.

Le risque d'IRC chez les patients qui ont une exposition supérieure à 90 jours est 2,5 fois supérieur à celui observé en cas d'expositions entre 8 et 90 jours.

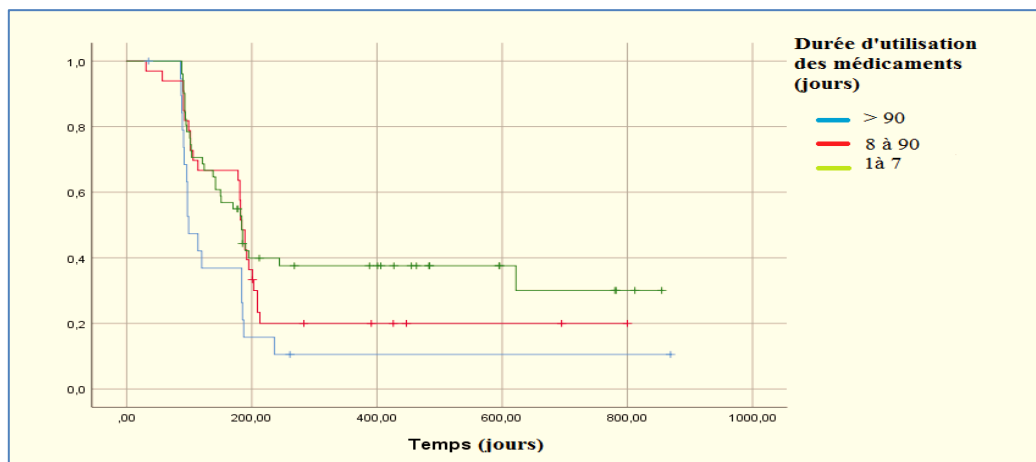


Figure 51: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction de durée d'utilisation des médicaments. HMRUC.

8.7.11. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA toxique en fonction des modes d'administration

Modes d'administration	Effectif	Taux d'IRC (%)	Survie moyenne (j) [IC à 95 %]	Médiane (j)	HR [IC à 95 %]	P Logrank
IM+ Per Os	4	50	236,2 [151,3- 321,1]	106	0,4 [0,1-2,7]	0,008
IV	36	80,6	381,2 [292- 470,3]	185	2 [0,7-5,2]	
IV+ Per os	6	100	475,2 [143,3-807,1]	189	1,1 [1-1,2]	
Per os	58	65,5	126,5 [96,5- 156,5]	102	0,5 [0,2-1,1]	

A 06 mois, la probabilité de survie rénale est de 63,2% chez les patients dont le mode d'administration du médicament est oral (per os), elle est de 50 % pour la voie orale +IM, 38,1% pour la voie IV et 0% pour la voie orale +IV.

Cette différence est statistiquement significative (p =0,008).

Le risque d'IRC lorsque le médicament est pris par voie IV, est 2 fois plus élevé à celui observé pour l'exposition concomitante par voie orale et IM.

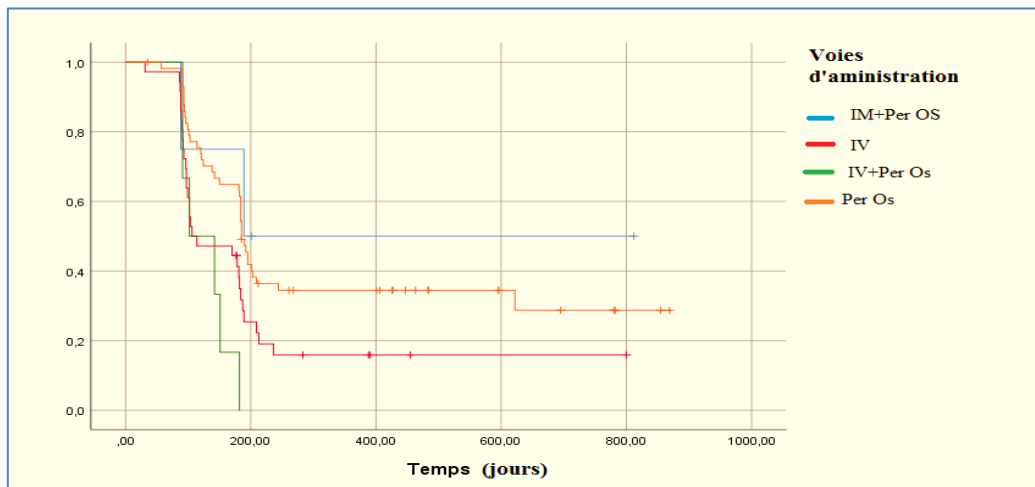


Figure 52: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction des modes d'administration. HMRUC.

8.7.12. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA toxique en fonction de la sévérité de l'IRA

Stade d'IRA toxique	Effectif	Taux d'IRC (%)	Survie moyenne (j) [IC à 95 %]	Médiane (j)	HR [IC à 95 %]	P Logan
Stade 1	43	72,1	328,7 [238,4-419]	182	1 [0,4-2,4]	0,627
Stade 2	38	71,1	283,9 [163,1-404,7]	170	0,9 [0,4-2,2]	
Stade 3	23	73,9	329,7 [221,9-437,9]	184	1,1 [0,4-3,2]	

A 06 mois de suivi, la probabilité de survie rénale diminue avec l'accentuation de la sévérité de l'IRA ; elle est successivement de 58,1 %, 47,1 % et 40 % pour les trois stades de l'IRA selon la classification KDIGO.

Cette différence est statistiquement non significative ($p = 0,627$).

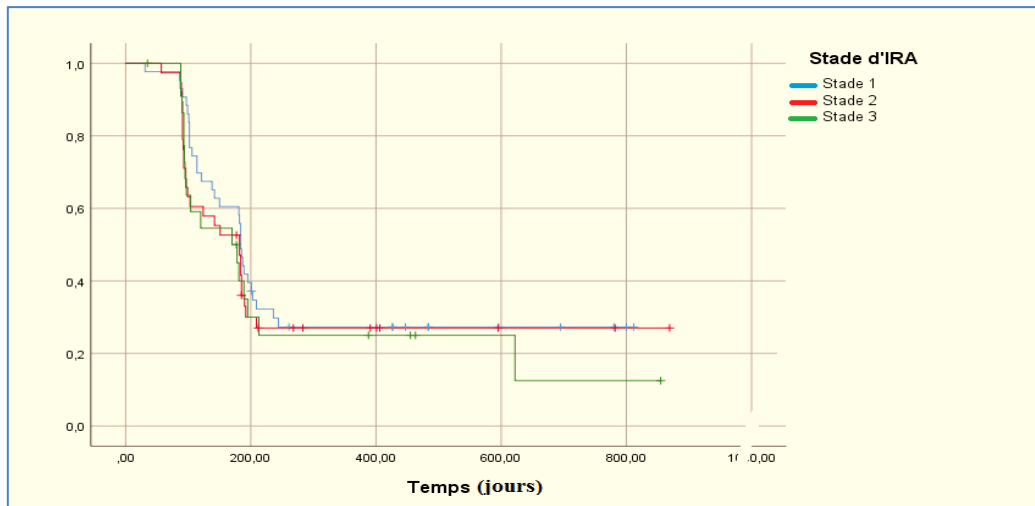


Figure 53: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction de la sévérité d'IRA. HMRUC.

8.7.13. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction de la notion d'anémie

Anémie	Effectif	Taux d'IRC (%)	Survie moyenne (j) [IC à 95 %]	Médiane (j)	HR [IC à 95 %]	P Logrank
Non	26	61,5	296 [226,6 - 365,5]	181	1,9 [0,7 - 5]	0,097
Oui	78	75,6	389,8 [265,9-513,7]	195		

A 06 mois, la probabilité de survie rénale est de 47,9 % chez les patients avec anémie et de 61,5 % chez les patients sans anémie.

Cette différence est statistiquement non significative (p =0,097).

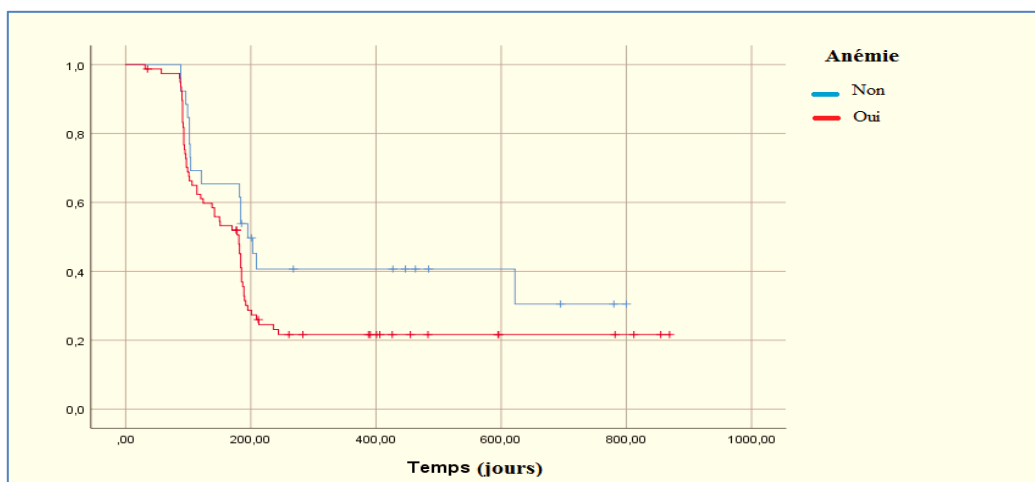


Figure 54: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction de notion d'anémie. HMRUC.

8.7.14. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA toxique en fonction du mécanisme de l'IRA

Atteinte organique	Effectif	Taux d'IRC (%)	Survie moyenne (j) [IC à 95 %]	Médiane (j)	HR [IC à 95 %]	P Logrank
Non	26	69,2	310 [239 - 380,9]	178	1,2 [0,4-3,2]	0,509
Oui	78	73,1	361,2 [233,2-489,3]	184		

A 06 mois, la probabilité de survie rénale est de 46,5% pour nos patients qui ont une atteinte organique (NTA, NIA, Glomérulopathies et néphropathie vasculaire), et 61,5% pour ceux qui ont une atteinte fonctionnelle.

Cette différence est statistiquement non significative (p =0,509).

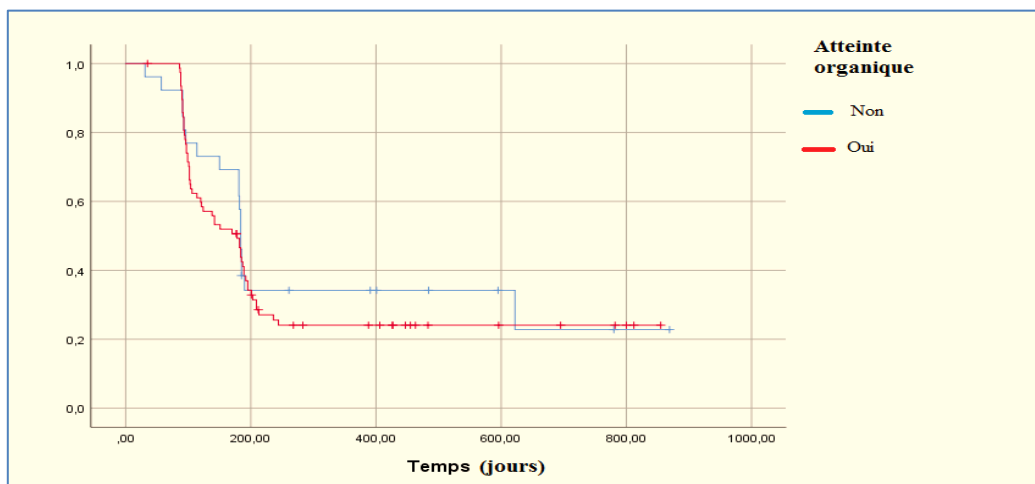


Figure 55: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction du mécanisme d'IRA. HMRUC.

8.7.15. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA toxique selon le type des médicaments néphrotoxiques

8.7.15.1. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA toxique par les médicaments altérant l'autorégulation rénale

Médicaments altérant l'autorégulation rénale	Effectif	Taux d'IRC (%)	Survie moyenne (J) [IC à 95 %]	Médiane (J)	HR [IC à 95 %]	P Logrank
Non	51	76,5	356,7 [265,3-448,1]	189	0,6 [0,3-1,5]	0,078
Oui	53	67,9	282 [197,1-367]	142		

A 06 mois, la probabilité de survie rénale est 63,5% pour nos patients qui ont pris les médicaments altérant l'autorégulation rénale, et 38,7% pour les autres médicaments.

Cette différence est statistiquement non significative ($p = 0,078$).

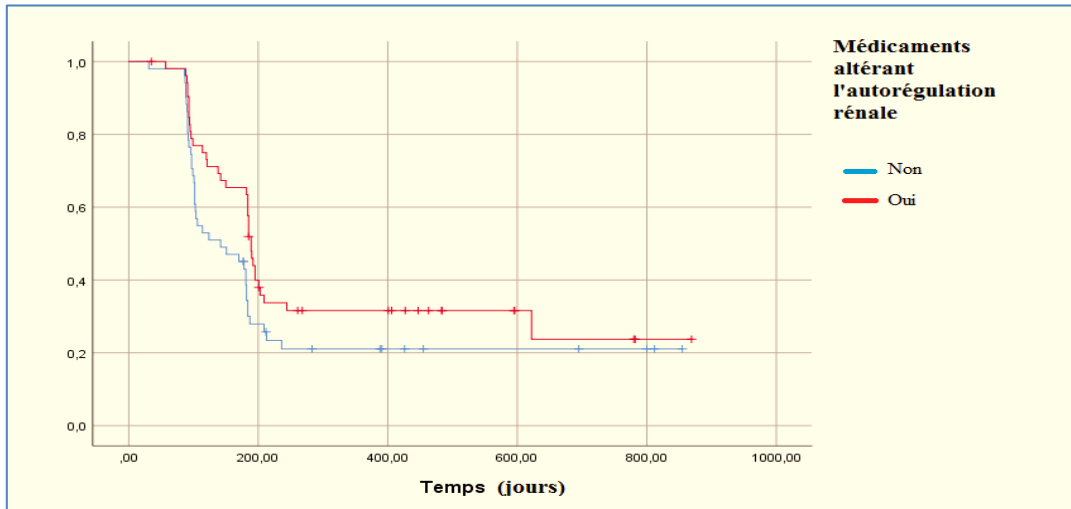


Figure 56: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA par les médicaments altérant l'autorégulation rénale. HMRUC.

8.7.15.2. Les Produits de chimiothérapie

Produits de chimiothérapie	Effectif	Taux d'IRC (%)	Survie moyenne (j) [IC à 95 %]	Médiane (j)	HR [IC à 95 %]	P Logrank
Non	92	68,5	114,7 [92,3-137]	96	1,2 [1,1-1,3]	0,0001
Oui	12	100	351,5 [281,8-421,2]	184		

A 06 mois, la probabilité de survie rénale est 8,3% pour nos patients sous chimiothérapie, et 58,2% sous d'autres médicaments.

Cette différence est statistiquement très significative ($p < 0,0001$).

Le risque de l'IRC pour nos patients sous chimiothérapie est 1,2 fois plus élevé à celui observé sous d'autres médicaments.

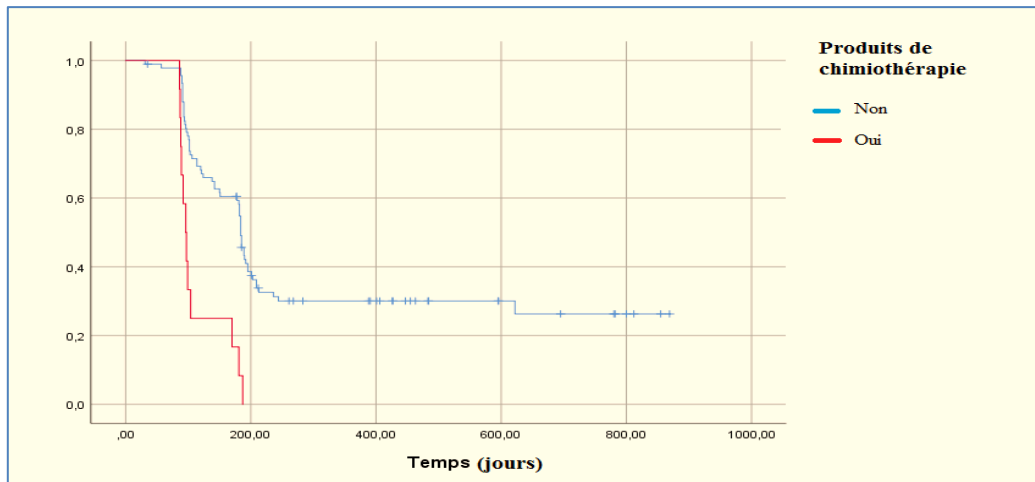


Figure 57: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA par les Produits de chimiothérapie. HMRUC.

8.7.15.3. Produits de contraste

Produits de contraste	Effectif	Taux d'IRC (%)	Survie moyenne (j) [IC à 95 %]	Médiane (j)	HR [IC à 95 %]	P Logrank
Non	94	69,1	146,2 [105 - 187,3]	114	1,2 [1-1,3]	0,124
Oui	10	100	344,7 [275,7-413,7]	184		

A 06 mois, la probabilité de survie rénale est de 30% pour les patients ayant pris des produits de contrastes, et 53,7% sans ces médicaments.

Cette différence était statistiquement non significative (p =0,124).

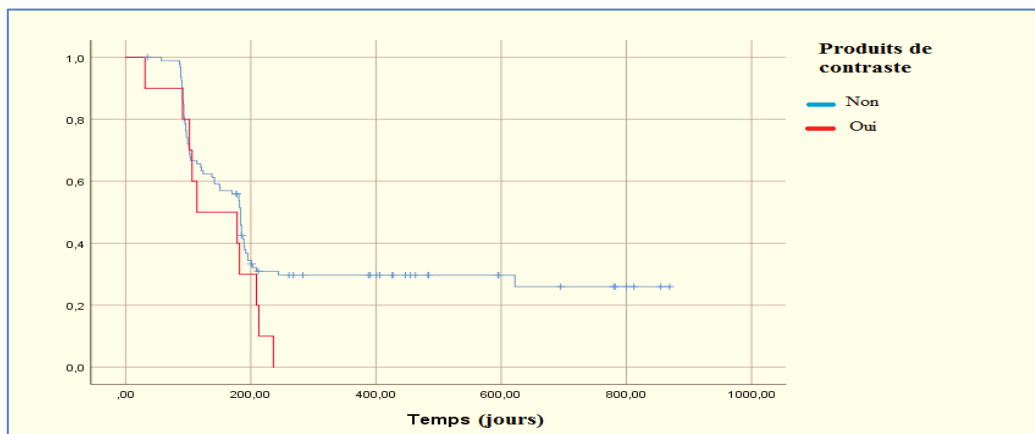


Figure 58: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA par les produits de contraste. HMRUC.

8.7.15.4. Associations des médicaments néphrotoxiques

Associations des médicaments néphrotoxiques	Effectif	Taux d'IRC (%)	Survie moyenne (j) [IC à 95 %]	Médiane (j)	HR [IC à 95 %]	P Logrank
Non	88	72,7	325,2 [168,1-482,3]	151	0,8 [0,3-2,6]	0,919
Oui	16	68,7	319,1 [250,8-387,3]	184		

A 06 mois, la probabilité de survie rénale est 42,9% pour nos patients ayant pris des associations de plusieurs médicaments néphrotoxiques, et 54% n'ont pas pris d'association.

Cette différence est statistiquement non significative (p =0,919).

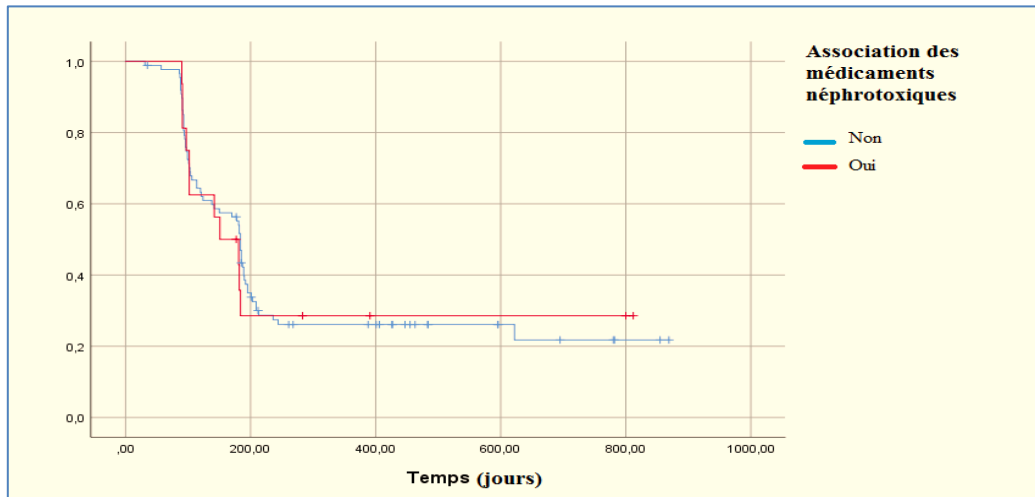


Figure 59: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA par les associations des médicaments néphrotoxiques. HMRUC.

8.7.16. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA toxique selon le type des médicaments néphrotoxiques et comorbidités associées

Tableau 118: Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA toxique selon le type des médicaments néphrotoxiques et comorbidités associées. HMRUC.

Comorbidités	ATB (p Logrank)	MAAR (p Logrank)	AINS (p Logrank)	Associations des médicaments (p Logrank)	PC (p Logrank)	Anti cancers (p Logrank)
HTA	0,246	0,041	0,112	0,815	0,146	0,001
Diabète	0,170	0,069	0,042	0,824	0,321	0,001
Cancer	/	0,468	0,109	0,337	0,128	/

Selon la littérature, les comorbidités multiples (cancer, diabète sucré, hypertension, etc.), la polymédication, particulièrement fréquentes chez les personnes âgées, et certaines perturbations acido-basiques (urine acide ou alcaline) favorisent la formation de cristaux médicamenteux :

- Le diabète semble augmenter le risque de néphrotoxicité induite par les aminosides, les AINS et les IEC.
- La maladie rénale vasculaire est un facteur de risque d'IRA induite par les IEC/ARA2.

Notre étude a comparé les différents médicaments néphrotoxiques et les tares les plus marqués :

- Les hypertendus ont un risque d'IRC sous MAAR (p de Logrank 0,041) et anticancéreux (p de Logrank 0,001).
- Les diabétiques ont un risque d'IRC sous AINS (p de Logrank 0,042) et anticancéreux (p de Logrank 0,001).

8.7.17. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA toxique en fonction de la créatininémie

Créatinine (mg/l)	Effectif	Taux d'IRC (%)	Survie moyenne (j) [IC à 95 %]	Médiane (j)	HR [IC à 95 %]	P Logrank
≥ 40	24	75	339 [265,8-412,2]	184	0,8 [0,3-2,3]	0,383
< 40	80	71,3	276 [159,4-392,5]	170		

A 06 mois, la probabilité de survie rénale est de 36,2% pour nos patients qui ont une créatinine < 40 mg/l, et 38,3% pour ceux ayant une créatinine ≥ 40 mg/l.

Cette différence est statistiquement non significative (p =0,383).

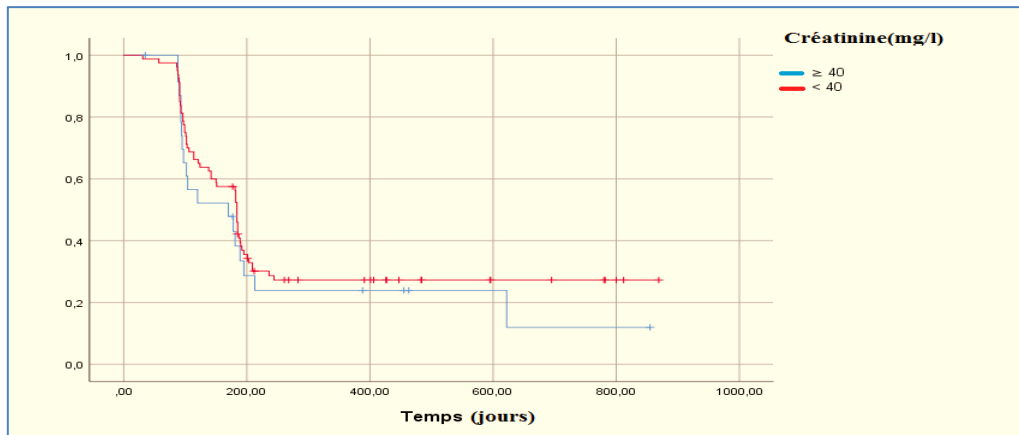


Figure 60: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction de la créatininémie. HMRUC.

8.7.18. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction de l'urémie

Urémie	Effectif	Taux d'IRC (%)	Survie moyenne (j) [IC à 95 %]	Médiane (j)	HR [IC à 95 %]	P Logrank
≥ 1,5	20	75	335 [264,2-405,9]	184	0,8 [0,3-2,5]	0,493
< 1,5	84	71,4	256,5 [151,1-362]	170		

A 06 mois, la probabilité de survie rénale est 54,2% pour les patients qui ont une urée < 1,5 g/l, et 44,4% pour une urée ≥ 1,5 g/l.

Cette différence est statistiquement non significative (p = 0,493).

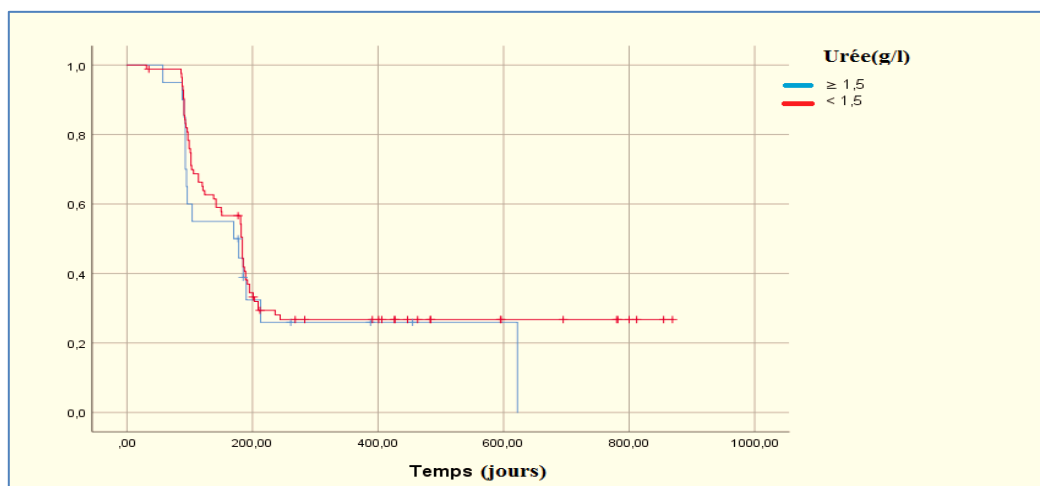


Figure 61: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction de l'urémie. HMRUC.

8.7.19. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction de la natrémie

Natrémie	Effectif	Taux d'IRC (%)	Survie moyenne (j) [IC à 95 %]	Médiane (j)	HR [IC à 95 %]	P Logrank
Hypernatrémie	3	100	340 [264,1-415,9]	184	1 [0,9-1,1]	0,860
Hyponatrémie	23	78,3	219,8 [160,1-279,5]	182	1,5 [0,5-4,5]	
Natrémie correct	78	69,2	174 [88,6-259,4]	182	0,5 [0,2-1,6]	

A 06 mois, la probabilité de survie rénale est de 50,6% pour les patients ayant une natrémie correcte, elle est de 56,5% pour ceux qui ont une hyponatrémie et 33,3% pour les patients qui ont une hypernatrémie.

Cette différence est statistiquement non significative (p =0,493)

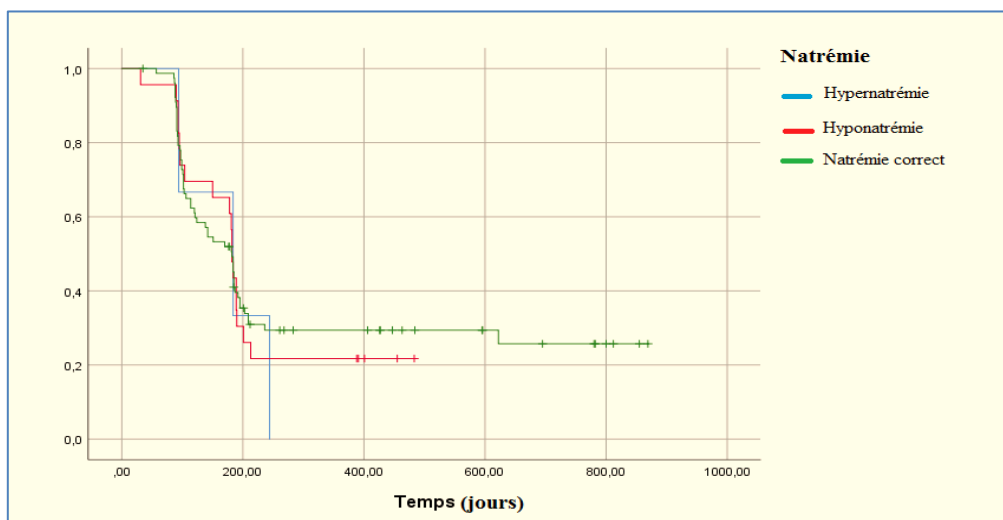


Figure 62: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction de la natrémie. HMRUC.

8.7.20. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction de la Kaliémie

Kaliémie	Effectif	Taux d'IRC (%)	Survie moyenne (j) [IC à 95 %]	Médiane (j)	HR [IC à 95 %]	P Logrank
Hyperkaliémie	46	76,1	325 [233,7-417,5]	181	1,4 [0,6-3,4]	0,073
Hypokaliémie	8	62,5	373,5 [137,4-609,6]	184	0,6 [0,1-2,7]	
Kaliémie correct	50	70	309,6 [220,1-399]	102	0,8 [0,3-1,9]	

A 06 mois, la probabilité de survie rénale est de 57,1% pour nos patients ayant une Kaliémie correcte, 49,9% qui ont une hyperkaliémie, et 37,5% pour les patients qui ont une hypokaliémie.

Cette différence est statistiquement non significative ($p = 0,073$).

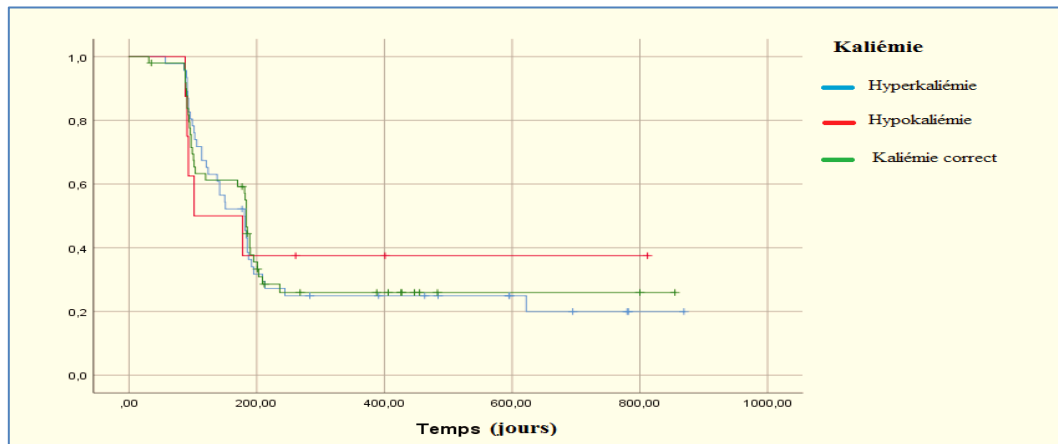


Figure 63: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction de la kaliémie. HMRUC.

8.7.21. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction du rapport Na^+/K^+ urinaire

U Na^+/K^+	Effectif	Taux d'IRC (%)	Survie moyenne (j) [IC à 95 %]	Médiane (j)	HR [IC à 95 %]	P Logrank
>1	87	75,9	484,3 [311,6-657,1]	213	2,3 [1-5,4]	0,048
≤ 1	17	52,9	290,7 [226,1-355]	178		

A 06 mois, la probabilité de survie rénale est de 70,6% pour nos patients qui ont un rapport $UNa^+/K^+ \leq 1$, et 47,5% pour les patients qui ont un rapport $UNa^+/K^+ > 1$.

Cette différence est statistiquement significative ($p = 0,048$).

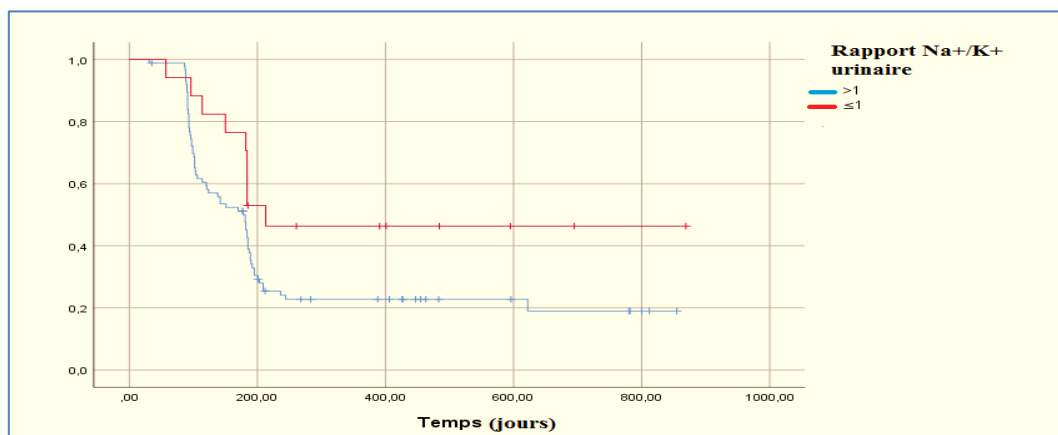


Figure 64: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction du rapport Na^+/K^+ urinaire. HMRUC.

8.7.22. Survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction de protéinurie de 24h

Protéinurie de 24h(g/j)	Effectif	Taux d'IRC (%)	Survie moyenne (j) [IC à 95 %]	Médiane (j)	HR [IC à 95 %]	P Logrank
>1	85	68,2	359,3 [286,5-432]	184	4 [1-18,3]	0,003
≤1	19	89,5	137,3 [99,8-174,6]	97		

A 06 mois, la probabilité de survie rénale est 27,9% pour nos patients qui ont une protéinurie > 1g/24h, et 56,3% pour les patients qui ont une protéinurie ≤1g/24h.

Cette différence est statistiquement significative (p =0,003).

Si la protéinurie est ≤1 g/24h, la médiane de récupération de la fonction rénale est de 97 jours, elle est largement inférieure que lorsque la protéinurie est >1g/24h.

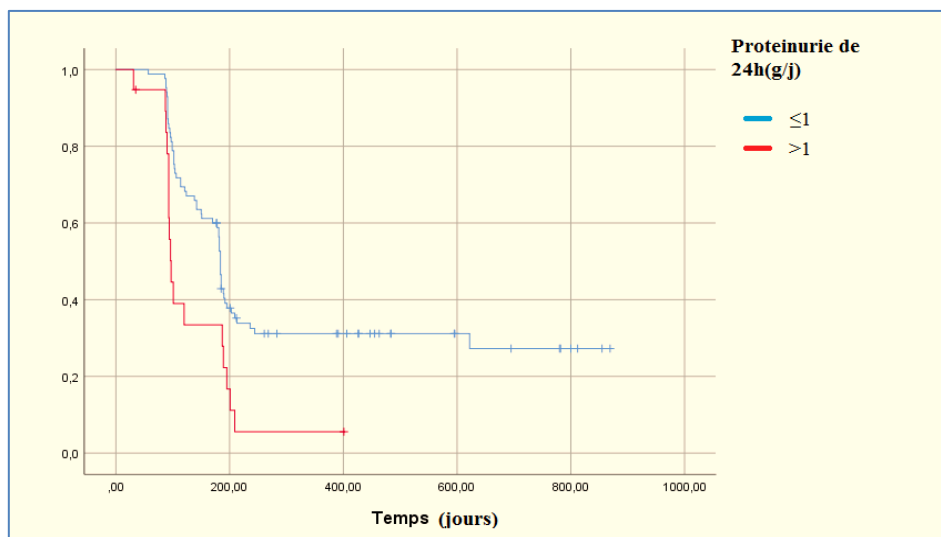


Figure 65: Courbe de survie rénale de Kaplan-Meier des cas d'IRA en fonction de protéinurie de 24h. HMRUC.

CHAPITRE 8: LES RÉSULTATS

Le tableau suivant résume toutes ces variables étudiées :

Tableau 119: Résultats de l'analyse univariée de Kaplan-Meier. HMRUC.

Facteurs		HR [IC 95 %]	p
Age \geq 65 ans		3,8 [1,4- 9,9]	0,008
Sexe		1,2 [0,5 -2,8]	0,467 (NS)
Circonstances de découverte		1,8 [0,7-4,5]	0,3 (NS)
Tabagisme		1,2 [0,4-3]	0,62 (NS)
HTA		1,6 [0,7 -3,9]	0,211 (NS)
Diabète		2,6 [1 - 6,8]	0,018
Cancer		3,1 [0,9-11,6]	0,006
Hypovolémie		0,7 [0,3-1,7]	0,178 (NS)
Diurèse	Conservée	2,1 [0,9-4,9]	0,026
	Oligo-anurie	0,9 [0,3-2,5]	
	Polyurie	0,4 [0,2-1,1]	
Durée d'utilisation des médicaments (j)	1 à 7	1,7 [0,6-4,4]	0,035
	8 à 90	0,4 [0,2-1]	
	> 90	2,5[0,7-9,4]	
Stade d'IRA toxique	Stade 1	1 [0,4-2,4]	0,627 (NS)
	Stade 2	0,9 [0,4-2,2]	
	Stade 3	1,1 [0,4-3,2]	
Anémie		1,9 [0,7 - 5]	0,097 (NS)
Voie d'administration	IM+ Per Os	0,4 [0,1-2,7]	0,008
	IV	2 [,7-5,2]	
	IV+ Per os	1,1 [1-1,2]	
	Per os	0,5 [0,2-1,1]	
Mécanisme de l'IRA		1,2 [0,4-3,2]	0,509 (NS)
Médicaments altérant l'autorégulation rénale		0,6 [0,3-1,5]	0,078 (NS)
Produits de chimiothérapie		1,2 [1,1-1,3]	0,0001
Produits de contraste		1,2 [1-1,3]	0,124 (NS)
Association de médicament néphrotoxique		0,8 [0,3-2,6]	0,919 (NS)

CHAPITRE 8: LES RÉSULTATS

Hypertendu sous MAAR		1,2 [0,76-1,9]	0,041
Hypertendu sous anticancéreux		1,1 [1,01-1,2]	0,001
Diabétique sous AINS		1 [0,26-3,66]	0,042
Diabétique sous anticancéreux		1,06 [0,98-1,15]	0,001
Créatinine		0,8 [0,3-2,3]	0,383 (NS)
Urémie		0,8 [0,3-2,5]	0,493 (NS)
Natrémie	Hyper natrémie	1 [0,9-1,1]	0,860 (NS)
	Hyponatrémie	1,5 [0,5-4,5]	
	Correcte	0,5 [0,2-1,6]	
Kaliémie	Hyperkaliémie	1,4 [0,6-3,4]	0,073 (NS)
	Hypokaliémie	0,6 [0,1-2,7]	
	Correcte	0,8 [0,3-1,9]	
Rapport Na ⁺ /K ⁺ urinaire > 1		2,3 [1-5,4]	0,048
Protéinurie >1g 24h		4 [1-18,3]	0,003

8.8 ANALYSE MULTIVARIÉE PAR LA RÉGRESSION DE COX

Les variables introduites dans le modèle de COX sont celles associées significativement à l'IRA dans l'analyse uni variée de Kaplan Meier avec $p < 0,05$, celles dont le $p < 20\%$ mais aussi les autres variables connues dans la littérature comme facteurs pronostiques.

Ces variables sont : l'âge, le sexe, les comorbidités (cancer, hypertension artérielle, diabète, ...), la déplétion volumique, le mécanisme de l'IRA, l'oligoanurie, l'infection, les perturbations métaboliques (hypokaliémie, hypomagnésémie, hypercalcémie...), la durée du traitement, la voie d'administration, l'effet néphrotoxique direct du médicament et l'association de plusieurs médicaments néphrotoxiques.

Dans notre étude, le modèle de COX a permis de dégager les facteurs pronostiques d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique (facteurs de mauvais pronostic de survie rénale) suivants :

Facteurs liés au patient:

- ✓ L'âge avancé,
- ✓ Diabète,
- ✓ Cancer,
- ✓ Diurèse conservée,
- ✓ Protéinurie de 24h >1g,
- ✓ Rapport Na⁺/K⁺ urinaire > 1.

CHAPITRE 8: LES RÉSULTATS

Facteurs liés au médicament :

- ✓ Voie d'administration,
- ✓ Durée d'utilisation des médicaments (temps d'exposition prolongé au médicament),
- ✓ Produits de chimiothérapie.

Facteurs liés au patient et au médicaments:

- ✓ Hypertendu sous chimiothérapie ou MAAR,
- ✓ Diabétique sous chimiothérapie ou AINS.

Tableau 120: Facteurs pronostiques de survie rénale identifiés dans le modèle final de COX. HMRUC.

Facteurs		Analyse univariée P	Analyse multivariée P
Age \geq 65 ans		0,008	0,01
Diabète		0,018	0,009
Cancer		0,006	0,008
Diurèse	Conservée	0,026	0,019
	Oligo-anurie		0,584
	Polyurie		0,032
Durée d'utilisation des médicaments(j)	1 à 7	0,035	0,377
	8 à 90		0,043
	> 90		0,012
Voie d'administration	IM+ Per Os	0,008	0,642
	IV		0,016
	IV+ Per os		0,009
	Per os		0,012
Produits de chimiothérapie		0,0001	0,0001
Rapport Na ⁺ /K ⁺ urinaire > 1		0,048	0,039
Protéinurie de 24h >1g		0,003	0,023
Hypertendu sous MAAR		0,041	0,05
Hypertendu sous anticancéreux		0,001	0,001
Diabétique sous AINS		0,042	0,031
Diabétique sous anticancéreux		0,001	0,001

CHAPITRE 9:

DISCUSSIONS

DISCUSSION

L'IRA est un problème majeur de santé publique (4), elle constitue un facteur de risque de mortalité et d'insuffisance rénale terminale (7, 14, 23, 29). Parmi les causes d'IRA, les causes toxiques demeurent mal étudiées surtout en Algérie.

La plupart des médicaments sont éliminés par le rein, soit directement, soit sous forme de métabolites après passage hépatique.

Le rein est donc un organe très exposé aux médicaments, ce qui le rend très vulnérables, induisant ainsi, fréquemment, des IRA iatrogènes, surtout que certaines de ces molécules sont en vente libre.

Notre étude est la première en Algérie qui aborde l'IRA toxique proprement dite, la confrontation de nos résultats avec ceux des différentes séries réalisées en Algérie, dans les pays voisins, en Europe, en Asie et aux Etats-Unis va nous permettre d'apporter les réponses aux questions posées au début de notre étude.

Cette confrontation ou comparaison cible :

- L'incidence de l'IRA toxique.
- Les variables démographiques des patients.
- Les variables clinique et biologique des IRA toxiques et leurs différents mode d'expressions.
- Le profil étiologique.
- Le profil évolutif des IRA toxiques.

9.1 INCIDENCE DE L'IRA TOXIQUE

Aucune donnée sur l'incidence de l'IRA toxique n'est disponible en Algérie. La plupart des études sont faite en service de réanimation, elles sont monocentriques et non publiées, justifiées, peut-être, par la difficulté de réaliser ce type d'étude, vu la présence de plusieurs définitions de l'IRA et la durée d'observation de sa survenue.

IL est de même, les études prospectives axées sur la détermination de l'incidence de l'IRA toxique au monde sont peu nombreuses. La plupart des études sont rétrospectives et portent principalement sur des médicaments à toxicité prévisible, et sur leur suivi thérapeutique (56). Selon les données de la littérature, l'épidémiologie des troubles rénaux d'origine médicamenteuse est un sujet complexe et difficile à évaluer compte tenu de la consommation souvent non avouée de médicaments (en particulier les analgésiques, les préparations à base d'herbes et, d'une façon générale, les médicaments vendus sans prescription médicale), l'évaluation précise de l'incidence de l'IRA toxique reste délicate; la plupart des études ont retrouvé que la toxicité rénale induite par les médicaments représente 15 à 27 % des cas d'IRA recensés à l'hôpital (67).

Dans les années 80 du siècle dernier et dans une étude multicentrique, Kleinknecht et al (79) rapporte une incidence de 18,3%, enregistré dans 58 unités de néphrologie françaises. Uchino et al (17) en 2005 a estimé que des lésions rénales aiguës d'origine médicamenteuse touchent

jusqu'à 19 % des patients hospitalisés. Bentley et al (68) en 2010, estime l'IRA toxique à 25% des cas d'IRA.

Selon Nkoyock.EG (Cameroun) en 2015 (77), des 240 dossiers de patients souffrant de néphropathies, 44 cas d'atteintes rénales toxiques médicamenteuses représentant 18,3% des malades ont été recensés.

En Algérie 03 études intéressantes méritent d'être cités dans notre travail c'est l'étude de Sari Hamidou, l'étude de Hanba, et l'étude de Ait Lounis.

Dans une étude descriptive prospective s'étalant sur 16 mois (de novembre 2015 à février 2017) faite par Sari Hamidou au CHU de Tlemcen (237), des IRA ont été recrutées au niveau des différents services hospitaliers. Il s'agit de 579 cas d'IRA, dont 309 hommes, l'âge moyen de la population était de 64,9 ans, et la néphrotoxicité médicamenteuse représentait 18% des IRA recensées dans l'hôpital. Ces résultats concordent avec notre étude, qui retrouve qu'un sixième (1/6) des cas d'IRA recensés à l'HMRUC sont des IRA toxique, soit un taux d'incidence de 16,35%.

Dans une Etude observationnelle prospective à visée pronostique faite par Hanba portant sur les cas d'IRA chez l'adulte à l'Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran sur une période d'une année (du 01 janvier au 31 décembre 2017), tous les patients en IRA qui ont rempli les critères à savoir un âge supérieur ou égal à 18 ans et sans IRCT ont été colligés avec un total de 307 cas d'IRA. L'IRA induite par les médicaments néphrotoxiques a été observée chez 38,4 % des patients (238).

9.2 LES CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES DES PATIENTS

Tableau 121: Comparaison des résultats selon l'âge et le sex-ratio.

	Etudes	Effectifs des IRA	Effectifs des IRA toxique (%)	Age moyen	Sex ratio
Algérie	Ait Lounis R. Alger 2015 (239)	200	135 (66,5%)	66,84	2,68
	Sari-Hamidou R. Tlemcen.2017 (237)	579	105 (18 %)	64,9	1,14
	Hanba M. Oran 2018 (238)	307	234 (76,2%)	64,7	2
	Notre étude 2019	636	104 (16,35%)	60,44	1,21
Afrique	Toumi S. Tunisie. 2014 (240)	213	85 (27,7%)	67	0,63
	Nkoyock EG. Cameroun.2015 (77)	-	44	48	2,67
	Abdelsalam M. Egypte.2018 (78)	199	83 (41,7%)	53	0,67
	Yousif DE. Soudan. 2018 (76)	71	11 (15,49%)	40,6	1,29
France	Kleinknecht D.1986 (79)	-	398 (18,3 %)	57,3	1,8
	Bénard A. Etude EMIR.2007 (80)	-	97 (3,6%)	69	0,9
	Chayé H. 2015 (21)	-	71(10,3 %)	82,3	0,48
	Kévin D. 2012 (241)	-	50	70	3,16
	Pierson-Marchandise M. 2016 (242)	-	1325	66,4 ± 18,9	1,18
Monde	Singh T. Inde. 2013(70)	161	20 (39,2%)	50,13	-
	Mehta RL. Oby25. 2014 (71)	4015	980 (24%)	60	1,5

Concernant le sex-ratio et l'âge de survenue des IRA toxiques, nous avons comparé nos résultats avec ceux des différentes études (Tableau 121) et nous avons trouvé :

9.2.1. Le sex-ratio

Le sexe n'est pas considéré comme un facteur de risque principal dans la genèse de l'IRA toxique. Dans la littérature les résultats sont discordants.

Le sex-ratio de notre étude est de 1,21, ce qui concorde avec la série de Sari-Hamidou (237), Yousif (76), et Bénard dans l'étude EMIR.2007 (80), mais diffère de celui des autres études avec prédominance masculine pour Ait Lounis (239), Hanba (238), Nkoyock.EG (77) et Kévin (241).

9.2.2. L'Age

L'IRA toxique semble être une pathologie qui concerne les sujets âgés. De nombreuses études ont montrés l'impact de l'âge dans la survenue de l'insuffisance rénale aiguë toxique.

Selon Morgane Commereuc, les modifications structurelles du rein chez le sujet âgé expliquent la survenue de l'IRA à un âge avancé, ces modifications sont de deux types (25) :

- **Altérations structurelles :**
 - Diminution de la masse du parenchyme rénal.
 - Glomérulosclérose, prolifération mésangiale.
 - Hyalinose des artérioles afférentes.
 - Diminution du nombre et de la longueur des tubules.
 - Fibrose interstitielle.
 - Augmentation de la résistance vasculaire.
- **Altération fonctionnelles :**
 - Diminution des capacités de concentration et de dilution des urines.
 - Diminution de la réabsorption du sodium.
 - Syndrome d'hyporeninémie–hypoaldostéronisme.

L'âge moyen de nos patients est $60,48 \pm 16,59$ ans, il est identique à celui des études algériennes, de l'étude de Nkoyock.EG (77) et celle de Bénard dans l'étude EMIR.2007 (80) ; ce qui nous amène à déduire qu'il existe une corrélation étroite entre l'âge et la survenue de l'IRA toxique. En effet, plus on prend de l'âge, plus on consomme des médicaments potentiellement néphrotoxiques ayant un rapport avec les différentes comorbidités tel que le diabète, l'HTA, ...etc.

9.3 LIEU DE RÉSIDENCE DES PATIENTS

La majorité des patients résident dans l'est algérien (99,03 %), avec 27,9 % dans la wilaya de Constantine. Cela peut être expliqué par le fait que l'HMRUC est un hôpital régional, il prend en charge surtout les ayants droits résidant à l'est algérien.

9.4 LA PROFESSION

Rare sont les études qui parlent de la profession des patients, notre étude retrouve que la moitié des patients (48,1%) sont en retraite, et 35,6% n'ont pas d'emplois, ce qui concorde avec l'étude de Hanba (238): 55% de retraité, 33% sans profession, 3,3% fonctionnaire et 2,3% agriculteur.

Par contre dans l'étude de Nkoyock.EG (77), les patients issus du secteur informel sont les plus touchés avec une fréquence de 27% suivi des agriculteurs avec 20,5%, en troisième position les fonctionnaires avec 15,9% et les moins touchés sont les inactifs avec 6,9%.

9.5 RÉPARTITION DES PATIENTS SELON LES COMORBIDITÉS PRÉEXISTANTES

De grandes études épidémiologiques ont retrouvés quelques facteurs de risque constitutionnels d'IRA comprenant : l'âge avancé, le sexe masculin et un ensemble de comorbidités préexistantes, spécifiquement associées à un risque plus élevé, qui sont les maladies cardiaques, le diabète, l'insuffisance rénale chronique et les pathologies hépatiques chroniques. Ces facteurs ont été recherchés dans notre travail et les résultats sont rapportés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 122: Comparaisons des comorbidités préexistantes.

Série	HTA (%)	Diabète (%)	Cancer (%)	Cardiopathie (%)
Blix HS (61)	/	18%	/	28%
Errami M (243)	28,2%	43,6%	/	9,2%
Toumi S (240)	80%	35%	/	15%
Mehta RL.Oby25 (71)	/	28%	/	20%
Ait Lounis A (239)	56,5 %	34%	/	11,5%
Nkoyock EG (77)	50%	18,2%	/	/
Abdelsalam M (78)	39,7%	35.7%	/	3%
Hanba M (238)	59,9 %	44,3 %	23,1 %	29,6 %
Notre étude	65,4%	41,3%	22,1%	11,5%

9.5.1. Hypertension artérielle

Dans notre étude, l'hypertension artérielle est la première tare dans l'ensemble des antécédents avec une fréquence de 65,4%, et une ancienneté moyenne de 11,91ans ; sans différence statistiquement significative selon le sexe ($p = 0,126$).

A noter une fréquence très proche à la nôtre pour Hanba (238) qui a trouvé 59,9 % de patients hypertendus, tandis que Toumi (240) a obtenu 80 % d'HTA, et Nkoyock.EG (77) a trouvé 50%.

Plusieurs auteurs ont rapporté des fréquences plus basses comme Errami (Maroc) (243) avec 28,2 %, et Abdelsalam (Egypte) (78) 39,7 %.

Selon la littérature, après 60 ans, plus de 50 % des sujets présentent une hypertension artérielle et environ 15 % d'entre eux vont nécessiter un traitement antihypertenseur (123).

La fréquence importante de l'HTA dans notre série, est expliquée par la sélection, vue qu'il s'agit d'un service de néphrologie, mais aussi par l'augmentation en général de l'incidence de l'HTA dans la population algérienne.

9.5.2. Diabète

Parmi les facteurs de risque de l'IRA, selon Schetz et al (95), le diabète, qui semble augmenter le risque de néphrotoxicité induite par les aminosides, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (les diabétiques atteints d'insuffisance cardiaques).

Les patients de notre série sont diabétiques dans 41,3% des cas, avec une ancienneté moyenne de 13,3 ans; sans différence statistiquement significative selon le sexe ($p = 0,655$), ce résultat est identique à celui trouvé par Hanba (238) (44,3 %) et Errami (243) (43,6%).

Par contre, Nkoyock.EG (77), n'a trouvé de diabète que chez 18,2% de la population enquêtée, Blix (61), que 18% de diabétiques, et dernièrement l'étude Oby25 (71) ne trouve que 28%.

9.5.3. Cancer

Rare sont les étude qui parlent du cancer comme une comorbidité alors que les patients de notre série sont cancéreux dans 22,1%, résultat identique à celui de Hanba (238) (23%), mais pour l'étude Sari-Hamidou (237) on trouve le cancer dans 14,8% dominé par le cancer digestif.

9.6 PRÉSENTATION CLINIQUE

Tableau 123: Comparaison de la présentation clinique dans les différentes séries.

Séries	Diurèse (%)		Hypotension	Hématurie	Les infections urinaires
	Conservée	Oligurie			
Kleinknecht D (79)	60,5%	/	/	12%	/
Errami M (243)		30,6%	/	/	/
Toumi S (240)	81%	13,8%	19,6%	/	/
Mehta RL. Oby25 (71)	/	/	40%	/	/
Ait Lounis A (239)	/	/	55,76 %	/	32,39%
Nkoyock EG (77)	72,7%	27,3%	/	/	/
Abdelsalam M (78)	/	47,7%	17,6%	7%	/
Hanba M (238)	57,6 %	35,2 %	32,2 %	/	/
Notre étude	57,7%	19,2%	30,8%	16,3%	9,6%

57,7% de nos patients ont une diurèse conservée, ce qui concorde avec la série de Hanba (238) 57,6 % et Kleinknecht (79) 60,5% ; alors que Nkoyock.EG (77) a trouvé 72,7%. Par contre Abdelsalam (78) et Errami (243) ont constatés , respectivement, que 47,7% et 30,6% de leurs patients sont oliguriques.

L'hypotension n'est retrouvée dans notre série que dans 30,8%, une fréquence comparable à celle de Hanba (238): 32,2%, alors que dans celle de Mehta dans l'Oby25 (71) le pourcentage atteint les 40%.

L'hématurie est retrouvée dans 16,3%, beaucoup plus élevée par rapport à l'étude de Abdelsalam (78) qui retrouve 7%.

9.7 RÉPARTITION DES PATIENTS SELON LE SERVICE D'HOSPITALISATION

L'épidémiologie de l'IRA toxique a surtout été décrite dans les services de réanimation où elle reste une préoccupation et une complication majeure avec une incidence de 45 à 60 % des patients. Mais concernant le reste de l'hôpital il y a peu d'informations.

Pour notre étude le service de néphrologie occupe une place importante comme service d'hospitalisation dans 31,2% des cas. Suivi du service d'oncologie dans 27,3%.

Blix (61), par contre, a constaté que l'IRA de cause toxique est le plus souvent retrouvée chez les patients du service de cardiologie avec 79% des cas, les services gériatriques avec 71% des cas, la pneumologie avec 63% et la rhumatologie avec 43% de leurs patients.

Alors que pour Hanba (238) la réanimation occupe la première place dans 17,3 % des cas, la cardiologie dans 10,1% et la néphrologie 9,5%.

9.8 RÉPARTITION DES PATIENTS SELON LES CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

La détection précoce d'une néphrotoxicité représente un défi particulier. Initialement, elle est souvent asymptomatique et non oligurique et elle est uniquement remarquée plus tardivement, lorsque le DFG chute significativement (244).

Dans notre étude, on a fait la même constatation : elle est asymptomatique chez 46,2% de nos patients, découverte suite à des troubles digestifs dans 15,4% et suite à une IR après injection de PC dans 15,4%.

Nkoyock.EG (77) a trouvé que la majorité de ses patients, soit 75%, avaient une hypercréatininémie.

Pour Toumi (240) : sur 59 cas, l'IRA est découverte dans le cadre d'un bilan systématique dans 12 cas (20,3%), et devant un syndrome urémique dans 9 cas (15,3%). Dans 17 cas l'IRA est découverte devant un tableau de déshydratation (28,8%). Un cas d'IRA est découvert devant un tableau d'OAP (1,7%), trois cas sont découverts devant une HTA (5%) et 4 cas devant un syndrome œdémateux (6,7%). L'anurie est la circonstance de découverte dans un cas (1,7%). Les 12 cas restant (20,3%) sont découverts devant une altération de l'état général.

9.9 RÉPARTITION DES PATIENTS SELON LE MÉCANISME D'IRA

Tableau 124: Comparaison selon les mécanismes à l'origine de l'IRA toxique.

Type d'IRA	NTA	IRA F	NIA	N.G	N.V
Kleinknecht D (79)	7,4%	/	24,7%	/	/
Karie S (73)	30%	1,1%	16,7%	4,4%	8,9%
Toumi S (240)	20 %	80%	0%	0%	0%
Ait Lounis A (239)	62,5%	23,5%	2,25%	1,28%	/
Nkoyock EG (77)	29,5%	4,5%	/	15,9%	0%
Hanba M (238)	43,7 %	39,7	4,5%	/	/
Notre étude	62,5%	25%	6,7%	3,8%	1,9%

NTA : Nécrose tubulaire aiguë

IRA F : Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle

NIA : Néphrite interstitielle aiguë

N.G : Néphropathie glomérulaire

N.V : Néphropathie vasculaire.

La répartition des types d'IRA dans les différentes séries n'est pas identique :

9.9.1. La nécrose tubulaire aiguë :

La NTA reste la cause d'origine rénale la plus fréquente des IRA acquises au cours d'une hospitalisation. Elle est le plus souvent la conséquence de la prolongation de causes altérant l'hémodynamique du patient. La fréquence des nécroses tubulaires aiguës présenterait jusqu'à 75% des cas dans la littérature (28).

25 % des IRA sont acquises à l'hôpital; 15 à 30 % des patients ayant acquis une IRA en hospitalisation ont reçu des produits de contraste iodés et 10 à 25 % des patients ont été traités par aminosides (128).

La NTA reste la première cause dans presque toute les études avec un taux de 62,5% pour notre série, cette NTA est induite par plusieurs médicaments avec une prédominée des MAAR (25%) suivie par l'association de plusieurs médicaments néphrotoxiques (12,5%). Ces résultats sont identiques avec ceux de la série de Ait Lounis (239), qui a trouvé la NTA dans 62,5% des cas dues essentiellement aux MAAR dans 45,1% suivie par les PC dans 39,1%. Pour l'étude de Hanba (238), 43,7 % sont des NTA, qui sont liées aux PC dans 44,9% des cas et aux anti cancer dans 40,6% des cas. Par contre Nkoyock.EG (77) a constaté un taux plus bas, que 29,5% des cas, dominée par les ATB dans 22,7%, suivie par les MAAR dans 11,4% des cas.

9.9.2. Les IRA fonctionnelles

Les IRA fonctionnelles résultent d'une réduction brutale du DFG par hypoperfusion rénale avec dépassement des capacités d'autorégulation rénale. Elles ne comportent pas de lésions

anatomiques : l'échographie rénale est normale ; et il n'y a pas de protéinurie (245). L'administration de certains médicaments favorise leurs survenues.

L'IRA fonctionnelle représente la deuxième cause d'IRA toxique, on la retrouve dans 25% des cas dans notre série, ce qui est similaire à la série de Ait Lounis (239): 23,5% d'IRA fonctionnelle.

9.9.3. NIA immuno-allergique

Dans la littérature, la fréquence de l'IRA en rapport avec une NIA médicamenteuse est comprise entre 6,5 et 27 % dans une étude de 2010 (179), et représente 15% des patients subissant une biopsie rénale pour la recherche d'IRA (182).

L'étude multicentrique faite par Kleinknecht (79) sur les néphropathies médicamenteuses collectées au cours d'une année dans 58 services de néphrologie, a permis de recueillir 398 cas de néphropathies aiguës médicamenteuses ce qui représente 18,6 % des cas d'IRA. Le mécanisme immuno-allergique représente, par ordre de fréquence, la troisième cause derrière les NTA et les IRA fonctionnelles.

Une étude rétrospective multicentrique faite par Gonzalez. E et al (183) chez 61 patients atteints de NIA prouvée par biopsie, a pour but de montrer l'efficacité du traitement par les corticoïde chez ces patients ; les médicaments responsables de cette NIA sont les antibiotiques (56%), les AINS (37%) ou bien d'autre médicaments (7%).

De très nombreux médicaments peuvent être responsables de NIA, parmi les grandes classes de médicaments en cause, il faut citer : les AINS, les antibiotiques, les sulfamides, les anticoagulants, les diurétiques thiazidiques, ainsi que l'allopurinol, le bévacizumab, le sorafénib et le furosémide (11).

Pour notre série, la troisième cause d'IRA toxique est la NIA immuno-allergique, retrouvée dans 6,7% des cas, les antibiotiques sont les médicaments les plus incriminées dans 3,8% des cas avec une différence statistiquement très significative ($P=0,0001$) ; comparé à d'autres études, qui retrouvent une fréquence plus élevée, comme celle de Kleinknecht (79), la NIA est constaté dans 24,7% des cas, dominée par les AINS dans 45%, et Karie (73) retrouve 16,7%.

9.9.4. Les Néphropathie glomérulaires

Les lésions glomérulaires liées au médicament ne sont pas bien connues mais néanmoins importantes. Elles surviennent après l'exposition à des médicaments et peuvent être causées par des lésions cellulaires directes impliquant des cellules épithéliales (podocytes), mésangiales, endothéliales ou viscérales (246).

Dans notre série, la quatrième cause d'IRA toxique est la néphropathie glomérulaire, elle est retrouvée dans 3,8% des cas, représentée par les AINS.

On rejoint par ces résultats la série de Karie (73) qui la retrouve dans 4,4% des cas, avec prédominance des AINS.

9.9.5. Les causes vasculaires et obstructives

Les causes vasculaires et obstructives sont rares même dans la littérature, c’est des cas spécifiques pour certaines familles de médicaments, comme: les antiangiogéniques, qui sont responsables des néphropathies vasculaires, et les antirétroviraux qui sont responsables des néphropathies obstructives ou cristallines.

Les principaux mécanismes de toxicité glomérulaire ,vasculaire et obstructive sont résumés dans le tableau (2, 11).

Tableau 125:Les principaux mécanismes de toxicité glomérulaire ,vasculaire et obstructive.

Type lésionnel	Diagnostic clinico-pathologique	Mécanismes
Atteinte vasculaire aiguë	- MAT - Vascularite	- Lésion endothéliale directe - Déficit en VEGF - Anticorps médié - Lésion immune-médiée
Atteinte glomérulaire aiguë	- LGM - HSF (incluant la collapsante)	Lésion cellulaire directe
Obstruction	Dilatation des voies excrétrices (non systématique)	Précipitation du médicament ou de ses métabolites

9.10 COMPARAISON SELON LES MÉDICAMENTS INCRIMINÉS

Tableau 126:Comparaison selon les médicaments incriminés.

	ARAI/IEC	Diurétique	AINS	PC	Association de médicament	Chimiothérapie	ATB
Kleinknecht D (79)	/	4,9%	30,9%	8,6%	/	3,7%	27,2%
Errami M (243)	8,97%	15,38%	7,69%	25,6%	/	2,56%	15,38%
Kévin D (241)	16%	16%	10%	10%	/	4%	16%
Toumi S (240)	60%	59%	17%	7%	46,5%	/	5%
Ait Lounis A (239)	45%	/	/	39,1%	35%	/	16,5%
Nkoyock EG (77)	/	/	38,6%	/	/	/	22,7%
Abdelsalam M (78)	16,1%	/	25,6%	/	/	/	/
Hanba M (238)	26%			10,1%	12,4%	9,12%	2,6%
Pierson-Marchandise M (242)	15,7%	17,8%	6,1%	1,9%	55,1%	10,7%	29%
Notre étude	51%			9,6%	15,4%	11,5%	5,8%

L'analyse des résultats pour déterminer la famille du médicament la plus incriminée est variable d'une série à l'autre :

Dans une étude faite sur 318 patients qui ont une IRA congestive, 35% ont développé une IRA après un traitement par des diurétiques. Les facteurs de risque favorisant l'IRA sont : l'âge avancé, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale préexistante et l'utilisation abusive de diurétiques (247).

Une étude rétrospective faite par Errami au Maroc sur une série de 78 cas d'IRA, colligés au service de réanimation polyvalente, de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech entre novembre 2005 et octobre 2007 a montré que l'incidence de l'IRA correspondait à 9,84%. Une prise d'un ou de plusieurs médicaments potentiellement néphrotoxiques ou pouvant altérer les mécanismes d'autorégulation rénale, avant l'épisode de l'IRA, a été relevée chez 32 de nos patients (41%). L'injection de produits de contraste iodé (25,60%), diurétiques (15,38%), aminosides et IEC (8,97%) (243).

Une étude rétrospective faite par Kévin en 2012 portant sur 50 patients admis dans le service de néphrologie du CHU d'Angers suite à une IRA iatrogène, a montré que 60 % des patients hospitalisés avaient plus de 70 ans ; cette série comportait une nette prédominance masculine (76%), les sujets avaient pour la plupart de lourds antécédents et souvent multiples. De plus, 60% des patients avaient au moins deux facteurs de risque associés. Les signes cliniques et biologiques se présentaient de différentes façons, mais tous les malades présentaient une créatininémie élevée (avec une moyenne de 344 $\mu\text{mol/l}$). On dénombre ainsi dans cette étude pas moins de 30 molécules dangereuses pour le rein, soit environ la moitié des médicaments connus et qualifiés de néphrotoxiques, les classes médicamenteuses et les médicaments impliqués dans cette étude étaient : les antibiotiques (16%), les diurétiques (16 %), les IEC et ARA II dans (16 %), les produits de contraste iodés (10 %), les AINS (10 %) et les immunosuppresseurs dans 10% (241).

Une étude rétrospective sur une période de 05 ans faite par Toumi en Tunisie retrouve 85 cas d'IRA toxique, l'âge moyen est de 67 ± 13 ans. Les médicaments incriminés étaient: les bloqueurs de système rénine angiotensine (60%), les diurétiques (59%), les AINS (17%), PCI (7%) et les aminosides (5%). L'absence d'amélioration de la fonction rénale a été constatée dans 24,5 % des cas. Les facteurs de mauvais pronostic à court terme étaient le sexe masculin, le diabète et le recours à l'hémodialyse au cours de l'hospitalisation (240).

Une étude faite en 2015 par Ait lounis à Alger sur 200 patients, plus des 2/3 (66.5%), ont été soumis au moins à un produit néphrotoxiques avec une prédominance pour les produits de contraste iodés chez 52 patients (39.09%), suivi par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans 37 cas (27.81%). Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sont retrouvés chez 23 patients (17.29%), et les antibiotiques à potentiel néphrotoxiques chez 22 cas (16.54%). La polymédication est retrouvée chez plus de 35% des patients (239).

Une autre étude faite par Pierson-Marchandise en 2015 avait pour objectif d'identifier les médicaments les plus souvent mis en cause dans la survenue des IRA, par l'analyse des notifications spontanées d'effets indésirables médicamenteux de la base nationale de

pharmacovigilance française. Sur les 38782 notifications saisies en 2015, 1325 (3,2%) cas ont été identifiés les femmes représente 45,7%, l'âge moyen est de 66,4 ans). La polymédication était retrouvée chez 55% des cas. Les classes médicamenteuses les plus fréquemment impliquées étaient les antibactériens à usage systémique (29,0%), les diurétiques (17,8%), les agents agissant sur le système rénine-angiotensine (15,7%), les antinéoplasiques (10,7%) et les anti-inflammatoires (6,1%) (242).

9.10.1. Les médicaments altérant l'autorégulation rénale

Dans notre série, les médicaments altérant l'autorégulation rénale occupent la première place en fréquence dans l'IRA toxique avec 51% des cas, dominées par la combinaison ARAII+diurétiques qui est retrouvée dans 32,1%, suivie par les AINS dans 22,6% ; par ces résultats on rejoint l'étude de Toumi (240), qui retrouve les MAAR dans 60% des cas, dominée par les inhibiteurs de SRA et les diurétiques dans 60%, et les AINS dans 17%. Par contre Hanba (238) a trouvé que les MAAR sont responsable de 26% des IRA toxique.

Kévin (241) et Pierson-Marchandise (242) retrouvent 16% d'IRA toxique induites par les inhibiteurs de SRA; Kleinknecht (79) et Abdelsalam (78) ont trouvé que les AINS sont responsable, respectivement, de 30,9 % et 25,6% des cas; alors qu'Errami (243) a constaté que 15,38% des IRA sont liées aux diurétiques.

Dans notre série, on remarque que les médicaments qui altèrent l'autorégulation rénale jouent un rôle important dans la survenue de l'IRA toxique, responsable de 26 cas de NTA, 21 cas d'IRA fonctionnelle et 04 cas de néphropathies glomérulaires, avec une différence statistiquement significative ($P=0,0001$). En plus 36% des patients sous AINS (soit seul ou associée) ont un âge inférieur à 65 ans, alors que les plus de 65 ans représentent 7,6% des cas, cette différence est statistiquement significative ($p=0,02$).

Cette augmentation de la fréquence des IRA liées aux médicament altérant l'autorégulation rénale (ARAII, IEC, AINS et diurétique) pourraient être expliquée par :

- Leur prescription, de plus en plus large, chez les patients ayant une HTA et/ou un diabète et/ou une cardiopathie.
- L'augmentation de la prescription des diurétiques en association fixe dans le traitement de l'HTA et/ou les cardiopathies.
- Pour les AINS, leur fréquence est dû soit à une augmentation de la prescription, soit à l'augmentation de leur association avec d'autres types de médicaments (IEC, diurétiques).

9.10.2. Associations de plusieurs médicaments

L'incidence des hospitalisations dues aux effets indésirables médicamenteux est estimée à 3 % , ce chiffre atteint 21,7 % chez le sujet âgé de plus de 65 ans, le facteurs de risque essentiel est la polymédication (21).

Blix (61) a constaté que chez 808 patients hospitalisés dans des services de médecine interne et de rhumatologie, 25 % d'entre eux présentent une insuffisance rénale modérée à terminale. Tous

ces patients (sauf 6) prenaient au moins deux médicaments potentiellement dangereux pour le rein ou administrés à des posologies inadaptées à la fonction rénale.

Dans notre étude, l'associations de plusieurs médicaments est responsable de 15,4% des IRA toxiques, résultat similaire à celui de Hanba (238) qui retrouve 12,4%, mais plus bas que celui rapporté par Pierson-Marchandise (242) et Toumi (240) qui retrouvent respectivement 55,1% et 46,5%.

La prescription concomitante d'ARAII + Diurétiques + PCI est responsable de 43,8% des IRA dans notre série. Ceci peut être expliqué par l'ignorance des médecins du risque d'IRA toxique chez les patients sous MAAR, et qui vont bénéficier d'une injection de produits de contraste.

Dans notre série, l'associations de plusieurs médicaments néphrotoxiques est responsable de 15,4% d'IRA toxique avec une différence statistiquement significative entre les deux sexes ($p=0,04$).

9.10.3. Les produits de chimiothérapie

Les produits de chimiothérapie ne sont pas inclus dans la plupart des séries étudiant l'IRA, ces produits sont étudiés par les services d'oncologie. Pour notre série on a trouvé 11,5% d'IRA induite par les produits de chimiothérapie avec une différence statistiquement significative entre les deux sexes ($p=0,035$), dominée par le Cisplatine dans 41,7% ; on rejoint par ces résultats l'étude de Pierson-Marchandise (242) qui retrouve 10,7%, alors que les autres retrouvent une fréquence plus basse : Kévin (241) 4%, Kleinknecht (79) 3,7 % et Errami (243) 2,56%.

9 sur 12 des patients sous chimiothérapie sont atteints de NTA, avec une différence statistiquement significative ($P=0,001$).

D'autre produits anticancéreux ont été retrouvé dans notre série à savoir : les dérivés du platine (Carboplatine ou l'Oxaliplatine), les antiangiogénique (Bévacizumab, Everolimus), les bisphosphonates (Zolédronate), le Gemcitabine, le Dacarbazine et l'Adriamycine.

9.10.4. Le produit de contraste

Les lésions rénales aiguës induites par le produit de contraste ne sont pas un événement rare après une exposition à ce dernier. Cette insuffisance rénale aiguë aux PC apparaît comme la troisième cause d'IRA acquise durant l'hospitalisation (138, 139).

Le produit de contraste reste parmi les causes d'IRA malgré l'existence de moyens de prévention bien conduit ; dans notre série, on constate 9,6% des cas, un résultat similaire à celui de Hanba (238) et Kévin (241) avec 10% et Toumi (240) avec 7%, mais nettement inférieur à celui d'Errami (243) qui retrouve 25,60% et Ait Lounis (239) qui constate un chiffre un peu élevé à 39,1%.

Dans notre série, on remarque que parmi les 10 patients qui ont une IRA toxique suite à l'injection de produit de contraste (9,6% des cas), 08 ont un âge ≥ 65 ans (7,7%) et 02 un âge < 65 ans, avec une différence statistiquement significative ($p=0,024$).

9.10.5. Les antibiotiques

Les antibiotiques sont responsables de 7 à 36% des IRA organiques (79, 130), les aminosides sont, de loin, parmi les antibiotiques les plus impliqués et sont classiquement responsables d'environ 25 % des insuffisances rénales aiguës (12). D'autres antibiotiques peuvent induire une IRA médicamenteuse : les glucopeptides dans 14 à 22 % des cas (13) et la vancomycine dans 5 à 30% des cas (134).

D'autres cas de néphrotoxicité rénale induites par la céphalosporine, les macrolides, et la pénicilline ont été décrits (54).

Ces antibiotiques engendrent une néphrotoxicité par nécrose tubulaire aiguë ou néphropathie interstitielle immuno-allergique.

Dans notre série on ne retrouve les antibiotiques que dans 5,8% des cas d'IRA toxique, représenté par les bêtalactamines 3,9% et les aminosides dans 1,9%, rejoignant par cela la série de Toumi (240) qui trouve les aminosides dans 5,1% (gentamycine, tobramycine).

Errami (243) retrouve 15,38%, reparti entre aminosides 8,97% et les céphalosporines de troisième génération 6,41%.

Pour Kévin (241) les antibiotiques sont incriminés dans 16% des cas : Vancomycine, Gentamycine, Amoxicilline, Orbénine, Rifadine, Oxacilline, et Bactrim.

Kleinknecht (79) retrouve 27,2% des cas dues aux antibiotiques, les aminosides dans 50% des cas.

Pour Pierson-Marchandise (242) les antibactériens à usage systémique représentent 29% des médicaments, avec l'amoxicilline à 5,3%, le Bactrim et la vancomycine à 4%.

9.10.6. Autres type de médicaments

La liste des médicaments à potentiel néphrotoxiques ne cesse de croître avec l'élargissement de l'arsenal thérapeutique et pharmaceutique.

Dans la littérature, d'autres médicaments sont incriminés dans la genèse de l'IRA tel que les antiviraux, les antipaludéens, les antidépresseurs, les antihistaminiques, les analgésiques, les anti arythmiques, les anti convulsivants etc....

Parmi les médicaments qui provoquent une IRA toxique on retrouve dans notre série: l'allopurinol, le phénobarbital, le paracétamol et le soriatane.

Cette différence s'explique par la présence des différentes comorbidités qui jouent un rôle dans la diversification des médicaments et de leurs classes.

9.11 BILAN PARACLINIQUE

9.11.1. La créatinine sanguine

Tableau 127: Comparaison de taux moyen de créatinine selon les séries.

Séries	Taux moyen de créatinine (mg/l)
Dhia NB (130)	61,87±9,14
Errami M (243)	70,24±14,17
Kévin D (241)	39
Mehta RL. Oby 25 (71)	25
Toumi S (240)	58,93±33,37
Abdelsalam M (78)	75,1±51,9
Hanba M (238)	32,5±24,4
Notre étude	31,36±19,89

La créatinine sanguine (CrS) est habituellement un meilleur marqueur du débit de filtration glomérulaire (DFG) que l'urée sanguine. Cependant l'IRA n'est habituellement pas un état d'équilibre, car les facteurs qui déterminent la CrS (production, volume de distribution et clairance rénale) varient, et son augmentation survient avec un temps de latence par rapport au processus conduisant à l'IRA (127).

En comparant notre série à celle de Hanba (238) et Kévin (241), un taux moyen de créatinine proche a été trouvé (31,36 vs 32,5 et 39 mg/l). Par contre, des taux variables ont été cités.

9.11.2. L'urée

Tableau 128: Comparaison de taux moyen de l'urée sanguine selon les séries.

Séries	Taux moyen de l'urée (g/l)
Errami M (243)	2,31±1,17
Toumi S (240)	1,86±0,9
Hanba M (238)	1,2±0,75
Notre étude	1,02±0,60

L'urée est un mauvais reflet de la filtration glomérulaire, car son taux est fonction des apports et du catabolisme protéique, ainsi que de l'état d'hydratation extracellulaire de l'organisme qui conditionne l'importance de sa réabsorption tubulaire (11).

Notre série retrouve une urémie moyenne à 1,02 g/l; elle est plus élevée chez les femmes que chez les hommes ($p=0,049$) équivalent à celle retrouvée dans la série de Hanba (238), par contre Errami (243) retrouve un taux plus élevé, à 2,31g/l.

9.12 MORTALITÉ

Tableau 129: Comparaison des taux de mortalités selon les séries.

Série	Survivant	Décédé
Kleinknecht D (79)	/	12,3 %
Karie S (73)	/	5,6%
Errami M (243)	55%	45%
Ait Lounis A (239)	53%	47%
Nkoyock EG (77)	43%	14%
Pierson-Marchandise M (242)	82%	5,2%
Abdelsalam M (78)	/	13,16%
Hanba M (238)	57%	6,2%
Notre étude	91,3%	8,7%

A notre connaissance peu d'études ont intéressé le pronostic de l'IRA toxique. Mais plusieurs études ont montré que la survenue de l'IRA chez les patients hospitalisés en réanimation aggrave significativement la mortalité (57). Dans une étude prospective observationnelle réalisée dans des services de réanimation et de soins intensifs, plus de 60 % des patients ayant développé une IRA au décours de leur hospitalisation sont décédés (14).

La survenue d'une IRA post-PCI a un impact pronostique important à court terme avec un risque de mortalité multiplié par 5,5 par rapport aux patients ne développant pas cette complication, ce risque de mortalité est tout particulièrement important chez les patients qui nécessitent le recours à la dialyse. Dans une étude concernant des coronarographies, la mortalité hospitalière est de 7,1% chez les patients qui développent une IRA post-PCI et de 35,7% chez ceux qui nécessitent le recours à la dialyse (137).

Selon la littérature l'IRA suite au cisplatine augmente le risque de décès de 10 à 15 fois et conduit à un taux de mortalité de 50% (151).

Toutefois la mortalité est aggravée aussi par d'autres facteurs notamment dans les formes sévères d'IRA et les défaillances viscérales associées (5).

Selon la littérature le pronostic de l'IRA toxique est favorable par rapport à celui de l'IRA.

Dans notre étude, la mortalité est de 8,7 % et la plupart des décès (70,8 %) ont eu lieu en dehors de l'hôpital. Cela concorde avec les résultats rapportés par Hanba (238) 6,2%. Pierson-

Marchandise (242) et Karie (73) qui ont rapporté aussi une fréquence de mortalité de 5,2% et 5,6% respectivement.

Nkoyock.EG (77) et Abdelsalam (78) ont trouvé, par contre, un taux de mortalité plus élevé, de l'ordre de 14 %.

La faible mortalité dans notre série (09 cas de décès parmi 104 patients) pourrait être expliquée par le faible nombre de défaillance viscérale associée puisque nos patients sont hospitalisés en dehors d'une unité de réanimation ou de soins intensifs.

9.13 INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

Tableau 130: Comparaison de l'évolution de la fonction rénale selon les séries.

Série	Amélioration	Pas d'amélioration
Kleinknecht D (79)	60 %	23,5 %
Karie S (73)	52,2 %	24,4 %
Toumi S (240)	45 %	25 %
Ait Lounis A (239)	79,24 %	20,75 %
Pierson-Marchandise M (242)	58,4 %	23,6 %
Abdelsalam M(78)	63,68 %	36,32 %
Hanba M (238)	53,9 %	13,3 %
Notre étude	65,4 %	22,1 %

Le pronostic néphrologique à long terme est globalement satisfaisant, le taux de survie rénale varie de 46 à 74 % selon les facteurs de risque et de comorbidité et la sévérité de l'atteinte. De plus, lorsque le recours à l'épuration extrarénale est nécessaire, il faut, dans 60 à 70 % des cas, 90 jours pour restaurer une fonction rénale suffisante et permettre l'arrêt de la dialyse (10).

L'IRC est défini comme la persistance des taux de créatininémie élevés pendant trois mois après la survenue de l'IRA. En effet, les études épidémiologiques récemment publiées montrent que de nombreux patients qui survivent à une IRA, développent ou aggravent une maladie rénale chronique (9).

Une grande étude rétrospective (avril 2001 à mars 2015) sur les lésions rénales aiguës et le rétablissement rénal avec l'utilisation d'aminosides faite par Paquette, a trouvé que seulement 51% (33 sur 65) de tous les patients atteints d'IRA ont récupéré leurs fonction rénale dans les 21 jours suivant l'arrêt du traitement (248).

Dans une étude prospective sur 24 patients qui ont une NIA immuno-allergique, 2 cas (8.4%) de NIA ont été enregistrés et non pris en compte dans l'étude. Certains patients étaient déjà suivis pour une néphropathie chronique avant la NIA : 4 (16.8%) avaient une IRC stade 3, et 2 (8.4%) une IRC stade 4. L'évolution à 3 mois a été marquée par : une récupération de la fonction

rénale dans 50% des cas, d'une IRC stade 3 dans 37,5 % (chez 9 patients), d'une IRC stade 4 dans 25,0 % (chez 6 patients) et d'une IRC stade 5 dans 4,2% (chez 1 patient) ([181](#)).

Selon Kleinknecht ([79](#)) dans sa série d'une période d'un an, 81 patients qui ont subi une biopsie rénale, (c'est-à-dire 20,4% du total des patients atteints d'IRA associée au médicament), 48 patients ont soit récupéré complètement ou retrouvé la fonction rénale antérieure (60%). Chez 19 patients, une insuffisance rénale permanente (23,5%), y compris celui qui nécessitait une hémodialyse chronique.

Pour Toumi ([240](#)) la survenue d'un dédoublement de créatinine a été observé dans 21% des cas et l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale a été observée dans 25% des cas après un délai moyen de 15 mois.

Dans l'étude de Hanba ([238](#)), 53,9 % des patients ont récupéré totalement leurs fonctions rénales antérieures, et 13,3 % des patients ont développé une IRC à la date de point (19 mois).

Pour Karie ([73](#)), durant l'année 2003, 90 cas d'IRA toxique ont été rapportés. Une guérison complète a été obtenue chez quarante-sept patients (52,2%) alors que des séquelles ont persisté chez vingt-deux patients (24,4%).

Une étude monocentrique prospectif faite par Abdelsalam ([78](#)) en 2016 ; sur 199 patients, 69 (36,32%) n'ont montré aucune récupération de la fonction rénale, tandis qu'une récupération total ou partiel est observée dans 63,68%.

Dans l'étude de Pierson-Marchandise ([242](#)), l'évolution des 1325 cas d'IRA de cause médicamenteuse, durant l'année 2015, se répartissait de la façon suivante : 58,4% guéris sans séquelles, 23,6% guéris avec séquelles.

Sur les 200 patients inclus dans l'étude de Ait Lounis ([239](#)) : 84 patients (79,24% des patients qui ont survécu à l'épisode aigu à 28 jours) ont récupérés totalement leur fonction rénale ; le reste ont présenté un déficit résiduel ou une aggravation.

Pour notre série, après prise en charge : 12,5 % des patients ont récupérés totalement leur fonction rénale antérieure, 65,4 % ont améliorés leur fonction rénale et 22,1% n'ont présentés aucune amélioration, ce qui nous fait rejoindre les séries de Toumi ([240](#)) et Ait Lounis ([239](#)) qui n'ont trouvé aucune amélioration, respectivement, dans 25% et 20,75% des cas.

A 03 mois le calcul de la clairance par la formule de MDRD retrouve un DFG ≥ 60 ml/min dans 14% des cas, une IRC stade 3 dans 65% des cas, une IRC stade 4 dans 11% des cas et une IRC stade 5 dans 10% des cas.

Cette variabilité des taux de récupération ou non de la fonction rénale, est liée principalement aux différences observées dans les délais de suivi pour chaque étude.

9.14 FACTEURS PRONOSTIQUES DE L'ÉVOLUTION DE L'IRC

Nos connaissances actuelles sur les maladies rénales induites par les médicaments sont limitées en raison des définitions variables des lésions rénales, de l'évaluation incomplète des facteurs de risque concomitants et de l'absence de rapports sur les résultats à long terme. Les données disponibles dans la littérature sont spécifiques à une molécule donnée.

Dans notre étude, le modèle de COX a permis de dégager les facteurs pronostiques d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique (facteurs de mauvais pronostic de survie rénale) suivants :

Facteurs liés au patient:

- ✓ L'âge avancé,
- ✓ Diabète,
- ✓ Cancer,
- ✓ Diurèse conservée,
- ✓ Protéinurie de 24h >1g,
- ✓ Rapport Na⁺/K⁺ urinaire > 1.

Facteurs liés au médicament :

- ✓ Voie d'administration,
- ✓ Durée d'utilisation des médicaments (temps d'exposition prolongé au médicament),
- ✓ Produits de chimiothérapie.

Facteurs liés au patient et au médicaments en même temps:

- ✓ Hypertendu sous chimiothérapie ou MAAR,
- ✓ Diabétique sous chimiothérapie ou AINS.

9.14.1. L'âge avancé

Le rein, en vieillissant, devient plus susceptible aux agressions. Il n'est donc pas surprenant que les lésions rénales aiguës soient un trouble avec une incidence relativement élevée chez les personnes âgées, en particulier les personnes atteintes de maladies graves. Étant donné les comorbidités courantes dans la population gériatrique et l'augmentation de l'exposition à diverses agressions néphrotoxiques, il est probable que l'incidence de l'IRA va augmenter au cours des prochaines décennies. Il est donc essentiel de comprendre les voies cellulaires et moléculaires permettant d'augmenter la susceptibilité des patients à l'IRA dans le but de concevoir des traitements qui vont atténuer le risque de survenue d'une IRA, en attendant, une attention méticuleuse à la stratégie préventive qui est essentielle (65).

Dans la majorité des études sur l'IRA, l'âge favorise la survenue de la défaillance rénale et augmente le risque de décès.

Plusieurs facteurs prédisposent le sujet âgé à développer une insuffisance rénale chronique suite à une IRA toxique (2, 25):

- L'existence chez ces patients d'une diminution progressive de la masse néphronique responsable d'une diminution du débit de filtration glomérulaire.
- La fibrose tubulo-interstielle par réparation incomplète des tubules.
- L'existence d'une athéromatose diffuse qui est responsable d'une diminution du flux sanguin rénal.
- L'augmentation de l'indication des examens radiologiques avec injection de produits de contraste iodés.
- L'augmentation de la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé.

En effet il a été démontré que 67% des personnes âgées de 65 ans et plus ont pris au moins un produit pharmaceutique en un mois versus 35% pour les moins de 65 ans. En moyenne, la consommation journalière s'établit à 3,6 médicaments par personne âgée de 65 ans et plus (21).

Conformément aux données de la littérature, l'âge dans notre série a été identifié comme un facteur de mauvais pronostic d'évolution vers l'IRC, en analyse univariée et multivariée par la régression de COX avec un $p < 0,01$.

9.14.2. Les comorbidités

L'insuffisance rénale d'origine médicamenteuse survient principalement chez les patients présentant des facteurs de risque sous-jacents. Un certain nombre de facteurs augmentent la vulnérabilité du rein aux effets néphrotoxiques des médicaments et des toxines. Ils sont globalement classés en tant que facteurs spécifiques au patient, liés au rein et au médicament. Une, deux ou les trois catégories de facteurs peuvent favoriser diverses formes de lésion rénale. Il est important de noter que tous les compartiments du rein peuvent être affectés et entraîner un ou plusieurs syndromes rénaux cliniques classiques. Celles-ci comprennent les lésions rénales aiguës, diverses tubulopathies, les maladies rénales protéinuriques et les maladies rénales chroniques. Reconnaître les facteurs de risque qui augmentent la vulnérabilité rénale à l'insuffisance rénale d'origine médicamenteuse est la première étape pour réduire les complications rénales des médicaments et des toxines (3).

Les comorbidités tel que l'HTA, le diabète, et l'insuffisance cardiaque sont rapporté dans la plupart des publications comme des facteurs de risque de l'IRA en général, et entre autre médicamenteuse (2, 11, 93). Mais à notre connaissance il n'a y'a pas dans la littérature assez d'études qui ont montré l'influence de ces comorbidités sur le pronostic rénal à long terme.

Dans une étude faite par Scott et al, l'administration de cisplatine à des rats diabétiques prétraités à l'insuline a entraîné une protéinurie, une glycosurie et une hypertrophie des reins. Ces résultats indiquent que l'état diabétique accentue la néphrotoxicité du cisplatine (249).

Dans notre étude le diabète et le cancer sont identifiés par l'analyse univariée et multivariée comme facteur de risque d'évolution vers l'IRC avec, respectivement, un $p < 0,009$ et un $p < 0,008$.

Par contre l'HTA ne constitue pas un facteur de de risque d'évolution vers l'IRC ($p=0,211$), ceci pourrait être dû, dans notre série, que ces patients ont une fraction d'éjection conservée.

9.14.3. La diurèse

La plupart des cas de néphrotoxicité sont aiguës, non oliguriques et se résorbent avec l'arrêt du médicament causal (par exemple les aminosides). Cependant, pour certains médicaments, plusieurs segments du néphron sont atteints, pouvant compliquer l'évolution vers le rétablissement. Dans le cas du cisplatine, la baisse de la filtration glomérulaire a tendance à être réversible alors que la dysfonction tubulaire peut persister (56).

Notre étude a conclu que l'oligoanurie n'est pas un facteur de risque de l'évolution vers l'IRC après l'analyse multivariée ($p =0,584$).

9.14.4. Bilans biologiques

En cas de prise de substances fortement liées à l'albumine, une faible concentration de cette dernière entraîne une élévation de la fraction libre du médicament (= rapport entre la concentration libre et la concentration totale du médicament), avec un risque passagèrement accru d'effets indésirables dose-dépendants (244).

Tous les AINS peuvent provoquer une protéinurie voire un syndrome néphrotique conjointement avec la néphrite interstitielle. L'apparition de syndrome néphrotique induit par les AINS est généralement retardée, avec un délai moyen d'apparition de 6 mois après le début du traitement (allant de 2 semaines à 18 mois) (250).

Pour notre études une protéinurie $>1g/24h$ est identifiée par l'analyse univariée et multivariée comme facteur de risque d'évolution vers l'IRC avec un $p < 0,023$, cela s'explique par la fréquence du diabète, des maladies rhumatismales et des néphropathies dans 57,7% ce qui entraîne une fuite urinaire de protéine chez ces patients.

Le mécanisme et la cause de l'IRA jouent un rôle important pour son devenir (déterminent son évolution), de ce fait les IRA fonctionnelles ont une mortalité moindre que les IRA d'origine rénale.

Lorsque l'atteinte est organique, elle touche essentiellement les glomérules ou les tubules, et elle est souvent, dans ce cas, dose-dépendante et réversible à l'arrêt de la molécule impliquée. Cependant, les conséquences d'une néphrotoxicité aiguë sont parfois graves : une IRA peut être à l'origine du développement d'une maladie rénale chronique (14).

En plus notre étude a conclu qu'un rapport $UNa^+/K^+ > 1$ est identifié par l'analyse univariée et multivariée comme facteur de risque d'évolution vers l'IRC avec un $p < 0,039$ cela s'explique par la fréquence des causes organiques qui sont de 75%.

9.14.5. Produits de chimiothérapie

Malgré des améliorations spectaculaires de la survie des patients et de la tolérance du médicament, la néphrotoxicité reste une complication importante de la chimiothérapie. Les effets néfastes sur les reins sont dus à la toxicité innée des médicaments et à un certain nombre de facteurs liés au patient et au médicament. Pour fournir des soins de pointe à ces patients, néphrologues et oncologues doivent être familiarisés avec la néphrotoxicité de ces médicaments, en particulier leurs manifestations cliniques et de laboratoire associées. Un diagnostic rapide, un traitement ciblé et des soins de soutien sont essentiels pour améliorer les soins fournis à ces patients. Malheureusement, certains patients qui développent une néphrotoxicité se retrouveront avec des complications à long terme telles que les tubulopathies chroniques et les néphropathies chroniques. L'onco-néphrologie est un nouveau domaine en pleine expansion, qui nécessite des relations de travail étroites entre oncologues et néphrologues (93).

Une étude multicentrique menée récemment par Ensergueix rassemblant 34 observations de patients adultes adressés pour une néphrotoxicité d'Ifosfamide, a trouvé que plus de 80 % de ces patients ont une insuffisance rénale, survenant souvent de façon décalée par rapport à l'administration de la chimiothérapie, avec des délais allant de quelques jours à 48 mois, sur un suivi médian de 31 mois, 10 patients sur 34 ont évolué vers l'IRC terminale, dont 05 nécessitant une dialyse chronique. L'évolution défavorable était plus fréquente lors de la coadministration de cisplatine ($p = 0,02$), ainsi que chez les patients les plus âgés ($p = 0,04$) (159).

La néphrotoxicité de cisplatine est rencontrée chez un patient sur trois dès la première cure malgré une hydratation correctement conduite, son incidence augmente avec le nombre de cures réalisées. En effet, le pronostic à long terme de l'atteinte rénale liée à ce médicament est mal défini, en grande partie en raison de la survie limitée des patients atteints de cancer (145). Dans les glomérules, le cisplatine provoque des lésions histologiques et fonctionnelles telles que l'épaississement de la membrane basale glomérulaire et la prolifération des cellules épithéliales capsulaires ainsi que des lésions des capillaires glomérulaires incluant les cellules endothéliales et mésangiales. Des études animales et humaines ont montré que l'administration de cisplatine entraîne une diminution du débit sanguin rénal, une réduction du DFG (dans 49%), de manière dépendante du temps et de la dose, ce qui peut entraîner une concentration élevée des métabolites de cisplatine et leur accumulation dans les cellules tubulaires rénales (151).

En plus, notre étude a conclu que le traitement par chimiothérapie est identifié par l'analyse univariée et multivariée comme un facteur de risque d'évolution vers l'IRC avec un $p < 0,0001$, surtout lorsque ce traitement est prescrit chez les diabétiques et les hypertendus ($p < 0,001$).

9.14.6. Durée et voie d'utilisation des médicaments

Un petit nombre de médicaments est intrinsèquement néphrotoxique. Le potentiel toxique de la plupart des autres médicaments ne s'exprime qu'en situation de surdosage ou de traitement trop prolongé. Le surdosage est favorisé par une mauvaise évaluation de la fonction rénale du

patient (surestimée en général), la prescription d'un médicament à faible index thérapeutique ou l'association avec un autre médicament (11).

Il a été démontré que la durée prolongée du traitement augmente le risque qu'une dysfonction rénale persiste après l'épisode aiguë, suite à la toxicités des aminosides (108), de l'amphotéricine (167) et de la colistine (251).

Les produits de chimiothérapie, vu le nombre de cure élevée, durée de traitement minimum 18 mois, et la prescription par voie IV, augmentent le risque d'atteinte de différentes structure du reins, ces résultats sont observées surtout avec le cisplatine (145), les bisphosphonates (175), et le Mitomycine C (217).

Le suivi d'une cohorte de patients transplantés rein/pancréas sous des inhibiteurs de la calcineurine par des biopsies de dépistage annuelles, a montré que l'importance et la fréquence des lésions rénales augmentent avec la durée d'exposition, 100 % des patients étant affectés à 10 ans post-transplantation (124).

L'incidence de l'IRA après injection de produit de contraste par voie intraveineuse semble plus faible (5 %) que par voie intra-artérielle (25 à 30 %). En intra-artériel, le taux de dialyse après injection de produit de contraste est de l'ordre de 0,7 à 7% chez les patients insuffisants rénaux chroniques et la survenue d'une néphropathie induite par les produits de contraste entraîne une surmortalité et une surmorbidity (143).

La voie d'administration peut également être un facteur de risque pour les inhibiteurs de la calcineurine, l'administration intraveineuse est plus toxique que la voie entérale (95), ainsi ils sont responsables du développement d'une néphropathie vasculaire et tubulo-interstitielle chronique détruisant progressivement le parenchyme rénal (125).

Dans notre étude, la prise prolongée de médicaments pour une durée supérieure à 90 jours est identifiée par l'analyse univariée et multivariée comme facteur de risque d'évolution vers l'IRC avec un $p < 0,012$, mais aussi l'administration par voie IV et per os avec un $p < 0,009$.

9.14.7. Facteurs liés au patient et aux médicaments en même temps

La recherche systématique des facteurs de risque : l'âge avancé, l'insuffisance rénale chronique, le surdosage, l'insuffisance cardiaque, l'hypovolémie, l'association à des médicaments néphrotoxiques et le diabète, chez les patients sous des médicaments néphrotoxiques et la surveillance régulière de la fonction rénale permettent le dépistage précoce de l'IRA toxique (130).

Selon des études antérieurs, le diabète semble augmenter le risque de néphrotoxicité induite par les aminosides, les AINS et les inhibiteurs du SRA (95), alors que l'HTA est un facteur de risque d'IRA induite par les IEC/ARA2 (96).

Dans notre étude, la prise de médicaments qui altèrent l'autorégulation rénale ou produits de chimiothérapie chez les hypertendus est identifiée par l'analyse univariée et multivariée comme facteur de risque d'évolution vers l'IRC avec, consécutivement, un $p = 0,05$ et un $p = 0,001$.

Même constatations pour la prise des AINS ou produits de chimiothérapie chez les diabétiques, qui est identifiée par l'analyse univariée et multivariée comme facteur de risque d'évolution vers l'IRC avec, consécutivement, un $p < 0,031$ et un $p < 0,001$.

**CHAPITRE10:
RECOMMANDATIONS
ET
PERSPECTIVES**

RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES

Nos recommandations vont porter sur trois volets : la prévention, le diagnostic et la prise en charge de l'IRA toxique :

10.1 LA PRÉVENTION

Elle concerne surtout les patients âgés, diabétiques et ceux avec une maladie cardiovasculaire, polymédiqués, souvent exposés à plus de procédures diagnostiques et thérapeutiques susceptibles d'altérer la fonction rénale.

Bien que l'insuffisance rénale soit souvent réversible après l'arrêt du médicament en cause, la maladie peut être coûteuse et nécessiter des interventions multiples, y compris l'hospitalisation.

La prévention reste la pierre angulaire du traitement de l'IRA toxique, compte tenu du fait qu'elle reste dans la plupart des cas une IRA évitable.

Une hydratation adéquate pour maintenir la perfusion rénale permet d'éviter l'insuffisance rénale induite par les médicaments. Pour cela, l'état de la volémie doit être évalué et corrigé, avant l'instauration de l'agent néphrotoxique. Plus particulièrement lors de la prescription de certains médicaments tels que les AINS et IEC/ARAI, qui induisent des altérations de l'hémodynamique rénale.

Le volet préventif repose sur les mesures suivantes :

- Informer la population sur les causes de survenue de l'IRA toxique.
- Eviter l'automédication.
- Ne pas utiliser les médicaments néphrotoxiques si d'autres solutions sont disponibles.
- Ne pas utiliser les médicaments néphrotoxiques chez les patients à haut risque.
- Veiller à éviter l'utilisation des médicaments néphrotoxiques (AINS, PCI, ...), dans la population générale, si possible, ou au moins rationaliser leur prescription.
- Faire preuve de prudence lors de l'utilisation de nouveaux médicaments chez un sujet à risque.
- Respecter les durées de traitement.
- Ne pas utiliser plusieurs médicaments néphrotoxiques de façon concomitante, exemples : vancomycine + pipéracilline / tazobactam, aminosides + céphalosporines, AINS + PCI et cisplatine + aminosides, ainsi que la triple combinaison de diurétiques, d'IEC et/ou d'ARAI et d'AINS qui peut induire une IRA plus sévère. Si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale.
- Prévenir les facteurs favorisant la survenue de l'IRA toxique, tels que l'hypovolémie.
- Arrêter le médicament néphrotoxique et consulter devant tout trouble digestif, hypotension et avant l'injection de PCI.
- Utiliser la posologie appropriée et surveiller le malade durant le traitement, si nécessaire.
- Si le traitement doit être prolongé : surveiller la créatininémie et le sédiment urinaire tous les 3 à 6 mois, selon le médicament.

CHAPITRE 10: RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES

- Former les médecins traitant en incluant les IRA toxiques dans le programme de formation continue.
- Pour les AINS, il faut :
 - ✓ Éviter leur prescription dans un but antalgique, et essayer d'utiliser les molécules qui agissent moins sur les prostaglandines.
 - ✓ Limiter leurs utilisations surtout chez les sujets âgés, les hypertendus et les sujets diabétiques.
- Pour l'ensemble des médicaments qui altèrent l'autorégulation rénale, il faut :
 - ✓ Surveiller la fonction rénale et les signes vitaux après l'initiation du traitement surtout s'il est utilisé chez des patients à risque.
 - ✓ Corriger la déplétion volémique avant le début du traitement.
- Pour les PCI, il faut :
 - ✓ Utiliser un produit de contraste à faible osmolarité, et la dose la plus faible possible.
 - ✓ Perfuser une solution saline à 0,9% ou du bicarbonate avant et après la procédure.
 - ✓ Utiliser de la N-acétylcystéine en per os le jour précédent et le jour de l'injection du PCI.
 - ✓ Arrêter les diurétiques et les AINS.
 - ✓ Surveiller la fonction rénale 72 heures après l'injection de PCI.
- Pour les aminosides, il faut :
 - ✓ Prolonger l'intervalle entre les prises.
 - ✓ Limiter la durée du traitement.
 - ✓ Surveiller les niveaux sériques du médicament et la fonction rénale, deux à trois fois par semaine, en cas d'IRC pré existante.
- Pour les produits de chimiothérapie, leur néphrotoxicité est très importante, peut provoquer des atteintes rénales avec des doses thérapeutiques, et pendant de courtes durées d'exposition, pour cela, le recours à la thérapie ciblée permet dans la majorité des cas d'éviter la néphrotoxicité induite par la chimiothérapie classique.

10.2 LE DIAGNOSTIC

Les circonstances de découverte d'une IRA de cause toxique sont multiples :

- Un dépistage pratiqué chez les populations à risque : les sujets âgés et les sujets présentant des comorbidités.
- A l'occasion d'une symptomatologie d'hypovolémie.
- Une tension artérielle élevée.
- Une polyurie et/ou une dysurie.
- L'installation d'œdème des membres inférieurs.
- Une chimie des urines positive (sang et/ou de protéines dans les urines).
- Signes immuno-allergiques systémiques : éruptions cutanées, arthralgies, hyperéosinophilie.
- Un dosage plasmatique des médicaments.

Cependant ces signes, bien entendu, ne sont pas spécifiques d'une atteinte rénale toxique et peuvent correspondre à d'autres toxicités organiques.

Les effets indésirables des médicaments sur le rein sont silencieux, en particulier dans les premiers stades, ce qui impose une vigilance clinique particulière. Pour cela nous proposons de :

- Mettre en place une base de données électronique ou un système informatique national disponible en ligne, pour l'enregistrement de tous les cas d'IRA toxique, et le recueil des informations relatives aux patients, accessible à tous les médecins pour recenser les nouveaux cas.
- Réaliser des biopsies rénales chez les adultes présentant une protéinurie significative (>1 g/l), une hématurie glomérulaire et/ou une hypertension de survenue récente. Pour les nouveaux médicaments et les médicaments vitaux, une biopsie est toujours judicieuse afin que le patient ne soit pas privé à tort d'un médicament important, d'une part, et d'autre part identifier correctement les effets indésirables majeurs et les signaler.
- Dans la mesure possible, former les néphrologues pour la lecture histologique des PBR, surtout que pour ce type d'IRA, la lecture par le microscope optique est suffisante dans la plupart des cas.

10.3 LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Le diagnostic précoce de la néphrotoxicité impose, l'ajustement ou l'arrêt des médicaments excrétés par voie rénale, afin de prévenir d'autres atteintes iatrogènes, surtout que la plupart des toxicités sont réversibles.

Une fois la néphrotoxicité identifiée, le patient doit faire l'objet d'une surveillance attentive, comprenant une évaluation quotidienne de la créatinine et de la diurèse, car les modifications de la fonction rénale peuvent entraîner d'autres lésions rénales.

CHAPITRE 10: RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES

Les facteurs de risque concomitants d'atteinte rénale doivent être pris en compte, notamment l'hypotension, l'hyperglycémie, l'anémie, ou les interactions médicamenteuses. Des ajustements de dose selon la fonction rénale doivent être faits pour les médicaments que le patient reçoit et qui peuvent contribuer à la lésion rénale sévère.

La documentation de l'événement est impérative pour prévenir les futures agressions lors des expositions ultérieures. Les patients doivent être informés de l'événement pour leur permettre d'informer les autres prestataires de soins de leur susceptibilité au médicament.

L'arrêt du traitement potentiellement responsable de l'atteinte rénale doit être envisagé dans la mesure du possible. La dégradation de la fonction rénale impose l'adaptation de la posologie des autres médicaments éventuellement prescrits pour éviter le surdosage.

La prise en charge de l'IRA toxique a pour but de corriger et/ou de prévenir les troubles hydro-électrolytiques menaçant le pronostic vital (hyperkaliémie, œdème pulmonaire) et de lutter contre la rétention azotée liée au syndrome d'urémie aiguë (le taux plasmatique de l'urée devant rester en dessous de 40 à 50 mmol/l).

L'hyperkaliémie sera prévenue par l'apport de résine échangeuse de potassium, et l'acidose métabolique par la perfusion de bicarbonates de sodium isotonique.

L'épuration extrarénale devient nécessaire lorsque les troubles hydro-électrolytiques ou la rétention azotée sont menaçants et non contrôlés par le traitement conservateur (hyperkaliémie supérieure à 7 mmol/l, acidose métabolique sévère, hyperhydratation extracellulaire ou globale avec œdème pulmonaire, urée sanguine supérieure à 50 mmol/l).

La prévention des complications comporte un apport nutritif suffisant et équilibré, la prévention des hémorragies digestives ainsi que la lutte contre l'infection.

Un tableau résumant les différentes stratégies préventives de la néphrotoxicité induite par un médicament est retrouvé dans l'annexe 1 ([Tableau 131](#)).

CHAPITRE 11:

CONCLUSION

CONCLUSION

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'incidence de l'IRA toxique, de déterminer les médicaments en cause. D'étudier l'évolution de la fonction rénale et de déterminer les facteurs pronostiques de cette pathologie.

Nous avons réalisé une étude prospective du 1er Janvier 2017 au 31 Décembre 2018. Nous avons colligé les patients ayant développé une IRA toxique. Nos résultats sont les suivantes :

❖ Sur le plan épidémiologique :

- ✓ L'IRA toxique est trouvée dans 104 cas parmi 636 cas d'IRA (16,35%).
- ✓ Notre échantillon est composé de 47 femmes (45,2%) et 57 hommes (54,8%).
- ✓ L'âge moyen de nos patients est de 60,48 ans \pm 16,59ans (17-92 ans).
- ✓ Nos patients ont présenté les comorbidités suivantes : l'HTA (65,4%), le diabète (41,3%), le cancer (22,1%).

❖ Sur le plan clinique et biologique :

- ✓ Parmi les circonstances de découvertes d'IRA toxique on a : la découverte fortuite d'IR (46,2%), les troubles digestifs et la découverte d'une IR après injection PC dans 15,4% chacune, etc....
- ✓ Nos patients présentent une toxicité aiguë dans 44,2%, subaiguë dans 37,5% et une toxicité chronique dans 18,3%.
- ✓ Selon la classification KDIGO : 41,3% des cas sont au stade 1, 36,5% au stade 2 et 22,1% des cas sont au stade 3.

❖ Le type d'insuffisance rénale aiguë :

- ✓ L'IRA est organique (NTA) dans 62,5%, fonctionnelle dans 25% des cas, NIA immuno-allergique dans 6,7%, Néphropathie glomérulaire dans 3,8% et Néphropathie vasculaire dans 1,9%.

❖ Les médicaments incriminés dans l'IRA :

- Les médicaments altérant l'autorégulation rénale sont responsables de 51% d'IRA toxique, réparti comme suit : ARAII + diurétiques 32,1% et AINS 22,6 % des cas.
- Association de plusieurs médicaments néphrotoxiques (MAAR, produits de contraste et les anticancéreux) dans 15,4% des cas ; la prescription concomitante d'ARAII + Diurétiques + PDC est responsable de 43,8% des IRA.
- Les produits de chimiothérapie 11,5% dominée par la Cisplatine dans 41,7%.
- Les produits de contraste 9,6%.
- Les antibiotiques 5,8%
- Les immunosuppresseurs 1% des cas.
- Autres médicaments 5,8%, on retrouve : l'allopurinol, le phénobarbital, le paracétamol et le soriatane.

Là les AINS ont laissé leur place aux traitements inhibiteurs de SRA, et la fréquence des IRA post Produit de contraste a diminué.

L'arsenal thérapeutique des cancers s'est enrichi par de nouveaux produits de chimiothérapie, qui ont une place importante dans l'avenir par leur effet délétère sur la fonction rénale.

❖ Le traitement de l'IRA toxique :

Le traitement de l'IRA toxique repose sur : l'arrêt du médicament incriminé (87,5%), une réhydratation (59,6%), une diminution de la dose du médicament incriminé (3,8%), un traitement par les corticoïdes (7,7%), et le recours à l'hémodialyse en urgence (2,9% des cas).

❖ Evolution de l'IRA toxique :

- Après prise en charge, l'évolution est marquée par la récupération de la fonction rénale : totale (12,5%), partielle (65,4%) ; la stabilisation (21,2%), et l'aggravation de la fonction rénale dans 1%.
- A 06 mois, on note :
 - ✓ 09 cas de décès (8,7%).
 - ✓ Récupération totale de la fonction rénale chez 20% des patients.
 - ✓ Insuffisance rénale chronique : stade 3 chez 55,8%, stade 4 chez 15,8% et stade 5 chez 8,4% des patients.

❖ Facteurs pronostic de survie rénale :

L'évolution de l'IRA toxique est variable d'un patient à l'autre, la connaissance des facteurs pronostiques et leur prise en charge améliorent la fonction rénale et aident à minimiser le risque de complications rénales. Notre étude a permis de dégager certains facteurs de mauvais pronostiques d'évolution vers l'IRC :

- Facteurs liés au patient:
 - ✓ L'âge avancé, l'antécédent de diabète et de cancer sont prédictifs de la non amélioration de la fonction rénale.
 - ✓ Une protéinurie supérieure à 1g/24 heures et le rapport Na⁺/K⁺ urinaire supérieur à 1 sont des facteurs de mauvais pronostic de survie rénale.
- Facteurs liés au médicament :
 - ✓ Les produits de chimiothérapie.
 - ✓ La voie d'administration concomitante par voie IV et entérale ainsi que le temps d'exposition prolongé au médicament supérieur à 03 mois.
- Facteurs liés au patient et au médicaments en même temps :
 - ✓ Hypertendu sous chimiothérapie ou MAAR.
 - ✓ Diabétique sous chimiothérapie ou AINS.

Au terme de cette étude on confirme que l'insuffisance rénale aiguë toxique est une affection mal connue en Algérie. Dans la plupart des cas cette pathologie est évitable si elle est détectée précocement mais n'est pas toujours réversible. Elle peut être émaillée de complications graves (décès, IRC...) surtout chez les patients à risque : âge avancé, diabète et néoplasie.

CHAPITRE 11: CONCLUSION

La prévention des accidents reste le meilleur moyen pour réduire la morbidité, cette prévention nécessite :

- ✓ Une connaissance des facteurs de risque et des interactions médicamenteuses.
- ✓ L'adaptation des doses à l'âge, au poids, et à la fonction rénale.
- ✓ L'éviction tant que possible des médicaments néphrotoxiques et surtout de leurs associations.

Il semble important de réaliser des travaux prospectifs cliniques afin d'évaluer la tolérance des médicaments de chimiothérapie et d'identifier des marqueurs précoces d'atteinte rénales.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. J. Aniot A-EH, P. Deteix, B. Souweine, A. Lautrette. Épidémiologie de l'insuffisance rénale aiguë. EMC-Néphrologie. Janvier 2015;12.
2. Izzedine H. Néphrotoxicité médicamenteuse. Néphrologie & thérapeutique. 2018;14(3):127-34.
3. Perazella MA. Renal vulnerability to drug toxicity. 2009;4(7):1275-83.
4. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. Journal of the American Society of Nephrology. 2005;16(11):3365-70.
5. Rondeau É. L'insuffisance rénale aiguë , une maladie de plus en plus moderne ? Néphrologie & Thérapeutique. 2016;12(6):429-30.
6. Rondeau É. Qu'est ce que «0by25» signifie? Néphrologie & Therapeutique. 2015;6(11):463-4.
7. Ostermann M, Cerdá J. The Burden of Acute Kidney Injury and Related Financial Issues. Acute Kidney Injury-Basic Research and Clinical Practice. 193: Karger Publishers; 2018. p. 100-12.
8. Daniel Hertzberg¹ LRn, 2, John W. Pickering³, Ulrik Sartipy^{4,5} and, Martin J. Holzmänn¹. Acute kidney injury—an overview of diagnostic methods and clinical management. 2017.
9. Lacour B, Massy Z. L'insuffisance rénale aiguë. Revue Francophone des Laboratoires. 2013;2013(451):55-8.
10. Leriverend H, Clere N, Faure S. Insuffisance rénale et néphrotoxicité médicamenteuse. Actualités Pharmaceutiques. 2016;55(557):23-30.
11. Aloy B, Karie-Guigues S, Isnard-Bagnis S, Deray G. Toxicité rénale des médicaments. 2017
12. Liotier J, Souweine B, Deteix P. Insuffisances rénales aiguës médicamenteuses. EMC-Néphrologie. 2004;1(4):137-42.
13. Karie S, Launay-Vacher V, Deray G, Isnard-Bagnis C. Toxicité rénale des médicaments. Néphrologie & Thérapeutique. 2010;6(1):58-74.
14. Zimmer-Rapuch S, Amet S, Janus N, Deray G, Launay-Vacher V. Néphrotoxicité des médicaments. Revue francophone des laboratoires. 2013;2013(455):75-82.
15. Friis H, Andreassen PJJ. Drug-induced hepatic injury: an analysis of 1100 cases reported to the Danish Committee on Adverse Drug Reactions between 1978 and 1987. 1992;232(2):133-8.
16. Nash K, Hafeez A, Hou SJA. Hospital-acquired renal insufficiency. 2002;39(5):930-6.
17. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. 2005;294(7):813-8.
18. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. 2004;329(7456):15-9.
19. Dori OJN. Risques rénaux des compléments alimentaires: une cause ignorée. 2014;419(8):498-503.
20. Karie S, Launay-Vacher V, Izzedine H, Deray G. Néphrotoxicité des médicaments: veille bibliographique janvier 2003–décembre 2004. Néphrologie & thérapeutique. 2005;1(5):285-95.
21. Chayé H, Bernard M, Tubéry M, Rousseau V, Ecoiffier M, Montastruc J-L, et al. Réhospitalisations d'origine médicamenteuse: étude pilote dans un service de post-urgences médicales d'un hôpital universitaire français. La Revue de Médecine Interne. 2015;36(7):450-6.

22. Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine*. 2005;84(6):377-85.
23. Negi S, Koreeda D, Kobayashi S, Yano T, Tatsuta K, Mima T, et al., editors. Acute kidney injury: Epidemiology, outcomes, complications, and therapeutic strategies. *Seminars in dialysis*; 2018: Wiley Online Library.
24. Cittanova M-L, editor Quels sont les facteurs de risque toxiques et pharmacologiques impliqués dans la survenue d'une IRA dans la période périopératoire? *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*; 2005.
25. Commereuc M, Rondeau E, Ridel C. Insuffisance rénale aiguë chez la personne âgée: aspects diagnostiques et thérapeutiques. *La Presse Médicale*. 2014;43(4):341-7.
26. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. *Comprehensive Physiology*. 2012;2(2):1303.
27. Cheisson G. Protection rénale et administration de produits de contraste. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*. 2008;12(5):328-34.
28. C. Clec'h FC, Y. Cohen. Prévention et prise en charge de l'insuffisance rénale aiguë en réanimation. In: *Anesthésie-Réanimation E-*, editor. 2013. p. 1-15 [Article 36-920-A-10].
29. Jiang W, Xu J, Shen B, Wang Y, Teng J, Ding X. Acute Kidney Injury Risk Assessment. *Acute Kidney Injury-Basic Research and Clinical Practice*. 193: Karger Publishers; 2018. p. 13-20.
30. Karageorghis V, Demas MJVTP-PLNDoA, Cyprus. *Excavations at Kition*, vol. 1985.
31. Eknoyan G. Origins of nephrology: Hippocrates, the father of clinical nephrology. 1988;8(6):498-507.
32. Marketos SG, Eftychiadis A, Diamandopoulos A. Acute renal failure according to ancient Greek and Byzantine medical writers. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1993;86(5):290.
33. Eknoyan G. The origins of nephrology—Galen, the founding father of experimental renal physiology. 1989;9(1):66-82.
34. Larcan A. Histoire de l'insuffisance rénale aiguë et des débuts de l'hémodialyse en France. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2012;8(4):240-5.
35. Eknoyan G. Emergence of the concept of acute kidney injury. *Advances in chronic kidney disease*. 2008;15(3):308-13.
36. Eknoyan G. Emergence of the concept of acute renal failure. 2002;22(2-3):225-30.
37. Abercrombie JJE, journal s. Observations on ischuria renalis. 1821;17(67):210.
38. Sushrut S, Waikar M, MPH, and Gearoid M, McMahan, MB, BCH. Expanding the Role for Kidney Biopsies in Acute Kidney Injury. *Seminars in Nephrology*. January 2018; Vol 38(No 1): pp 12–20.
39. Osler W. The principles and practice of medicine. 1892. Facsimile reprint Birmingham, AL: Classics of Medicine Library. 1978;171.
40. Muirhead E, Haley A, Haberman S, Hill J. Acute Renal Insufficiency Due to Incompatible Transfusion and Other Causes, with Particular Emphasis on Management, Blood, Spec. Issue; 1948.
41. Bull G, Joekes A, Lowe K. Renal function studies in acute tubular necrosis. *Clinical science*. 1950;9(4):379.
42. Swann RC, Merrill JP. The clinical course of acute renal failure. *Medicine*. 1953;32(2):215-92.

43. Solez K, Morel-Maroger L, Sraer J-DJM. The morphology of " acute tubular necrosis" in man: analysis of 57 renal biopsies and a comparison with the glycerol model. 1979;58(5):362-76.
44. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical care*. 2004;8(4):R204.
45. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical care*. 2007;11(2):R31.
46. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clinical Practice*. 2012;120(4):c179-c84.
47. Moulin M-NP. éléments de physiologie rénale. ECN-Collège Universitaire des Enseignants de Néphrologie. 2016;NÉPHROLOGIE 7 e édition:9-19.
48. Lacour B. Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales. *Revue francophone des laboratoires*. 2013;2013(451):25-37.
49. Zimmer-Rapuch S, Amet S, Janus N, Deray G, Launay-Vacher V, editors. Adaptation posologique chez les patients insuffisants rénaux chroniques et évaluation de la fonction rénale: focus sur les patients de cardiologie. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*; 2015: Elsevier.
50. Naud J, Dumayne C, Nolin TD, Leblond FA, Pichette V. Pharmacocinétique des médicaments en insuffisance rénale: nouveautés. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2015;11(3):144-51.
51. Lechat P. *Pharmacologie*. Université Pièrre et Marie Curie. 2006:139.
52. Launay-Vacher V, Deray G. Modifications pharmacocinétiques au cours de l'insuffisance rénale. *Oncologie*. 2004;6(4):283-6.
53. Zimmer-Rapuch S, Launay-Vacher V. Adaptation posologique des médicaments chez le patient insuffisant rénal chronique. *Journal de Pharmacie Clinique*. 2011;30(4):223-8.
54. Izzedine H. Antibiotiques et rein. *EMC - Traité de Médecine Akos* 2013;Volume 8(4) (:):1-5[Article -0180].
55. Hosohata K, Inada A, Oyama S, Iwanaga K. Acute Kidney Injury (AKI). *Advances in Nephropathy: IntechOpen*; 2018.
56. Awdishu L, Mehta RL. The 6R's of drug induced nephrotoxicity. *BMC nephrology*. 2017;18(1):124.
57. Moonen M, Fraipont V, Radermacher L, Masset C, Firre E, Warling X. L'insuffisance rénale aiguë: du concept à la pratique. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2011;7(3):172-7.
58. Ricci Z, Romagnoli S. Acute Kidney Injury: Diagnosis and Classification in Adults and Children. *Acute Kidney Injury-Basic Research and Clinical Practice*. 193: Karger Publishers; 2018. p. 1-12.
59. Ichai C, Vinsonneau C, Souweine B, Armando F, Canet E, Clec'h C, et al. Acute kidney injury in the perioperative period and in intensive care units (excluding renal replacement therapies). *Annals of intensive care*. 2016;6(1):48.
60. Kellum JA, Lameire N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Critical care*. 2013;17(1):204.

61. Blix HS, Viktil KK, Moger TA, Reikvam A. Use of renal risk drugs in hospitalized patients with impaired renal function—an underestimated problem? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21(11):3164-71.
62. Hoste EA, Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? *Critical care medicine*. 2008;36(4):S146-S51.
63. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;8(9):1482-93.
64. Zeng X, McMahan GM, Brunelli SM, Bates DW, Waikar SSJCIotASoN. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals. 2014;9(1):12-20.
65. Rosner MH, La Manna G, Ronco C. *Acute Kidney Injury in the Geriatric Population. Acute Kidney Injury-Basic Research and Clinical Practice*. 193: Karger Publishers; 2018. p. 149-60.
66. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BR, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. 2004;66(4):1613-21.
67. Taber SS, Pasko DAJEoods. The epidemiology of drug-induced disorders: the kidney. 2008;7(6):679-90.
68. Bentley ML, Corwin HL, Dasta JJCcm. Drug-induced acute kidney injury in the critically ill adult: recognition and prevention strategies. 2010;38:S169-S74.
69. Lombardi R, Yu L, Younes-Ibrahim M, Schor N, Burdmann EA, editors. *Epidemiology of acute kidney injury in Latin America. Seminars in nephrology*; 2008: Elsevier.
70. Singh T, Rathore S, Choudhury T, Shukla V, Singh D, Prakash J. Hospital-acquired acute kidney injury in medical, surgical, and intensive care unit: A comparative study. *Indian journal of nephrology*. 2013;23(1):24.
71. Mehta RL, Burdmann EA, Cerdá J, Feehally J, Finkelstein F, García-García G, et al. Recognition and management of acute kidney injury in the International Society of Nephrology 0by25 Global Snapshot: a multinational cross-sectional study. 2016;387(10032):2017-25.
72. Araujo GNd, Lech M, Wainstein RV, Wainstein MV. Contrast-induced acute kidney injury. *J Transcat Intervent*. 2018;26:-.
73. Karie S, Launay-Vacher V, Deray G. Néphrotoxicité des médicaments: veille bibliographique janvier-décembre 2003. *Néphrologie*. 2004;25(5):163-8.
74. Karie S, Launay-Vacher V, Izzedine H, Deray G. Néphrotoxicité des médicaments: veille bibliographique janvier 2003–décembre 2005. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2006;2(6):368-78.
75. Naicker S, Aboud O, Gharbi MB, editors. *Epidemiology of acute kidney injury in Africa. Seminars in nephrology*; 2008: Elsevier.
76. Yousif DE, Topping AR, Osman MF, Raimann JG, Osman EM, Kotanko P, et al. Acute Kidney Injury in Sub-Sahara Africa: A Single-Center Experience from Khartoum, Sudan. *Blood purification*. 2018;45(1-3):201-7.
77. Nkoyock EG, Yongsi BHN, Ndié J, Ateba PEA. Étude Rétrospective Des Atteintes Rénales Toxiques Medicamenteuses Au Centre Hospitalier Universitaire De Yaoundé (2009-2014). *European Scientific Journal, ESJ*. 2016;12(27).

78. Abdelsalam M, Elnagar SSE, Mohamed AH, Tawfik M, Ahmed NS. Community Acquired Acute Kidney Injury in Mansoura Nephrology Dialysis Unit: One Year Prospective Observational Study. *Nephron*. 2018;140(3):185-93.
79. Kleinknecht D, Landais P, Goldfarb BJN. Les insuffisances rénales aiguës associées à des médicaments ou à des produits de contraste iodés: résultats d'une enquête coopérative multicentrique de la Société de néphrologie. 1986;7(2):41-6.
80. Bénard-Larivière A, Miremont-Salamé G, Pérault-Pochat MC, Noize P, Haramburu F, centres ESGobotFnop. Incidence of hospital admissions due to adverse drug reactions in France: the EMIR study. *Fundamental & clinical pharmacology*. 2015;29(1):106-11.
81. Singh R, Dodkins J, Doyle JF, Forni LG. Acute Kidney Injury Biomarkers: What Do They Tell Us? *Acute Kidney Injury-Basic Research and Clinical Practice*. 193: Karger Publishers; 2018. p. 21-34.
82. Group BDW, Atkinson Jr AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2001;69(3):89-95.
83. Zuk A, Bonventre JV. Acute kidney injury. *Annual review of medicine*. 2016;67:293-307.
84. Darmon M VF, Zeni F. Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle. *EMC - Néphrologie*. 2014;11(1):1-8[Article 18-059-D-10].
85. Liotier J. Biomarqueurs et insuffisance rénale aiguë. *Le praticien en anesthésie réanimation*. 2012;16(1):9-18.
86. Baudin B. L'exploration du rein en 2013. *Revue francophone des laboratoires*. 2013;2013(451):39-53.
87. Cheyron D, Daubin C, Poggioli J, Ramakers M, Houillier P, Charbonneau P, et al. Urinary measurement of Na⁺/H⁺ exchanger isoform 3 (NHE3) protein as new marker of tubule injury in critically ill patients with ARF. 2003;42(3):497-506.
88. Gueguen Y, Rouas C, Leblond FA. Les biomarqueurs d'atteinte rénale. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2012;8(3):146-55.
89. Mohamed F, Endre ZH, Buckley NA. Role of biomarkers of nephrotoxic acute kidney injury in deliberate poisoning and envenomation in less developed countries. *British journal of clinical pharmacology*. 2015;80(1):3-19.
90. Piéroni L, Cristol J-P, editors. Urinary biomarkers of kidney dysfunction. *Annales de biologie clinique*; 2015.
91. Vijayan A, Faubel S, Askenazi DJ, Cerda J, Fissell WH, Heung M, et al. Clinical use of the urine biomarker [TIMP-2]×[IGFBP7] for acute kidney injury risk assessment. *American Journal of Kidney Diseases*. 2016;68(1):19-28.
92. Flahault A, Chassé J-F, Thervet E, Karras A, Pallet N, editors. Intérêt du dosage des protéines spécifiques urinaires dans le diagnostic des pathologies rénales. *Annales de Biologie Clinique*; 2018.
93. Perazella MA. Onco-nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents. 2012;7(10):1713-21.
94. Pazhayattil GS, Shirali ACJ. Drug-induced impairment of renal function. 2014;7:457.
95. Schetz M, Dasta J, Goldstein S, Golper TJ. Drug-induced acute kidney injury. 2005;11(6):555-65.

96. Kalra P, Mamtora H, Holmes A, Waldek SJQAIJoM. Renovascular disease and renal complications of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. 1990;77(1):1013-8.
97. Schrier RW, Wang WJNEJoM. Acute renal failure and sepsis. 2004;351(2):159-69.
98. Streetman DS, Nafziger AN, Destache CJ, Bertino Jr JSJPTJoHP, Therapy D. Individualized pharmacokinetic monitoring results in less aminoglycoside-associated nephrotoxicity and fewer associated costs. 2001;21(4):443-51.
99. Harbarth S, Pestotnik SL, Lloyd JF, Burke JP, Samore MHJTAjom. The epidemiology of nephrotoxicity associated with conventional amphotericin B therapy. 2001;111(7):528-34.
100. Sakhuja V, Jha V, Varma S, Joshi K, Gupta KL, Sud K, et al. Renal involvement in multiple myeloma: a 10-year study. 2000;22(4):465-77.
101. Picard D, Janela B, Descamps V, D'Incan M, Courville P, Jacquot S, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response. 2010;2(46):46ra62-46ra62.
102. Perazella MA. Crystal-induced acute renal failure. 1999;106(4):459-65.
103. Markowitz GS, Perazella MAJCCA. Drug-induced renal failure: a focus on tubulointerstitial disease. 2005;351(1-2):31-47.
104. Mannion JC, Bloch R, Popovich NGJDi, pharmacy c. Cephalosporin-aminoglycoside synergistic nephrotoxicity: fact or fiction? 1981;15(4):248-56.
105. Rybak MJ, Abate BJ, Kang SL, Ruffing MJ, Lerner SA, Drusano GLJAA, et al. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. 1999;43(7):1549-55.
106. Vomiero G, Carpenter B, Robb I, Filler GJPn. Combination of ceftriaxone and acyclovir—an underestimated nephrotoxic potential? 2002;17(8):633-7.
107. Paterson DL, Robson JM, Wagener MMJJogim. Risk factors for toxicity in elderly patients given aminoglycosides once daily. 1998;13(11):735-9.
108. Raveh D, Kopyt M, Hite Y, Rudensky B, Sonnenblick M, Yinnon AJQ. Risk factors for nephrotoxicity in elderly patients receiving once-daily aminoglycosides. 2002;95(5):291-7.
109. Howard SC, McCormick J, Pui C-H, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. *The oncologist*. 2016;theoncologist. 2015-0164.
110. Morrissey KM, Stocker SL, Wittwer MB, Xu L, Giacomini KMJARop, toxicology. Renal transporters in drug development. 2013;53:503-29.
111. Giacomini KM, Huang S-M, Tweedie DJ, Benet LZ, Brouwer KL, Chu X, et al. Membrane transporters in drug development. 2010;9(3):215.
112. Lee W, Kim RBJARPT. Transporters and renal drug elimination. 2004;44:137-66.
113. Khrunin A, Moisseev A, Gorbunova V, Limborska SJTpj. Genetic polymorphisms and the efficacy and toxicity of cisplatin-based chemotherapy in ovarian cancer patients. 2010;10(1):54.
114. Desramé J, Duvic C, Bredin C, Béchade D, Artru P, Brézault C, et al. Syndrome hémolytique et urémique secondaire à la gemcitabine: à propos de six observations et revue de la littérature. *La revue de médecine interne*. 2005;26(3):179-88.

115. Kujubu DA, Fletcher BS, Varnum BC, Lim RW, Herschman HRJJBc. TIS10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue. 1991;266(20):12866-72.
116. Smith WLBJ. The eicosanoids and their biochemical mechanisms of action. 1989;259(2):315.
117. Harris RC, McKanna JA, Akai Y, Jacobson HR, Dubois RN, Breyer MDJTJoci. Cyclooxygenase-2 is associated with the macula densa of rat kidney and increases with salt restriction. 1994;94(6):2504-10.
118. Wang J-L, Cheng H-F, Harris RCJH. Cyclooxygenase-2 inhibition decreases renin content and lowers blood pressure in a model of renovascular hypertension. 1999;34(1):96-101.
119. Wolf K, Castrop H, Hartner A, Goppelt-Strübe M, Hilgers KF, Kurtz AJH. Inhibition of the renin-angiotensin system upregulates cyclooxygenase-2 expression in the macula densa. 1999;34(3):503-7.
120. Whelton AJTAjom. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. 1999;106(5):13S-24S.
121. Toto RJTJorS. The role of prostaglandins in NSAID induced renal dysfunction. 1991;28:22-5.
122. Kaojareern S, Chennavasin P, Anderson S, Brater DCJAJoP-RP. Nephron site of effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on solute excretion in humans. 1983;244(2):F134-F9.
123. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Complications rénales des anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Revue du rhumatisme*. 2004;71:S167-S72.
124. Snanouj R, Rabant M, Royal V, Pallet N, Noël L-H, Legendre C. Néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine: présentation, problèmes diagnostiques et facteurs de risques. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2009;5:S365-S70.
125. Pallet N. Néphrotoxicité des immunosuppresseurs. *EMC - Néphrologie 2015*. 2015;12(3):1-9 [Article 18-066D-40].
126. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving H-H, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. 2001;345(12):861-9.
127. Chhor V, Journois D. Insuffisance et agression rénales aiguës périopératoires. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2014;10(2):121-31.
128. Peraldi MN. Insuffisance rénale aiguë. *Néphrologie et troubles hydroélectrolytiques*. 2014;230-77.
129. Buxeraud J, Faure S. Les aminosides ou aminoglycosides. *Actualités Pharmaceutiques*. 2016;55(558):13-6.
130. Dhia NB, Abbés M, Chakroun M, Frih A, Bouraoui S, Achour A, et al. Insuffisance rénale aiguë aux antibiotiques. *Médecine et maladies infectieuses*. 1999;29(6):411-4.
131. Lord A, Ménard C. La néphrotoxicité médicamenteuse: comment limiter les dégâts. *Le Médecin du Québec*. 2002;37(6):55-9.
132. Lavoie A, Delicourt A, Penfornis S, Lebel D, Ovetchkine P, Bussièrès J-F. Implantation d'une nouvelle règle d'utilisation de la vancomycine: une étude pré-post. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. 2013;48(3):175-81.
133. Luque Y, Louis K, Jouanneau C, Placier S, Esteve E, Bazin D, et al. Vancomycin-associated cast nephropathy. 2017;28(6):1723-8.

134. Luque Y, Mesnard L. Néphrotoxicité de la vancomycine: fréquence et mécanismes. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2018;14:S133-S8.
135. Kim T, Kandiah S, Patel M, Rab S, Wong J, Xue W, et al. Risk factors for kidney injury during vancomycin and piperacillin/tazobactam administration, including increased odds of injury with combination therapy. *BMC research notes*. 2015;8(1):579.
136. Zapata-Chica CA, Bello Marquez D, Serna-Higueta LM, Nieto-Ríos JF, Casas-Arroyave FD, Donado-Gómez JH. Sodium bicarbonate versus isotonic saline solution to prevent contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Colombia medica*. 2015;46(3):90-103.
137. Krummel T, Faller A-L, Bazin D, Hannedouche T. Insuffisance rénale aiguë liée aux produits de contraste iodés. *La Presse Médicale*. 2010;39(7-8):807-14.
138. Karie S, Launay-Vacher V, Izzedine H, Deray G. Néphropathie induite par les produits de contraste iodés, l'épuration extrarénale est-elle efficace en prévention? *La Presse Médicale*. 2005;34(11):803-8.
139. Spagnoli V, Azzalini L, Tadros V, Picard F, Ly H, editors. Néphropathie induite par les produits de contraste: une mise à jour. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*; 2016: Elsevier.
140. Khan MZ, Faruqi R. CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY. *Journal Of Medical Sciences*. 2018;26(1):79-84.
141. Hocine A, Defrance P, Lalmand J, Delcour C, Biston P, Piagnerelli M. Predictive value of the RIFLE urine output criteria on contrast-induced nephropathy in critically ill patients. *BMC nephrology*. 2016;17(1):36.
142. Hogstrom B, Ikei N. Physicochemical properties of radiographic contrast media, potential nephrotoxicity and prophylaxis. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2015;42(12):1251-7.
143. Clément O, Faye N, Fournier L, Siauve N, Frija G. Rein et produits de contraste iodés et gadolinés. *Journal de radiologie*. 2011;92(4):291-8.
144. Weisbord SD, Palevsky PM. Prevention of contrast-associated acute kidney injury: what should we do? *American Journal of Kidney Diseases*. 2016;68(4):518-21.
145. Isnard-Bagnis C, Moulin B, Launay-Vacher V, Izzedine H, Tostivint I, Deray G. Toxicité rénale des anticancéreux Anticancer drug-induced nephrotoxicity. *Néphrologie & thérapeutique*. 2005;1:101-14.
146. Lebwohl D, Canetta RJEjoc. Clinical development of platinum complexes in cancer therapy: an historical perspective and an update. 1998;34(10):1522-34.
147. Shiraishi F, Curtis LM, Truong L, Poss K, Visner GA, Madsen K, et al. Heme oxygenase-1 gene ablation or expression modulates cisplatin-induced renal tubular apoptosis. 2000;278(5):F726-F36.
148. Toffart A-C, Belaiche S, Moro-Sibilot D, Couraud S, Sakhri L. Impact des traitements utilisés en oncologie thoracique sur la fonction rénale. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2014;31(10):1003-12.
149. Safirstein R, Miller P, Guttenplan JBJKi. Uptake and metabolism of cisplatin by rat kidney. 1984;25(5):753-8.
150. Launay-Vacher V, Rey J-B, Isnard-Bagnis C, Deray G, Daouphars MJCC, pharmacology. Prevention of cisplatin nephrotoxicity: state of the art and recommendations from the European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group on Cancer Care. 2008;61(6):903-9.

151. Ozkok A, Edelstein CL. Pathophysiology of cisplatin-induced acute kidney injury. *BioMed research international*. 2014;2014.
152. Zimmer-Rapuch S, Lheureux S, Brocard F, Janus N, Launay-Vacher V, Ray-Coquard I. Gestion des agents anticancéreux chez les insuffisants rénaux. *Bulletin du Cancer*. 2012;99(3):323-31.
153. Stathopoulos G, Antoniou D, Dimitroulis J, Michalopoulou P, Bastas A, Marosis K, et al. Liposomal cisplatin combined with paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in non-small-cell lung cancer: a randomized phase III multicenter trial. *Annals of Oncology*. 2010;21(11):2227-32.
154. Ito I, Ito Y, Mizuno M, Suzuki Y, Yasuda K, Ozaki T, et al. A rare case of acute kidney injury associated with autoimmune hemolytic anemia and thrombocytopenia after long-term usage of oxaliplatin. 2012;16(3):490-4.
155. Cohen M, Creaven P, Tejada F, Hansen H, Muggia F, Mittelman A, et al. Phase I clinical trial of isophosphamide (NSC-109724). 1975;59(4):751-5.
156. Hartmann JT, Gauler T, Metzner B, Gerl A, Casper J, Rick O, et al. Phase I/II Study of Sequential Dose-Intensified Ifosfamide, Cisplatin, and Etoposide Plus Paclitaxel As Induction Chemotherapy for Poor Prognosis Germ Cell Tumors by the German Testicular Cancer. 2007;25(36):5742-7.
157. Schütt P, Passon J, Ebeling P, Welt A, Müller S, Metz K, et al. Ifosfamide, etoposide, cytarabine, and dexamethasone as salvage treatment followed by high-dose cyclophosphamide, melphalan, and etoposide with autologous peripheral blood stem cell transplantation for relapsed or refractory lymphomas. 2007;78(2):93-101.
158. Norpoth KJ. Studies on the metabolism of isoprophamide (NSC-109724) in man. 1976;60(4):437-43.
159. Ensergueix G, Karras A. Néphrotoxicité de l'ifosfamide. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2018;14:S125-S31.
160. Nissim I, Horyn O, Daikhin Y, Nissim I, Luhovyy B, Phillips PC, et al. Ifosfamide-induced nephrotoxicity: mechanism and prevention. *Cancer Research*. 2006;66(15):7824-31.
161. Hanly LN, Chen N, Aleksa K, Cutler M, Bajcetic M, Palassery R, et al. N-acetylcysteine as a Novel Prophylactic Treatment for Ifosfamide-Induced Nephrotoxicity in Children: Translational Pharmacokinetics. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2012;52(1):55-64.
162. Pace J-B, Nave V, Moulis M, Bourdelin M, Coursier S, Jean-Bart É, et al. Prescription du paracétamol dans cinq centres hospitaliers français: quelles sont les pratiques? *Thérapie*. 2017;72(5):579-86.
163. Dart RC, Bailey E. Does therapeutic use of acetaminophen cause acute liver failure? *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2007;27(9):1219-30.
164. Ging P, Mikulich O, O'Reilly KM. Unexpected paracetamol (acetaminophen) hepatotoxicity at standard dosage in two older patients: time to rethink 1 g four times daily? Age and ageing. 2016;45(4):566-7.
165. Stollings JL, Wheeler AP, Rice TW. Incidence and characterization of acute kidney injury after acetaminophen overdose. *Journal of critical care*. 2016;35:191-4.
166. Vitols SJ. Paracetamol hepatotoxicity at therapeutic doses. 2003;253(2):95-8.
167. Deroure B, Charpentier B, Saliba F, Dürrbach A. Néphrotoxicité de l'amphotéricine B: mise au point. *Journal de Mycologie Médicale/Journal of Medical Mycology*. 2006;16(2):82-6.

168. Deray G, Mercadal L, Bagnis C. Néphrotoxicité de l'amphotéricine B. *Néphrologie*. 2002;23(3):119-22.
169. Karimzadeh I, Farsaei S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S. Are salt loading and prolonging infusion period effective in prevention of amphotericin B-induced nephrotoxicity? *Expert opinion on drug safety*. 2012;11(6):969-83.
170. Izzedine H. Néphrotoxicité du pemetrexed. *Bulletin du Cancer*. 2015;102(2):190-7.
171. Michels J, Spano JP, Brocheriou I, Deray G, Khayat D, Izzedine H. Acute tubular necrosis and interstitial nephritis during pemetrexed therapy. *Case reports in oncology*. 2009;34(1):53-6.
172. Glezerman IG, Pietanza MC, Miller V, Seshan SV. Kidney tubular toxicity of maintenance pemetrexed therapy. *American Journal of Kidney Diseases*. 2011;58(5):817-20.
173. Motaouakkil S, Charra B, Hachimi A, Ezzouine H, Guedari H, Nejmi H, et al., editors. *Rhabdomyolyse et intoxication à la paraphénylène-diamine*. Annales francaises d'anesthesie et de reanimation; 2006: Elsevier.
174. Sampathkumar K, Yesudas S. Hair dye poisoning and the developing world. *Journal of emergencies, trauma and shock*. 2009;2(2):129.
175. Launay-Vacher V, Deray G. Prescrire les bisphosphonates IV pour la prise en charge des métastases osseuses chez le patient insuffisant rénal. *Progrès en Urologie-FMC*. 2008;18(2):F19-F23.
176. Yamasaki M, Yuasa T, Uehara S, Fujii Y, Yamamoto S, Masuda H, et al. Improvement of renal function by changing the bone-modifying agent from zoledronic acid to denosumab. *International journal of clinical oncology*. 2016;21(6):1191-5.
177. Chang J, Green L, Beitz J. Renal failure with the use of zoledronic acid. *The New England journal of medicine*. 2003;349(17):1676.
178. Perazella MA, Markowitz GS. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney international*. 2008;74(11):1385-93.
179. Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nature Reviews Nephrology*. 2010;6(8):461.
180. Caillard S, Moulin B. Néphropathie interstitielle immuno-allergique. *Réanimation*. 2003;12(4):306-12.
181. Leven C, Hudier L, Picard S, Longuet H, Lorcy N, Cam G, et al. Médicaments à l'origine d'insuffisances rénales aiguës allergiques en France en 2013. *La Presse Médicale*. 2014;43(11):e369-e76.
182. Clarkson MR, Giblin L, O'connell FP, O'Kelly P, Walshe JJ, Conlon P, et al. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004;19(11):2778-83.
183. González E, Gutiérrez E, Galeano C, Chevia C, de Sequera P, Bernis C, et al. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney international*. 2008;73(8):940-6.
184. Jung JH, Kang KP, Kim W, Park SK, Lee S. Nonsteroidal antiinflammatory drug induced acute granulomatous interstitial nephritis. *BMC research notes*. 2015;8(1):793.
185. Kistler AD. Néphrite interstitielle. 2016.

186. Ruffenach SJ, Siskind MS, Lien YJTAjom. Acute interstitial nephritis due to omeprazole. 1992;93(4):472-3.
187. Blank M-L, Parkin L, Paul C, Herbison P. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. *Kidney international*. 2014;86(4):837-44.
188. Desbuissons G, Deray G, Mercadal L. Inhibiteurs de la pompe à protons et rein. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2018;14:S115-S24.
189. Reynaud F, Giraud P, Cisterne J-M, Verdier D, Kouchakipour Z, Hermelin A, et al. Néphropathie interstitielle aiguë immuno-allergique après traitement par fluindione. À propos de sept cas. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2009;5(4):292-8.
190. Servais A, Daudon M, Knebelman B, editors. Lithiases médicamenteuses. *Annales d'urologie*; 2006: Elsevier.
191. Rao T, editor Acute renal failure syndromes in human immunodeficiency virus infection. *Seminars in nephrology*; 1998.
192. De Deyne S, De la Gastine B, Gras G, Dargère S, Verdon R, Coquerel A. Insuffisance rénale aiguë sous aciclovir chez un patient de 42 ans sans atteinte rénale préalable. *La Revue de médecine interne*. 2006;27(11):892-4.
193. Obada EN, Level G, Mathieu P, Parent X, Gilson B, Bindi P. Insuffisance rénale aiguë lors d'un traitement par aciclovir. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2010;6(2):125-7.
194. Ciroidi M, Darmon M, Azoulay E. Insuffisance rénale aiguë chez le malade d'oncohématologie. *Réanimation*. 2005;14(6):508-18.
195. Colpart P, Félix S, editors. Néphropathie cristalline secondaire au méthotrexate: une entité rarement objectivée sur biopsie rénale. *Annales de Pathologie*; 2018: Elsevier.
196. Breithaupt H, Küenzlen E. Pharmacokinetics of methotrexate and 7-hydroxymethotrexate following infusions of high-dose methotrexate. *Cancer treatment reports*. 1982;66(9):1733-41.
197. Jacobs S, Stoller R, Chabner B, Johns D. Dose-dependent metabolism of methotrexate in man and rhesus monkeys. *Cancer treatment reports*. 1977;61(4):651-6.
198. Cherin P. Myopathies aux statines. *NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie*. 2014;14(79):11-6.
199. Sénard M, Goffin P. Les «statines» en période périopératoire: un traitement «à prendre ou à laisser»? *Le Praticien en anesthésie réanimation*. 2009;13(5):344-50.
200. Laforêt P. Toxicité musculaire des traitements hypocholestérolémiants: fréquence et conduite à tenir. *La Lettre du neurologue*. 2006;10(4):134-8.
201. Tournadre AJRdR. Statines, myalgies et rhabdomyolyse. 2019.
202. Fraser TN, Avellaneda AA, Graviss EA, Musher DM. Acute kidney injury associated with trimethoprim/sulfamethoxazole. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012;67(5):1271-7.
203. Lee JSO, Owshalimpur D, Schofield C. Trimethoprim/sulfamethoxazole induced multiorgan dysfunction. *BMJ case reports*. 2012;2012:bcr2012007460.
204. Perazella MA. Crystal-induced acute renal failure. *The American journal of medicine*. 1999;106(4):459-65.

205. Fralick M, Macdonald EM, Gomes T, Antoniou T, Hollands S, Mamdani MM, et al. Co-trimoxazole and sudden death in patients receiving inhibitors of renin-angiotensin system: population based study. *Bmj*. 2014;349:g6196.
206. Coppo P, thrombotiques Cdrdm. Microangiopathies thrombotiques secondaires. *La Revue de medecine interne*. 2017;38(11):731-6.
207. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(8):589-600.
208. Joly D. Toxicité rénale des anti-angiogéniques. *e-VEGF-IMMUNO-actu*. 2010;5(3):5-6.
209. Izzedine H. Toxicité rénale des antiangiogéniques. *Correspondances en onco-urologie*. 2011;2(1):34-8.
210. Halimi J-M, Azizi M, Bobrie G, Bouché O, Deray G, des Guetz G, et al. Effets vasculaires et rénaux des médicaments anti-angiogéniques: Recommandations françaises pour la pratique (SN, SFHTA, APNET, FFCD). *Néphrologie & Thérapeutique*. 2008;4(7):602-15.
211. Halimi J-M, Azizi M, Bobrie G, Bouche O, Deray G, Lecomte T, et al. Vascular and renal effects of anti-angiogenic therapy. 2008;4(7):602-15.
212. Charmetant X, Jolivot A, Fournier T, Puthet J-C, Cassier P, Lemoine S, et al. Microangiopathie thrombotique secondaire à la gemcitabine: peut-on améliorer le dépistage et la prise en charge? *Néphrologie & Thérapeutique*. 2017;13(4):251-4.
213. Bourquin V, Guinand A, Haenni C, Giovannini M, Delouche D, Dettwiler S, et al. Syndrome hémolytique et urémique suite à un traitement de gemcitabine. *Revue médicale suisse*. 2008;154:1056.
214. Scott M, Rubin J, Moertel C, Eagan R, O'Connell M, Kovach JJ. Pharmacokinetics of mitomycin C in patients receiving the drug alone or in combination. 1983;67(9):805-10.
215. Erlichman C, Rauth AM, Battistella R, Fine SJ. Mitomycin C pharmacokinetics in patients with recurrent or metastatic colorectal carcinoma. 1987;65(3):407-11.
216. Verwey J, De Vries J, Pinedo H. Mitomycin C-induced renal toxicity, a dose-dependent side effect? *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*. 1987;23(2):195-9.
217. Markowitz GS, Bomback AS, Perazella MA. Drug-induced glomerular disease: direct cellular injury. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. 2015;10(7):1291-9.
218. Walshe J. Penicillamine neurotoxicity: an hypothesis. *ISRN neurology*. 2011;2011.
219. Walshe J. Management of penicillamine nephropathy in Wilson's disease: a new chelating agent. *The Lancet*. 1969;294(7635):1401-2.
220. Bienaimé F, Clerbaux G, Plaisier E, Mougnot B, Ronco P, Rougier J-P. d-Penicillamine-Induced ANCA-Associated Crescentic Glomerulonephritis in Wilson Disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 2007;50(5):821-5.
221. Brihaye B, Papo T. Interférons: utilisation thérapeutique. *AKOS (Traité de Médecine)*. 2009;7(1140).
222. Ault BH, Stapleton FB, Gaber L, Martin A, Roy III S, Murphy SB. Acute renal failure during therapy with recombinant human gamma interferon. *New England Journal of Medicine*. 1988;319(21):1397-400.

223. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Néphrotoxicité des antiviraux. médecine-science F, ed Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker. 2005;2005:296.
224. Horowitz R, Glicklich D, Sablay L, Wiernik P, Wadler S. Interferon-induced acute renal failure: a case report and literature review. *Medical Oncology*. 1995;12(1):55.
225. Hogan JJ, Markowitz GS, Radhakrishnan J. Drug-induced glomerular disease: immune-mediated injury. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2015;10(7):1300-10.
226. Moulin B. Néphrotoxicité-Complications rénales des médicaments. Néphrologus; 2008.
227. Conte P, Guarneri VJTO. Safety of intravenous and oral bisphosphonates and compliance with dosing regimens. 2004;9(Supplement 4):28-37.
228. Argoud MA. Les bisphosphonates et le rein: à propos d'un cas de glomérulopathie collapsante liée au traitement par pamidronate 2006.
229. D'agati V. Glomérulopathies avec « collapsus » du flocculus. Actualités néphrologiques. 2005.
230. Lo SH, Wong K-s, Arlt VM, Phillips DH, Lai C-k, Poon W-t, et al. Detection of *Herba Aristolochia Mollissemiae* in a patient with unexplained nephropathy. 2005;45(2):407-10.
231. Nortier J, Pozdzik A, Roumeguere T, Vanherweghem J-LJN, thérapeutique. Néphropathie aux acides aristolochiques («néphropathie aux herbes chinoises»). 2015;11(7):574-88.
232. Andujar P, Bensefa-Colas L, Descatha AJLRdmi. Intoxication aiguë et chronique au cadmium. 2010;31(2):107-15.
233. Fréry N, Fillol C, Garnier R, Falq G, Bidondo M-L, Guldner L, et al. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement-Étude ENNS 2006-2007. 2017;29(4):441-82.
234. Garnier R. Toxicité du plomb et de ses dérivés. EMC - Pathologie professionnelle et de l'environnement 2015;10(2).
235. Bouattar T, Madani N, Hamzaoui H, AlHamany Z, El Quessar A, Benamar L, et al. Intoxication grave à l'éthylène glycol par voie transcutanée. 2009;5(3):205-9.
236. Garnier R, Villa A, Chataigner DJAdMPedIE. Les dangers du formaldéhyde et du toluène justifient-ils une substitution systématique en milieu hospitalier et dans les laboratoires? 2011;72(3):252-5.
237. Sari-Hamidou R, Khatir LM, Bassaid I, Benmansou MJN, Thérapeutique. Épidémiologie descriptive de l'insuffisance rénale aiguë au CHU de Tlemcen. 2017;13(5):404.
238. Hanba M. Facteurs Pronostiques de l'Insuffisance Rénale Aigüe chez l'adulte à l'Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran. 2019.
239. Ait lounis A, Gueriniq M. Contribution a l'étude des principales caractéristiques épidémiologiques de l'insuffisance rénale aiguë en soins intensifs 2018.
240. Toumi S, Kammoun K, Saidi W, Hachicha E, Chaabouni Y, Hamida MB, et al. Insuffisance rénale aiguë médicamenteuse: facteurs pronostiques. 2014;10(5):356.
241. Kévin D. Part du médicament dans l'induction et complication de l'insuffisance rénale 2014.
242. Pierson-Marchandise M. Insuffisance rénale aiguë et iatrogénie médicamenteuse: étude sur la base nationale de pharmacovigilance 2018.
243. Errami M. Insuffisance rénale aiguë en réanimation. 2010

244. Ghadimia N . Insuffisance rénale médicamenteuse dans la pratique clinique quotidienne. Forum Med Suisses. 2018;18(32):628-635.
245. Robert T; Kanfer A; Hertig A. Insuffisance rénale aiguë de l'adulte : signes cliniques, enquête étiologique et indications de la biopsie rénale . ClinicalKey. 2017.
246. Radhakrishnan J, Perazella MA. Drug-induced glomerular disease: attention required! Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2015:CJN. 01010115.
247. Sun WY, Reiser IW, Chou S-YJ. Risk factors for acute renal insufficiency induced by diuretics in patients with congestive heart failure. 2006;47(5):798-808.
248. Paquette F, Bernier-Jean A, Brunette V, Ammann H, Lavergne V, Pichette V, et al. Acute kidney injury and renal recovery with the use of aminoglycosides: a large retrospective study. 2015;131(3):153-60.
249. Scott LA, Madan E, Valentovic MAJF, Toxicology A. Attenuation of cisplatin nephrotoxicity by streptozotocin-induced diabetes. 1989;12(3):530-9.
250. Izzedine H, Launay-Vacher V, Bourry E, Brocheriou I, Karie S, Deray G. Drug-induced glomerulopathies. Expert opinion on drug safety. 2006;5(1):95-106.
251. Perazella MA. Pharmacology behind Common Drug Nephrotoxicities. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2018:CJN. 00150118.

ANNEXES

ANNEXE 1 : MESURES GENERALES VISANT A PREVENIR LA NEPHROTOXICITE INDUITE PAR UN MEDICAMENT

Tableau 131: Mesures générales visant à prévenir la néphrotoxicité induite par un médicament.

Médicaments	Facteurs de risque	Stratégies de prévention
IEC, ARAII, AINS	Insuffisance rénale sous-jacente; Hypovolémie; Sujet > 60 ans; Utilisation concomitante IEC, ARA II, d'AINS, de Ciclosporine ou de Tacrolimus	Utiliser des analgésiques avec moins d'activité prostaglandine (acétaminophène, aspirine)
		Une hydratation adéquate avant l'initiation du médicament, surtout si elle est utilisée de façon chronique
		Surveiller la fonction rénale et les signes généraux après l'initiation ou l'augmentation de la dose, surtout si elle est utilisée chez les patients à risque
Aminosides	Insuffisance rénale sous-jacente, durée du traitement > 10 jours, concentrations résiduelles >2 mcg/ml, maladie hépatique concomitante, hypoalbuminémie	administration en dose unique journalière
		Limiter de la durée de traitement
		Surveiller le taux sérique et la fonction rénale deux à trois fois par semaine
Amphotéricine B	Insuffisance rénale sous-jacente, perfusion rapide, une forte dose quotidienne, durée prolongée du traitement.	Hydratation saline avant et après l'administration de la dose
		Envisager d'administrer en perfusion continue pendant 24 heures
		Utiliser la forme liposomale
Produit de contraste	Insuffisance rénale sous-jacente, âge de plus de 70 ans, diabète, insuffisance cardiaque, déplétion volémique, expositions répétées	Limiter de la durée de traitement
		Utiliser un produit iso-osmolaire et éviter les procédures multiples en 24 à 48 heures
		solution saline de 0,9% ou de bicarbonate de sodium avant et après la procédure
		Arrêt les AINS et les diurétiques au moins 24 heures avant et après la procédure
Aciclovir , Méthotrexate, Bactrim, Triamterène	Hypovolémie, insuffisance rénale sous-jacente, dose excessive, administration intraveineuse	Surveiller la fonction rénale 72 heures après la procédure
		Envisager la prescription de N-acétylcystéine avant la procédure
		Arrêt ou réduire la dose
		Assurer une hydratation adéquate
Le cisplatine	Hypovolémie La co-administration d'autres traitements néphrotoxiques: aminosides, AINS, produits de contraste iodé, zolédronate	Établir un débit d'urine élevé
		Administrer par voie orale
		Le débit urinaire devrait être de 2 - 4 l/24 h la veille et jusqu'à 2 - 3 jours après
		Ajuster les doses de cisplatine à la fonction rénale du patient
		Administrer le cisplatine lentement

ANNEXE 2 : FICHE TECHNIQUE DE RECUEIL DES DONNÉES

Fiche technique de recueil

Nom :

Prénom :

Age:

Sexe: F H

Adresse:

Wilaya:

Profession :

Niveau Socio-économique : confortable moyenne difficile très difficile

Date d'admission:

Service d'hospitalisation :

Antécédents Personnels :

Tabagisme Diabète HTA Affection Cardiaque Cancer évolutif Néphropathie préexistante

Autres :

Traitement :

Motif de consultation ou d'hospitalisation :

Début de la symptomatologie :

Date du diagnostic :

Médicaments suspects :

1 – Antibiotiques :Aminosides Rifampicine C3G Vancomycine **2- Médicamenteuses altérant les mécanismes d'autorégulation rénale :**Diurétiques AINS IEC/ARAII **3- Les anticancéreux :** Cisplatine Ifosfamide **4- Injection de produits de contraste iodés** **5- Immunosuppresseurs :** Ciclosporine Tacrolimus **6- Intoxication à la paraphénylène diamine** **7- Mélange de plantes :**Les infusions mélange thérapeutique **8- Antifongiques:** Amphotéricine B

9- Autres :**Date de la prise :****Moyen de prise du médicament :** Per os IV IM **But :** Thérapeutique Suicidaire Accidentelle **La dose ingérée :****Durée d'utilisation :****CLINIQUE :****1. Signes généraux et extrarénaux:**

- Poids : kg ; T°: C° ; Etat d'hydratation :
- PAS : mmHg ; PAD : mmhg ; FC : b/min ; FR : c/min
- Trb neurologiques : torpeur convulsion coma
- Trb digestifs : Nausées vomissements douleur abdominal
- Signes immuno-allergiques systémiques : *Peau :

*Articulations :

- Autres :

2. Signes rénaux:

- Diurèse : conservée oligo-anurie anurie
- OMI

PARA CLINIQUE :**1. Biologie :**

GB : Eosinophilie : HB : PLA :
 Urée : Créat : Rapport : Clairance :
 A. Urique : Na+ /K+ : CPK : LDH :
 TGO/TGP: Ca++: Phos: Mg++:

Labstix: Protéine :.....Sang..... Leuco..... Nitrite.....Glucose.....pH.....**Protéinurie de 24h :****ECBU :**

- Leucocytes :.....ml ou +
 - Hématies :.....ml ou +
 - Cristaux : OUI NON Type de cristaux :.....
 - Germes : OUI NON Numération :.....
- Nom :.....

Ionogramme urinaire : Na+U : K+U : Rapport Na+/K+ U :

Recherche de produit toxique dans les urines ou le sang : OUI NON

Type.....

2. Radiologie : Echographie rénale :

Rein droit :

- Taille du rein :cm
- Contour : Régulier Irrégulier
- Différenciation CM : Oui Non
- Dilatation pyélo-calicielle : Oui Non
- Kyste : Oui Non
- Calcul : Oui Non

Rein gauche :

- Taille du rein :cm
- Contour : Régulier Irrégulier
- Différenciation CM : Oui Non
- Dilatation pyélo-calicielle Oui Non
- Kyste : Oui Non
- Calcul : Oui Non

3. PBR :

.....

TRAITEMENTS :

- Hyperdiuèse alcaline Arrêt du médicament suspect
 EER Corticoïdes
 Autres:

COMPLICATIONS :

- Infection Instabilité hémodynamique Décès
 Autres :

DEVENIR

- Stabilisation Aggravation Amélioration Normalisation

TYPE DE L'ATTEINTE RENALE :

- Néphrite interstitielle aiguë Immuno-allergiques Type du médicament :
- Nécrose tubulaire aiguë : Rhabdomyolyse aiguë : Crush Sd
 Intoxication à la paraphénylène diamine
 Produits néphrotoxiques Type.....
- IRA fonctionnelle:
 - Hypovolémie vraie: Polyurie secondaire à la prise des diurétiques
 - Altération des mécanismes de régulation intra-rénale AINS IEC ARA II

RÉSUMÉ

ملخص

ABSTRACT

RÉSUMÉ

Introduction : la toxicité rénale des médicaments constitue l'aspect le plus fréquent et le plus classique de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) toxique.

Objectifs : notre travail a pour objectif de déterminer l'incidence de l'IRA toxique, et d'étudier les caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives des patients adultes présentant une IRA à l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRUC).

Matériels et méthodes : c'est une étude descriptive, prospective longitudinale, sur une période de deux ans, allant de Janvier 2017 à Décembre 2018, intéressant les patients présentant une IRA toxique hospitalisés ou vu en consultation à l'HMRUC.

Résultats : L'IRA toxique est colligée sur 104 cas parmi 636 IRA diagnostiqués, soit une incidence de 16,35%, l'âge moyen est de 60,48 ans, avec un sex-ratio de 1,21. La nécrose tubulaire aiguë est la plus fréquente (62,5%) contre l'IRA fonctionnelle (25%) et la néphrite interstitielle aiguë (6,7%). Les médicaments altérant l'autorégulation rénale sont responsables de 51% des IRA toxique ; suivi des associations de plusieurs médicaments néphrotoxiques avec 15,4% des cas ; les produits de chimiothérapie avec 11,5%; les produits de contraste dans 9,6% ; et les antibiotiques dans 5,8%. 20 % de nos patients ont récupéré un DFG > 60 ml/min à 6 mois de l'épisode d'IRA, 55,8% ont présenté une IRC de stade 3; 15,8% une IRC stade 4 et 8,4% une IRC de stade 5.

Notre étude a permis de dégager certains facteurs de mauvais pronostic d'évolution vers l'IRC: tel que l'âge avancé, l'antécédent de diabète et de cancer, une protéinurie significative et le rapport Na⁺/K⁺ urinaire supérieur à 1, facteurs liés au médicament représenté par les produits de chimiothérapie, la voie d'administration concomitante IV et entérale ainsi que le temps d'exposition prolongé au médicament, patients hypertendu sous chimiothérapie ou médicaments altérant l'autorégulation rénale et diabétique sous chimiothérapie ou AINS.

Conclusion : L'IRA toxique est une pathologie fréquente pouvant être à l'origine d'une importante morbidité. Les médicaments identifiés dans cette étude doivent être administrés avec prudence, en particulier chez les sujets à risque.

Mots clés : Insuffisance rénale aiguë toxique, incidence, médicaments, facteurs pronostiques, IRC.

ملخص

مقدمة: التسمم الكلوي بالأدوية هو الجانب الأكثر تكرارا وكلاسيكية للإصابة بالقصور الكلوي الحاد السام.

الأهداف: يهدف عملنا إلى تحديد معدل الإصابة بالقصور الكلوي الحاد السام ، ودراسة الخصائص السريرية والبيولوجية والتطورية للمرضى البالغين المصابين بالقصور الكلوي الحاد في المستشفى العسكري الجهوي بقسنطينة.

عرض أسلوب الدراسة: هذه دراسة وصفية طولية مستقبلية، على مدى عامين، من يناير 2017 إلى ديسمبر 2018 تشمل المرضى المصابين بالفشل الكلوي الحاد السام، سواء كانوا مقيمين بالمستشفى أو تم تشخيصهم أثناء المعاينة في المستشفى العسكري الجهوي الجامعي لقسنطينة.

النتائج: وجدنا 104 حالة قصور كلوي حاد سامة من بين 636 حالة من حالات القصور الكلوي الحاد التي تم تشخيصها، أي بنسبة 16.35٪؛ متوسط العمر هو 60.48 سنة، مع تناسب جنس 1.21. النخر الانبوبي الحاد هو الأكثر شيوعا (62.5 ٪) مقابل القصور الكلوي الوظيفي (25 ٪) والتهاب الكلية الخلائي الحاد (6.7 ٪). الأدوية التي تؤثر على التنظيم الذاتي الكلوي هي المسؤولة عن 51 ٪ من حالات القصور الكلوي الحاد السام، تليها توليفة من الأدوية السامة ب 15.4 ٪ من الحالات؛ منتجات العلاج الكيميائي 11.5 ٪، منتجات التباين في 9.6 ٪، والمضادات الحيوية في 5.8 ٪. 20 ٪ من مرضانا استرجعوا معدل الترشيح الكبيبي أكبر من 60 مل / دقيقة بعد 6 أشهر من الإصابة بالقصور الكلوي الحاد، 55.8 ٪ تطور لديهم المرض الى القصور الكلوي المزمن المرحلة الثالثة، 15.8 ٪ قصور كلوي مزمن مرحلة رابعة و 8.4 ٪ قصور كلوي مزمن مرحلة خامسة.

سمحت دراستنا بالكشف عن بعض العوامل ذات دلالة منذرة لتطور المرض الى القصور الكلوي المزمن، مثل التقدم في السن، التاريخ المرضي لمرض السكري و السرطان، النسبة الكبيرة للبروتين و ارتفاع العلاقة $Na^+/K^+ < 1$ في البول؛ العوامل ذات الصلة بالأدوية المتمثلة في: منتجات العلاج الكيميائي، اعطاء الدواء عبر الوريد و الشريان معا ، بالإضافة للتعرض لفترات طويلة للدواء، مرضى ارتفاع ضغط الدم الخاضعين للعلاج الكيميائي أو الدواء الذي يغير التنظيم الكلوي الذاتي، والسكري تحت العلاج الكيميائي أو مضاد الالتهابات خال من المنشطات.

الاستنتاج: القصور الكلوي الحاد السام هو مرض شائع يمكن أن يكون السبب في الكثير من الحالات المرضية المتعددة. لذلك يجب أن تعطى الأدوية المحددة في هذه الدراسة بحذر، وخاصة للأفراد المعرضين للخطر.

الكلمات المفتاحية: الفشل الكلوي الحاد السام، حدوث، أدوية، عوامل الخطر، القصور الكلوي المزمن

ABSTRACT

Introduction: Renal drug toxicity is the most frequently and classic aspect of toxic acute kidney injury (toxic AKI).

Objectives: Our work aims to determine the incidence of toxic AKI, and to study the clinical, biological and evolutionary characteristics of adult patients with AKI at Regional Military Hospital of Constantine (HMRUC).

Materials and methods: this is a descriptive, prospective longitudinal study, over a period of two years, from January 2017 to December 2018, interesting patients with toxic AKI hospitalized or seen in consultation at HMRUC

Results: 104 toxic AKI was collected in among 636 AKI diagnosed, an incidence of 16.35%; the mean age is 60.48 years, with a sex ratio of 1.21. Acute tubular necrosis is the most common (61.5%) versus functional AKI (25%) and acute interstitial nephritis (6.7%). Drugs altering renal autoregulation are responsible for 51% of toxic AKI; followed by combinations of several nephrotoxic drugs in 15.4% of cases; chemotherapy products in 11.5%; contrast products in 9.6%; and antibiotics in 5.8%. 20% of our patients recovered a GFR > 60 ml / min at 6 months of the AKI episode, 55.8% presented a CKD stage 3; 15.8% CKD stage 4 and 8.4% CKD stage 5.

Our study identified some factors of poor prognostic for progression to CKD, such as advanced age, history of diabetes and cancer, significant proteinuria, and Na⁺/K⁺ urinary ratio upper at 1; drug-related factors represented by chemotherapy products, concomitant IV and enteral route of administration as well as prolonged exposure to the drug, hypertensive patients under chemotherapy or Drugs altering renal autoregulation, and diabetic under chemotherapy or NSAID.

Conclusion: Toxic AKI is a frequent pathology that can be the origin of significant morbidity. The drugs identified in this study should be administered with caution, especially in at-risk individuals.

Key words: Toxic Acute kidney injury, incidence, drugs, prognostic factors, CKD

RÉSUMÉ

Introduction : la toxicité rénale des médicaments constitue l'aspect le plus fréquent et le plus classique de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) toxique.

Objectifs : notre travail a pour objectif de déterminer l'incidence de l'IRA toxique, et d'étudier les caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives des patients adultes présentant une IRA à l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRUC).

Matériels et méthodes : c'est une étude descriptive, prospective longitudinale, sur une période de deux ans, allant de Janvier 2017 à Décembre 2018, intéressant les patients présentant une IRA toxique hospitalisés ou vu en consultation à l'HMRUC.

Résultats : L'IRA toxique est colligée sur 104 cas parmi 636 IRA diagnostiqués, soit une incidence de 16,35%, l'âge moyen est de 60,48 ans, avec un sex-ratio de 1,21. La nécrose tubulaire aiguë est la plus fréquente (62,5%) contre l'IRA fonctionnelle (25%) et la néphrite interstitielle aiguë (6,7%). Les médicaments altérant l'autorégulation rénale sont responsables de 51% des IRA toxique ; suivi des associations de plusieurs médicaments néphrotoxiques avec 15,4% des cas ; les produits de chimiothérapie avec 11,5%; les produits de contraste dans 9,6% ; et les antibiotiques dans 5,8%. 20 % de nos patients ont récupéré un DFG > 60 ml/min à 6 mois de l'épisode d'IRA, 55,8% ont présenté une IRC de stade 3; 15,8% une IRC stade 4 et 8,4% une IRC de stade 5.

Notre étude a permis de dégager certains facteurs de mauvais pronostic d'évolution vers l'IRC: tel que l'âge avancé, l'antécédent de diabète et de cancer, une protéinurie significative et le rapport Na⁺/K⁺ urinaire supérieur à 1, facteurs liés au médicament représenté par les produits de chimiothérapie, la voie d'administration concomitante IV et entérale ainsi que le temps d'exposition prolongé au médicament, patients hypertendu sous chimiothérapie ou médicaments altérant l'autorégulation rénale et diabétique sous chimiothérapie ou AINS.

Conclusion : L'IRA toxique est une pathologie fréquente pouvant être à l'origine d'une importante morbidité. Les médicaments identifiés dans cette étude doivent être administrés avec prudence, en particulier chez les sujets à risque.

Mots clés : Insuffisance rénale aiguë toxique, incidence, médicaments, facteurs pronostiques, IRC.

ABSTRACT

Introduction: Renal drug toxicity is the most frequently and classic aspect of toxic acute kidney injury (toxic AKI).

Objectives: Our work aims to determine the incidence of toxic AKI, and to study the clinical, biological and evolutionary characteristics of adult patients with AKI at Regional Military Hospital of Constantine (HMRUC).

Materials and methods: this is a descriptive, prospective longitudinal study, over a period of two years, from January 2017 to December 2018, interesting patients with toxic AKI hospitalized or seen in consultation at HMRUC

Results: 104 toxic AKI was collected in among 636 AKI diagnosed, an incidence of 16.35%; the mean age is 60.48 years, with a sex ratio of 1.21. Acute tubular necrosis is the most common (61.5%) versus functional AKI (25%) and acute interstitial nephritis (6.7%). Drugs altering renal autoregulation are responsible for 51% of toxic AKI; followed by combinations of several nephrotoxic drugs in 15.4% of cases; chemotherapy products in 11.5%; contrast products in 9.6%; and antibiotics in 5.8%. 20% of our patients recovered a GFR > 60 ml / min at 6 months of the AKI episode, 55.8% presented a CKD stage 3; 15.8% CKD stage 4 and 8.4% CKD stage 5.

Our study identified some factors of poor prognostic for progression to CKD, such as advanced age, history of diabetes and cancer, significant proteinuria, and Na⁺/K⁺ urinary ratio upper at 1; drug-related factors represented by chemotherapy products, concomitant IV and enteral route of administration as well as prolonged exposure to the drug, hypertensive patients under chemotherapy or Drugs altering renal autoregulation, and diabetic under chemotherapy or NSAID.

Conclusion: Toxic AKI is a frequent pathology that can be the origin of significant morbidity. The drugs identified in this study should be administered with caution, especially in at-risk individuals.

Key words: Toxic Acute kidney injury, incidence, drugs, prognostic factors, CKD.

Auteur : Dr BOUSAKHRIA Mahmoud, service de néphrologie, HMRUC, Ali Mendjli. Faculté de médecine de Constantine. E-mail: Bousakhriam@yahoo.com

Directeur de Thèse : Pr ATIK Ahsène, Chef de service de néphrologie, CHU et Faculté de médecine d'Annaba. E-mail: nephroanab@yahoo.fr