

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

جامعة أمحمد بوقرة بومرداس

UNIVERSITE M'HAMED BOUGARA-BOUMERDES



Faculté des sciences

Département de biologie

Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de
MASTER

Domaine : Science de la Nature et de la Vie

Filière : Biotechnologie

Spécialité : Biotechnologie et Pathologie Moléculaire

Thème

Insuffisance rénale d'origine médicamenteuse

Présentée par :

M^{elle} SEBAA Amel et M^{elle} BENBRAHIM Khouloud

Soutenu le : 17/10/202

Devant le jury composé de :

- | | | |
|---------------------|------------------|---------------|
| ▪ Mr BENMOULOU | MAA (FS/UMBB) | Présidente |
| ▪ Mme AIT-KAKI | MCB (FS/UMBB) | Examineur |
| ▪ Mme MAZARI Nawel | MCA (CHU/Parnet) | Promotrice |
| ▪ Mme HAROUZ Habiba | MCB (FS/UMBB) | Co-promotrice |

Année universitaire
2020-2021



Nos remerciements vont

Avant tout nous tenons à remercier celui qui nous a créés, protégé, aidé et celui qui m'a donné la patience et le courage pour pouvoir accomplir entre autre mon mémoire dans les meilleures conditions en disant « **Dieu Merci** ».

Ce mémoire n'aurait jamais été entrepris ni achevé sans la patiente assistance, les savants conseils et orientations, les méticuleux contrôles et suivis, que nous à prodigué notre promotrice **Pr MAZARI Nawel**, MCA de néphrologie de parnet. qui a accepté de nous encadrer. Nous lui témoignons ici, notre gratitude et reconnaissance.

A Mme. HAROUZ Habiba, Maitre de Conférences A. au département de biologie de l'Université M'Hamed Bougara, d'avoir accepté de codiriger. Qu'elle trouve ici l'expression de notre profonde gratitude.

Nos tiens également à remercier :

A monsieur **BENMOULOU ABDELOUAFI**, pour l'honneur qu'elle nous fait de présider le jury et d'évaluer ce travail.

A Mme **AIT-KAKI**, pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Nos remerciements les professeurs du département de biologie de l'Université M'Hamed Bougara, qui nous ont fourni les outils nécessaires à la réussite de nos études universitaires. Et surtout Monsieur **MASOUDAN** chef de département de biologie et chef de spécialité BPM de nous avoir accepté dans cette spécialité.



Dédicace

Je dédie ce travail en signe respect et d'amour
à mes très chers parents qui ont

Partagés mes joies et mes peins, qu'ont été
toujours à mes côtés, et qui ont fait de moi ce

que je suis aujourd'hui Que Dieu les garde toujours en bonne santé

A mes très chères sœurs, Aïcha, Halima et Amira avec sa fille Léa norssan,
pour leur appui et leurs encouragements permanents, et leur soutien moral

A mes chers frères, Nouro, Mohamed et Fouzi, Pour leur appui et leurs
encouragements,

A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire,
A tout mes ami(e)s sans exception qu'ils soient proche ou loin. En témoignage de

l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments
que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous
souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A tous les profs et la promo de Biotechnologie
et pathologie moléculaire 2021.

Khouloud

Dédicace

Rien n'est aussi beau à offrir que le fruit d'un labeur
qu'on dédie du fond du
cœur à ceux qu'on aime et qu'on remercie en exprimant la gratitude et la
reconnaissance durant toute notre existence.

A la lumière de ma vie ; mes très chers parents

A celle qui m'a donné la vie , le symbole de tendresse , ma mère , la plus chère

La source de tous mes espoirs pour son sacrifice, son aide, ses conseils et sa patience

A mon père la base de toute ma carrière, le plus cher qui existe sur terre, école de mon enfance,
qui a été mon ombre durant toutes les années des études.

Que Dieu les garde et les protège.

A mes très chers frères et sœurs pour leur soutien moral et leur sacrifice

A ma amie et mon binôme KHOUILOUD et toute sa famille.

A mes chères amies avec qui j'ai partagé mes meilleurs souvenirs

NAIMA, KARIMA, NADJET, CHERIFA.

A toutes les personnes que je les ai connus pendant les années d'études.

A tout le groupe Biotechnologie et pathologie moléculaire promo 2020/2021 et
tous les enseignants.

A tous que j'aime et qui m'aime

Amel

SOMMAIRE

Dédicace

Remerciement

Introduction	2
--------------------	---

Chapitre I : Rein et atteintes médicamenteuses

1	Physiologie rénale	4
1.1	Anatomie	4
1.2	Les néphrons.....	5
1.2.1	Le glomérule	6
1.2.2	Les tubules rénaux.....	6
1.2.3	Le canal collecteur.....	6
2	Fonction des reins.....	7
2.1	Fonction endocrine.....	7
2.2	Fonction d'Elimination des déchets	7
2.3	Maintien de la constante du milieu intérieur	8
2.4	Fonction exocrine.....	8

Chapitre II : les différentes atteintes rénales

1	Insuffisance rénale aigue	10
1.1	Classification.....	10
2	Insuffisance rénale chronique (IRC)	11
2.1	Classification.....	11
2.1.1	Néphropathies interstitielles chroniques:	11
2.1.2	Néphropathies vasculaires:.....	11
2.1.3	Néphropathies glomérulaires:	11
3	Evaluation de la fonction rénale:.....	12

Chapitre III : Les particularités de l'atteinte rénale provoquée par les médicaments.

1	Mécanisme d'action toxique des médicaments néphrotoxiques.....	14
1.1	Différents mécanismes d'action du médicament peuvent être cause d'atteinte rénale	14
1.2	Principaux médicaments néphrotoxiques et mécanismes des effets indésirables	14
1.2.1	Mécanismes des effets indésirables rénaux des médicaments	15

1.2.2 Les principaux médicaments néphrotoxiques	16
1.2.2.1 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS):	16
1.2.2.1.1 Mécanisme d'action des AINS:.....	16
1.2.2.1.2 Mécanisme d'action néphrotoxique des AINS:.....	16
1.2.2.2 Les antibiotiques: (exemple des aminosides).....	17
1.2.2.3 Les immunosuppresseurs :(exemple de ciclosporine).....	17
1.2.2.4 Les diurétiques:	18
1.2.2.4.1 Mécanisme d'action néphrotoxique des diurétiques	18
1.2.2.5 Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC):	18
1.2.2.5.1 Mécanisme d'action néphrotoxique des IEC:	19
1.2.2.5.2 Aspects cliniques et évolution de la néphrotoxicité des IEC:	19
1.2.2.6 Les Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARA II).....	19
1.2.2.6.1 Mécanisme d'action néphrotoxique des ARA II.....	19
1.2.2.7 Les produits de contrastes iodés (PCI):.....	20
2 La pharmacocinétique et insuffisance rénale	21
2.1 Absorption.....	21
2.2 Distribution.....	21
2.3 Métabolisme	22
2.4 Elimination	22
3 Facteurs de risque de la néphrotoxicité médicamenteuse	22

Chapitre IV : physiopathologie de la Néphropathies interstitielles aiguës et chronique

1 Néphropathies tubulo-interstitielles aiguës médicamenteuses et toxiques.	25
1.1 Tubulopathies par toxicité directe	25
1.2 Tubulopathies immunoallergiques	26
1.3 Néphropathie par précipitation intratubulaire de médicaments	27
2 Néphropathies tubulo-interstitielles chronique de causes médicamenteuses et toxiques	
Médicaments	27

Chapitre V: Diagnostic et Mesures préventives générales

1 Diagnostic.....	30
-------------------	----

1.1 Les tests urinaires	30
1.1.1 Les tests urinaires de routine	30
1.1.2 Microalbuminurie.....	30
1.1.3 Autres tests urinaires	30
1.2 Les Tests sanguins.....	31
1.2.1 Créatinine et Urée.....	31
1.2.2 Hémoglobine	31
1.2.3 Autres tests sanguins	31
1.3 les examens radiologiques.....	31
1.3.1 Echographie des reins.....	31
1.3.2 Abdomen sans préparation	32
1.3.3 Urographie Intra-Veineuse (UIV)	32
1.3.4 La cystographie rétrograde (CGR)	32
1.3.5 Autres examens radiologiques.....	32
1.4 Autres explorations spéciales	32
1.4.1 La ponction de la biopsie rénale (PBR).....	33
2 Mesures préventives générales.....	33
2.1 Prévention:	33
2.1.1 Mesures préventives générales:.....	33
2.2 Traitement:	34
2.3 Transplantation.....	34
2.4 Dialyse.....	35

CHAPITRE VI : Matériel et méthode

1. Lieu de stage.....	38
2. La population étudiée.....	38
3. Le recueillement des données.....	38
4. Le traitement et l'analyse des données.....	38
5. Techniques de dosages des différents paramètres biologiques.	39
5.1. La numérotation de formule sanguine (Hémogramme)	39
5.2. Préparation des réactifs.	40

5.3. Exploration de la fonction rénale sur le sérum.	39
A. Dosage de l'urée.	39
B. Dosage de la créatinine.....	39
5.4. Bilan phosphocalcique.	41
A. Dosage de calcium.....	41
5.5. Ionogramme sanguine.....	41
A. Dosage de sodium.	42
B. Dosage de potassium.	42

CHAPITRE VI : Résultats et discussion.

I. Caractéristiques démographiques.....	44
I.1. En fonction de l'âge.....	45
I.2. En fonction de sexe.....	46
II. Caractéristiques cliniques à l'admission.....	47
II.1. L'hypertension artérielle.....	47
II.2. Diabète.....	47
II.3. Les maladies inflammatoires.....	47
III. Caractéristiques biologiques à l'admission.....	48
III.1. La clairance de la créatinine.....	48
III.2. L'urée.....	48
III.3. La créatinine.....	48
III.4. Bilan de la crase sanguine.....	48
III.5. L'éosinophilie.....	49
III.6. Hémoglobines.....	49
IV. Les corrélations.....	49
IV.1. Corrélation entre le sexe des patients-la durée de traitement par les AINS.....	50
IV.2. Corrélation entre l'HTA- l'âge des patients.....	51
IV.3. Corrélation entre la durée de traitement par les AINS- la créatinine.....	52
IV.4. Corrélation entre la durée de traitement par les AINS- l'éosinophilie.....	53
IV.5. Corrélation entre la durée de traitement par les AINS- le DFG.....	53
IV.6. Corrélation entre l'éosinophilie- DFG.....	54

Discussion.....	55
Conclusion et perspectives.....	58
Références bibliographiques	
Annexes	
Résumé	

Listes des figures

N° Des Figure	Intitulé de figures	Page
Figure 01 :	Position des Reins in situ (Florian, 2011).....	4
Figure 02 :	Structure du rein (Institut National Du Cancer, 2016)	5
Figure 03 :	Les composants fonctionnels d'un néphron (Chopra et <i>al.</i> , 2013).....	5
Figure 04:	Etiologies de l'insuffisance rénale aiguë (Belén & Patrick, 2008).....	10
Figure 05:	répartition selon le sexe	45
Figure 06 :	Déférents maladies dans le traitement qui touchent les reins avec la néphrotoxicité.....	41
Figure 07 :	Corrélation la durée de traitements par les AINS – le sexe de patients.....	49
Figure 08:	la corrélation entre l'âge des patients et leurs HTA.....	50
Figure 09:	Corrélation la durée de traitements par les AINS - la créatinine.	51
Figure 10 :	Corrélation la durée de traitements par les AINS - l'éosinophilie.....	52
Figure11:	Corrélation durée de traitements par les AINS - la DFG.....	52
Figure12:	corrélation entre l'éosinophilie des patients et leurs DFG.	53

Liste des tableaux

Tableau	Titre de tableau	Page
Tableau n°1 :	Mécanismes des effets indésirables rénaux des médicaments.....	16
Tableau n°2 :	Répartition selon l'âge	44
Tableau n° 3 :	Répartition des patients selon les antécédents.	47

Abréviations

10⁶ uL :	millions par millimètre³
5-ASA :	Acide 5-Amino Salicylique
AH :	AnSe de Henlé
AINS :	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AMPc :	Adénosine Monophosphate Cyclique
ARAI :	Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II
ASLO :	Anti-Strepto-Lysine O
bpm :	Battement Par Minute
CGR :	CystoGraphie Rétrograde
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
CIS :	Cisplatine
COX2 :	Cyclooxygénase 2
CRP :	Protéine C Réactive
DFG :	Débit de Filtration Glomérulaire
DP :	Dialyse Péritonéale
DPA :	Dialyse Péritonéale Automatisée
DPCA :	Dialyse Péritonéale Continue Ambulatoire
EHPAD :	Etablissements d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
g/l :	Gramme par Litre
HTA :	HyperTension Artérielle
IDR :	Inhibiteur Direct de la Rénine
IEC :	Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'angiotensine
IL2 :	InterLeukine 2
IRA :	Insuffisance Rénale Aigue
IRC :	Insuffisance Rénale Chronique
MDRD:	Modification of Diet in Renal Disease
mg :	Milligramme
mg/dl :	Milligramme per DécilLitre
mg/kg/j :	Milligramme par Kilogramme par Jours
mg/l :	Milligramme par Litre
mm³ :	Millimètre cube
mmHg :	Millimètre de mercure

mmol/l :	Millimol par Litre
MRC :	Maladie Rénale Chronique
NCI :	Néphropathies tubulo-Interstitielles Chronique
NTx :	Néphrotoxicité Médicamenteuse
PBR :	Ponction de la Biopsie Rénale
PCI :	Produits de Contrastes Iodés
PG :	Prostaglandine
PGE2 :	Prostaglandine E2.
PGI2:	Prostaglandine I2
PTH:	Hormone Parathyroïdienne
SPSS:	Statistical Package for the Sosial Sciences
TCD :	Tube Contourné Distal
TCP :	Tube Contourné Proximal
TDF :	Ténofovir Disoproxil
TFV :	Ténofovir
UCGM :	UretroCystoGraphie per-Mictionnelle
UDM :	Unité de Dialyse Médicalisée
UIV :	Urographie Intra-Veineuse
VIH :	Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

Introduction

La néphrotoxicité peut être le témoin d'une intoxication aigue ou chronique, phénomène dose-dépendant ou indépendant (processus immunoallergique) qui peut atteindre tous les compartiments fonctionnels du rein (**Akcan-Arikan *et al.*, 2007**). Comme, elle peut être de types non médicamenteux, par ingestion accidentelle ou volontaire, ou par contact avec des produits chimiques, des toxines environnementales ou des drogues et des animaux. Dans tous les cas, les facteurs de risque sont liés soit au malade ou aux traitements associés (**Bacchetta *et al.*, 2009**)

L'administration d'un médicament néphrotoxique est un facteur efficace de l'apparition de lésion rénale au fur et à mesure, des règles simples ont été prise en charge pour la prévention comme la préservation de la perfusion rénale, le respect des règles de prescription et le choix d'une classe médicamenteuse la moins délétère possible (**Pallot *et al.*, 2003**).

Notre travail étant axé essentiellement sur « L'insuffisance rénale d'origine médicamenteuse étude épidémiologique et biologique». Nous avons abordé ce thème en utilisant des dossiers des patients, dans une population Algérienne.

Dans cette partie de notre projet de fin de cycle, notre objectif a été de confirmer la présence d'une néphrotoxicité médicamenteuse chez les insuffisants rénaux et de mettre l'accent sur les mesures de prévention de la néphrotoxicité des médicaments qui consistent dans la détermination des populations à risque, la prise en compte ou l'élimination des facteurs favorisants. Ensuite, il nous a paru utile d'évaluer les paramètres biochimiques et hématologiques, et de faire le lien de causalité entre un médicament et l'atteinte rénale et la connaissance du médicament ainsi que son mécanisme lésionnel.

Ainsi, dans cette étude, nous avons commencé par une revue de la littérature à travers une première partie comportant des données bibliographiques dont lequel nous avons présenté un rappel sur l'anatomie, la physiologie du rein et les différentes fonctions des reins. Par la suite, dans le deuxième chapitre, nous mettons en valeur les différentes atteintes rénales. et dans le troisième chapitre nous avons détaillé les particularités des atteintes rénales provoquées par les médicaments, où on a mentionné les différents mécanismes d'action toxique et la pharmacocinétique des médicaments néphrotoxique. Ensuite, dans la quatrième chapitre on a abordé la physiopathologie des néphropathies interstitielles aigues et chroniques, le diagnostic, les mesures préventives générales et enfin les moyens de traitement.

Cependant, la partie expérimentale, qui est constituée de: Matériel et méthode utilisé lors du travail expérimental, l'ensemble des résultats obtenus et la discussion.

Enfin, ce travail s'achève par une conclusion générale et des perspectives.

CHAPITRE I :
REIN ET ATTEINTES
MEDICAMENTEUSES

CHAPITRE I : REIN ET ATTEINTES MEDICAMENTES

Les reins sont l'organe qui élimine les déchets du sang et aide à maintenir la pression artérielle et l'équilibre acido-basique. C'est pourquoi tout changement dans sa fonction aura un impact significatif sur la santé. Cependant, du fait de sa structure anatomique et de son rôle dans l'épuration des déchets, il est également très sensible à la présence de substances toxiques dans le sang, notamment de médicaments ou de leurs métabolites. (Lucie, 2019).

1 Physiologie rénale :

1.1 Anatomie :

Les reins sont deux organes symétriques, en forme de haricot, pesant environ 140 gramme, 12 cm de long, 6 cm de large et 3 cm d'épaisseur chez l'homme (Alain & Théron, 2009). Ils sont situés derrière le péritoine et sont reliés à la paroi arrière de l'abdomen par des tissus adipeux et fibreux (Brooker, 2001). Ils appartiennent l'appareil urinaire (figure01), de même que les uretères, la vessie et l'urètre. La face interne concave du rein, nommée région du hile, est le point de départ des uretères, qui drainent l'urine formée jusqu'à la vessie. Enfin, l'urètre relie la vessie à l'extérieur, où l'urine est rejetée par le processus de miction (Gougoux, 2009; Ganong *et al.*, 2012; Kamina, 2014).

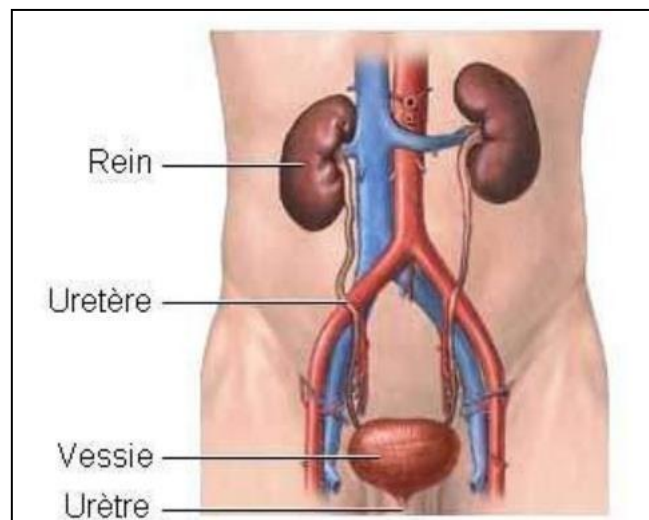


Figure 01 : Position des Reins in situ (Florian, 2011).

Extérieurement, le rein est recouvert de 3 couches tissulaires. La capsule est l'enveloppe fibreuse externe qui protège les reins. À l'intérieur, le parenchyme rénal est composé de nombreux lobes rénaux juxtaposés. Ces lobes ont deux zones : la couche la plus externe est le cortex rénal, et la partie interne, ou moelle, correspond à la pyramide rénale (Kamina, 2014).

CHAPITRE I : REIN ET ATTEINTES MEDICAMENTES

L'urine formée dans les lobes rénaux s'écoule dans la structure membraneuse en forme d'entonnoir : les calices, puis converge vers le bassin rénal où part l'uretère (Gougoux, 2009).

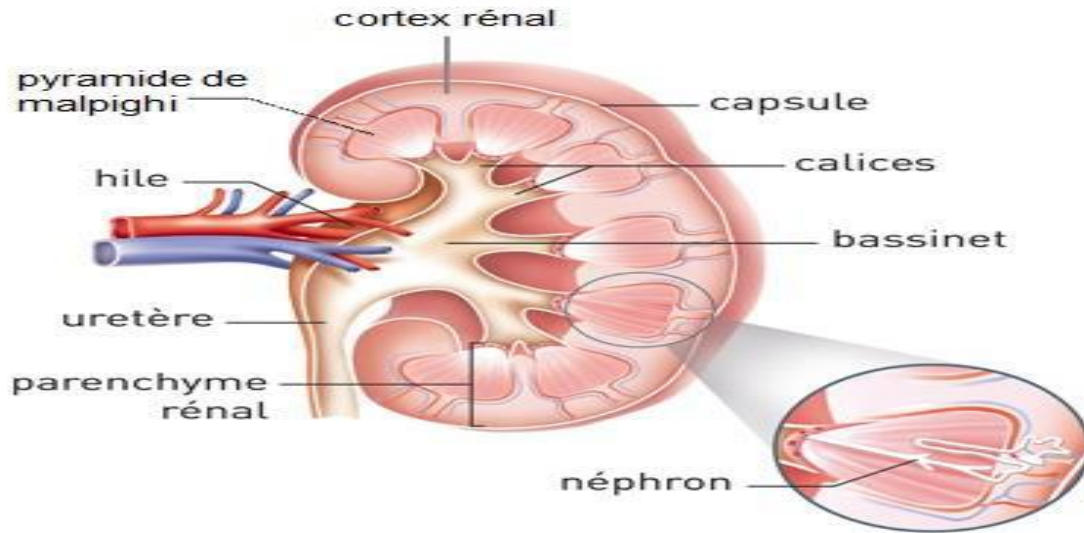


Figure 02 : Structure du rein (Institut National Du Cancer, 2016)

1.2 Les néphrons :

Les néphrons son unité anatomique et fonctionnelle du rein qui forme l'urine. Ils sont des structures allongées, qui remplissent les principales fonctions du rein. On en dénombre plus d'un million par rein (Kamina, 2014). Chaque néphron est composé d'un glomérule et d'un tubule (Francisco, 2000).

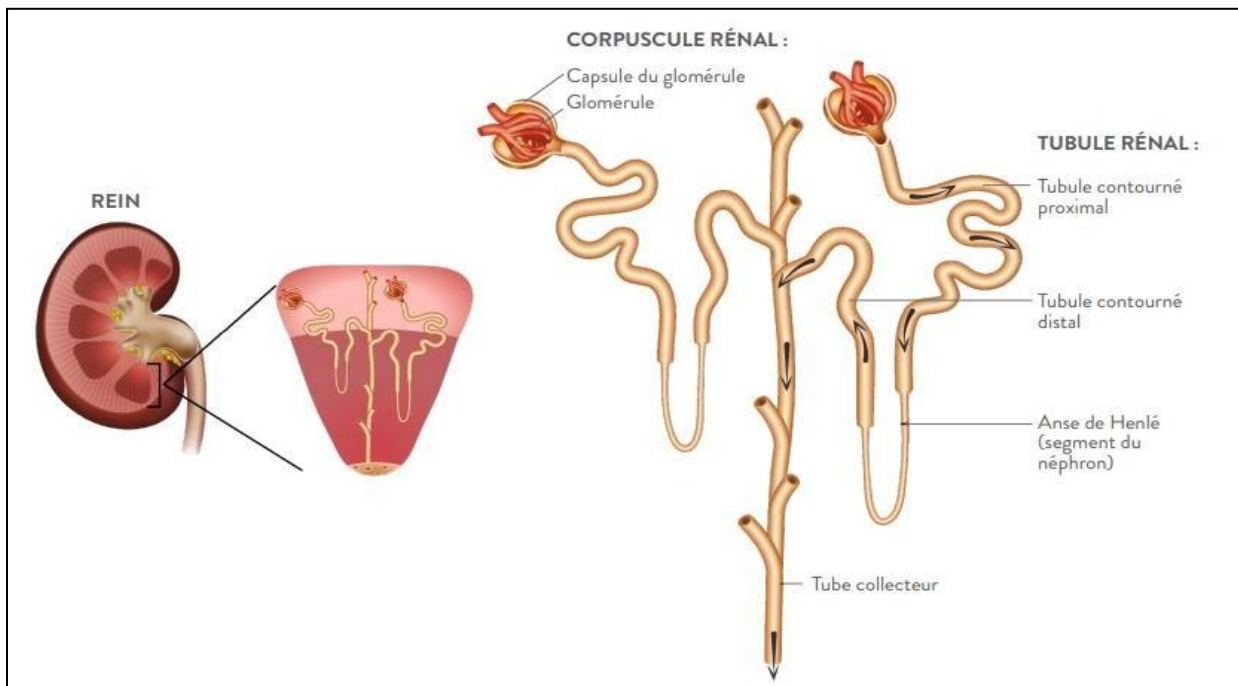


Figure 03 : Les composants fonctionnels d'un néphron (Chopra et al., 2013).

CHAPITRE I : REIN ET ATTEINTES MEDICAMENTES

1.2.1 Le glomérule :

Un corpuscule rénal se compose du glomérule (un réseau capillaire) et de la capsule (de Bowman) du glomérule, cupule épithéliale à double paroi qui entoure les capillaires glomérulaires. Cette configuration crée une membrane de filtration fine et poreuse, ce qui permet le passage de l'eau et de petits solutés, mais empêche la filtration de la plupart des protéines plasmatiques, cellules sanguines et plaquettes. Le liquide filtré passe dans le tubule rénal (Chopra *et al.*, 2013).

1.2.2 Les tubules rénaux :

Le néphron est composé de 3 principales sortes de tubules (Ganong *et al.*, 2012; Gougoux, 2009; Kamina, 2014):

Tube contourné proximal (TCP) : De l'urine primaire a été trouvée dans la lumière de ce tubule. En raison de l'existence du système de transport, de nombreux composés sont absorbés à ce niveau.

L'anse de Henlé (AH) : C'est la partie la plus fine du néphron, en forme d'épingle à cheveux, plus ou moins profondément enfoncée dans la moelle.

Le tube contourné distal (TCD) : C'est la dernière partie du néphron. A ce niveau, le tube distal est proche du glomérule et présente une structure modifiée : une macula dense. Ce groupe constitue le dispositif para-glomérulaire, qui permet l'échange entre ces deux structures (Fawcett & Ronald, 2002).

1.2.3 Le canal collecteur :

Les différents néphrons finissent par s'écouler dans le canal collecteur, guidant l'urine formée vers la papille rénale (l'extrémité du cône rénal) (Gougoux, 2009). Le tube est tapissé de cellules épithéliales P, qui jouent un rôle dans la réabsorption du sodium et de l'eau, et permettent aux cellules I de participer à la sécrétion d'acide et au transport des ions HCO_3^- (Ganong *et al.*, 2012).

CHAPITRE I : REIN ET ATTEINTES MEDICAMENTES

2 Fonction des reins :

On distingue 4 fonctions principales des reins :

2.1 Fonction endocrine :

De nombreuses substances biologiquement actives sont synthétisées dans le rein et jouent le rôle du système endocrinien ou du contrôle paracrine de la fonction de transport, de l'activité métabolique ou de la croissance des cellules rénales (**Gunning et al., 1995**).

Les trois hormones sont principalement produites par les reins :

- ↪ **La rénine** par l'appareil juxta-glomérulaire ;
- ↪ **L'érythropoïétine**, produite par les cellules péri-tubulaires sous l'effet de l'hypoxie ;
- ↪ Les cellules tubulaires proximales assurent l'hydroxylation de la vitamine D inactive (25 OH vitamine D₃) en 1-25 OH **vitamine D₃** forme active grâce à la 1-alpha hydroxylase. (**Ader et al., 2003**).

Autres hormones produites par le rein :

- L'endothéline, produite par les cellules endothéliales, les cellules mésangiales et les cellules tubulaires rénales en réponse à de nombreux facteurs physiques (pression mécanique, hypoxie) ou hormonaux (angiotensine II, épinephrine, etc.) (**Lotersztajn, 1993**).
- Kinine et kallibréine rénal sont exprimées par les mêmes cellules du tube distal. La synthèse de kallibréine est stimulée par l'angiotensine II, l'aldostérone et les prostaglandines (**Schnermann & Briggs, 1992**).
- Prostaglandines (PG) : L'acide arachidonique produit par le foie à partir d'acide linoléique puis incorporé dans les phospholipides membranaires est libéré lors de l'activation de la phospholipase A₂. La disponibilité de ce substrat est le facteur limitant essentiel de la production des prostaglandines, en présence de cyclooxygénase (**Breyer & Badr, 1995**).
- Nucléotides extracellulaires : L'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) formé dans les cellules tubulaires proximales stimulées par la PTH (**Breyer & Badr, 1995**).
- Facteurs de croissance : une variété de facteurs de croissance produits dans le rein (**Daniel, 1992**).

2.2 Fonction d'Élimination des déchets :

Le rein est le principal organe d'excrétion du corps humain. Il est responsable de l'élimination des déchets provenant de sources métaboliques. Le déchet le plus important dans le métabolisme

CHAPITRE I : REIN ET ATTEINTES MEDICAMENTES

des protéines est l'urée. Le corps libère environ 450 mmol d'urée chaque jour. La créatinine, le phosphate et le sulfate sont d'autres métabolismes les déchets qui doivent être excrétés, l'acide urique. , Les déchets métaboliques puriques sont également excrétés dans l'urine, et le rein est le principal mécanisme d'excrétion des métabolites du médicament (**Suzanne, 2001**).

2.3. Maintien de la constante du milieu intérieur :

Le rein constitue un organe clé dans le maintien de la stabilité du milieu intérieur en assurant la filtration, la réabsorption et l'élimination sélective et adaptée de l'eau, des électrolytes et divers composés notamment protéiques issus du métabolisme cellulaire. Les reins en maintiennent le volume et la composition constante en éliminant exactement la quantité d'eau et d'électrolytes introduites dans l'organisme .autrement dit les reins maintiennent un bilan nul d'eau et de substances dissoutes : entrées et sorties sont en équilibre (**Guénard et al., 2001**).

2.3 Fonction exocrine :

Production d'urine : l'urine est un liquide jaune ambré, d'odeur spéciale, de réaction en général acide, de densité de 1,02.fabriqué par le rein (**Drissen, 1985**).

CHAPITRE II :
LES DIFFERENTES ATTEINTES
RENALES

CHAPITRE II : LES DIFFERENTES ATTEINTES RENALES

L'insuffisance rénale est la réduction ou l'incapacité des reins à filtrer et à éliminer les déchets du sang et à contrôler l'équilibre de l'eau et des minéraux dans le corps. L'insuffisance rénale se caractérise par une diminution de la fonction et du nombre de néphrons. Le terme d'insuffisance rénale signifie la destruction de l'ensemble des deux reins et notamment de l'appareil de filtration. La perte congénitale des reins ou l'ablation chirurgicale n'entraînera pas d'insuffisance rénale importante, mais le rein restant grossira et fera une partie du travail du rein manquant.

L'insuffisance rénale est évaluée par une fonction de filtration réduite. L'insuffisance rénale terminale annonce la nécessité d'un traitement ou d'une greffe de rein artificiel (**Chopin, 1995**).

L'insuffisance rénale survient lorsque les reins sont endommagés et que le sang ne peut pas filtrer correctement. Si le dysfonctionnement est temporaire et réversible, la maladie est appelée maladie aiguë (IRA), et si les dommages sont irréversibles, la maladie est appelée maladie chronique (IRC), sans possibilité de guérison. Elle se solde par la mort du patient si aucun traitement n'est appliqué.

1 Insuffisance rénale aiguë :

C'est la baisse brutale et importante du débit de filtration glomérulaire (DFG) (**Sébastien Rubin, 2019**), entraînant une incapacité des reins à éliminer les produits de dégradation du métabolisme azoté (créatinine, urée, acide urique...) et à contrôler l'équilibre acidobasique, hydroélectrolytique, hormonal, voir osmotique.. (**Valette & Terzi, 2010; Marie, 2014**).

1.1 Classification :

La pathologie de l'insuffisance rénale aiguë est divisée en trois catégories, basées sur le modèle « anatomique-fonctionnel » de l'étiologie de l'insuffisance rénale aiguë : rénale, pré-rénale (fonctionnelle) et post-rénale (figure 4).

CHAPITRE II : LES DIFFERENTES ATTEINTES RENALES

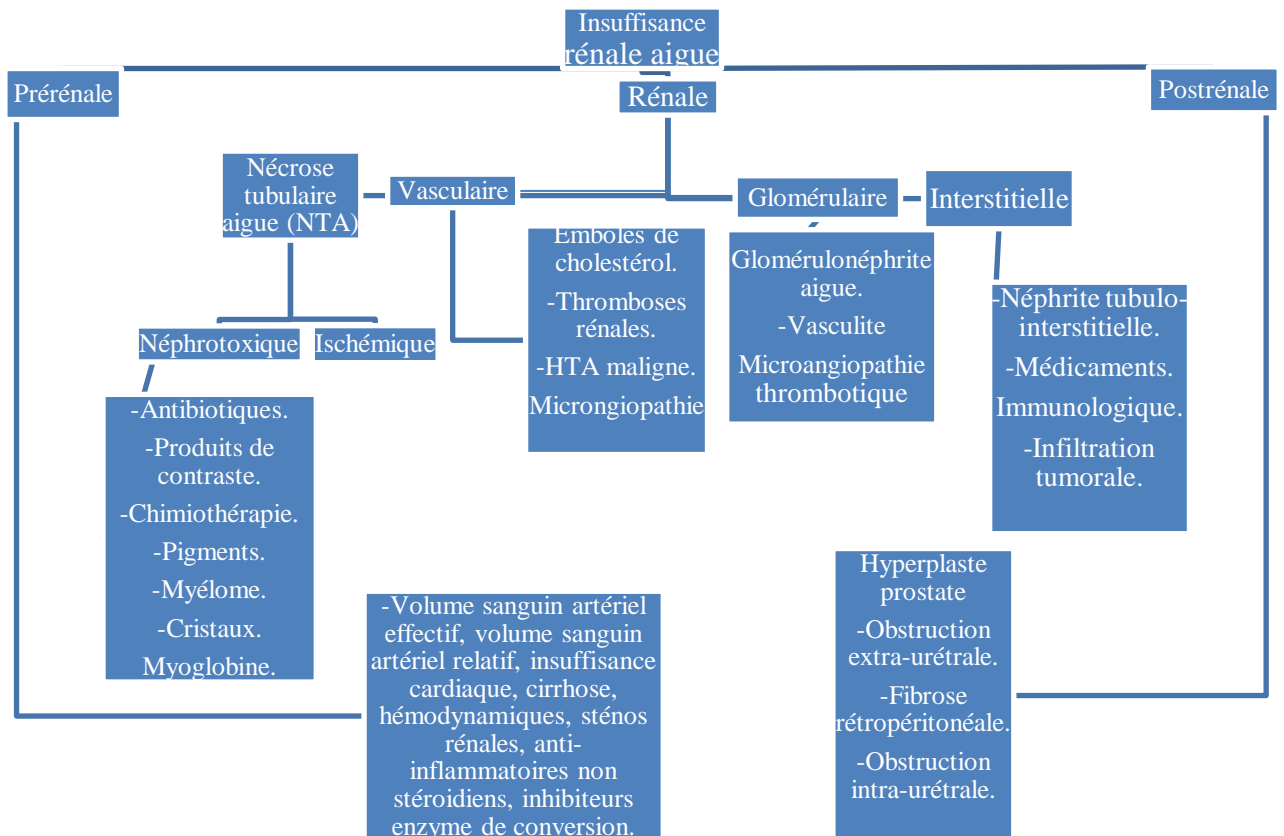


Figure 04: Etiologies de l'insuffisance rénale aiguë (Belén & Patrick, 2008).

CHAPITRE II : LES DIFFERENTES ATTEINTES RENALES

2 Insuffisance rénale chronique (IRC) :

Elle est due à la destruction progressive et irréversible des reins. Elle se fait de manière silencieuse. Seuls les examens de laboratoire permettent alors de la déceler, en montrant l'élévation dans le sang du taux normal de substance comme l'urée et créatinine (**Lyonel et al., 2004**).

2.1 Classification :

L'IRC est la conséquence de néphropathies primitives relatives à des lésions glomérulaires (glomérulonéphrites primitives), interstitielles (néphrites interstitielles) ou vasculaires (néphropathies vasculaires) (**Legendre, 2012**).

2.1.1 Néphropathies interstitielles chroniques:

Les néphropathies tubulaires et interstitielles peuvent évoluer de façon chronique. Avec le temps, les néphropathies interstitielles s'accompagnent d'un retentissement au niveau tubulaire et vice-versa. On parle alors de néphropathies tubulo-interstitielles chroniques.

Les signes associent les symptômes des néphropathies interstitielles et tubulaires (hématurie microscopique, leucocyturie, protéinurie de faible intensité...). L'évolution est généralement lente et peut conduire à une IRC. À un stade plus avancé, d'autres complications telles que l'hypertension peuvent être rencontrées. (**Cuen, 2016**).

2.1.2 Néphropathies vasculaires:

Les néphropathies vasculaires qui touchent les gros vaisseaux rénaux (sténose bilatérale congénitale ou acquise des artères rénales, thrombose ou embolie des gros vaisseaux rénaux, etc.) ou les artérioles intra parenchymateuses (nephroangio-sclérose, phase maligne de l'hypertension artérielle, vascularite) peuvent conduire à l'IRC (**Catizone, 1982**).

Une autre cause, La néphropathie diabétique qui correspond à l'atteinte rénale liée à l'augmentation du taux de glucose dans le sang conduisant à l'IRC (**Hadjadj & Roussel, 2010**).

2.1.3 Néphropathies glomérulaires:

Les syndromes glomérulaires se manifestent par une protéinurie et une hématurie, parfois associées à une hypertension artérielle, des œdèmes ou une insuffisance rénale. D'autres signes extra-rénaux peuvent également être observés : altération de l'état général, anorexie, myalgies, douleurs abdominales, dyspnée, signes neurologiques, uvéite...

Les causes peuvent être des glomérulonéphrites nécrosantes (vascularites, diabète...) ou glomérulonéphrites prolifératives (maladies inflammatoires/immunoallergiques).

CHAPITRE II : LES DIFFERENTES ATTEINTES RENALES

Le pronostic et la gravité sont très variables en fonction du type de lésions : on peut observer des tableaux allant d'un simple syndrome néphrotique (anomalie de filtration glomérulaire) souvent réversible après prise en charge à des glomérulonéphrites¹ évoluant rapidement à une insuffisance rénale terminale en quelques semaines. (Cuen, 2016).

3 Evaluation de la fonction rénale:

Le calcul du taux de filtration glomérulaire en mesurant la clairance d'une substance exogène comme l'inuline ou des traceurs isotopiques est la manière la plus précise pour estimer la fonction rénale. Toutefois, ces techniques sont difficiles à réaliser en pratique clinique et à réserver pour des protocoles d'étude ou des cas difficiles (dénutrition, bilan pré- transplantation chez des patients cirrhotiques, etc.). On utilise donc une substance endogène, la créatinine, pour estimer le débit de filtration glomérulaire (DFG) (Bourquin & Martin, 2006). Le (DFG) désigne le volume de liquide filtré dans la capsule de Bowman par unité de temps. Le DFG moyen est d'environ 125ml/min (Silverthorn, 2007 ; Serrano, 2015). Le débit de filtration glomérulaire (DFG), peut être estimé à partir de la valeur de la créatininémie en utilisant des équations (Equation de Cockcroft-Gault et équation de MDRD) qui prennent en compte l'âge, le sexe, la race et le poids (Bourquin & Martin, 2006). La clairance d'une substance est égale au DFG si elle n'est ni sécrétée, ni réabsorbée dans les tubules. Le débit filtré est alors égal au débit excrété (Allaire *et al.*, 2011).

CHAPITRE III :
LES PARTICULARITES DE
L'ATTEINTE RENALE
PROVOQUEE PAR LES
MEDICAMENTS.

CHAPITRE III : LES PARTICULARITES DE L'ATTEINTE RENALE PROVOQUEE PAR LES MEDICAMENTS

La néphrotoxicité peut être définie de façon très large comme l'ensemble des altérations fonctionnelles ou structurelles rénales, induites directement ou indirectement par des agents chimiques (ou leurs métabolites), qui sont absorbés dans l'organisme quelle qu'en soit la voie de pénétration (Stengel & Simon, 1996). Le mécanisme de toxicité le plus courant est la nécrose tubulaire aiguë (Schortgen, 2005).

1 Mécanisme d'action toxique des médicaments néphrotoxiques:

Le rein est une des principales voies de métabolisme des médicaments mais aussi une cible privilégiée de leurs effets toxiques. En effet, de très nombreux médicaments ainsi que leurs métabolites sont éliminés par le rein par filtration glomérulaire ou par sécrétion tubulaire ou par une combinaison des deux mécanismes (Suc & Durand, 2001).

1.1 Différents mécanismes d'action du médicament peuvent être cause d'atteinte rénale:

Le médicament peut interférer avec la synthèse ou le catabolisme rénal de divers médiateurs hormonaux (rénine, angiotensine, prostaglandine, etc.), provoquant une insuffisance rénale du flux sanguin ; il peut avoir un effet toxique direct sur le parenchyme rénal (atteinte glomérulaire ou tubulaire). La toxicité est généralement dose-dépendante et prévisible ; ils peuvent bloquer la lumière du tubule rénal en précipitant des cristaux dans les tubules rénaux ; il peut interférer avec l'équilibre électrolytique en provoquant une hypokaliémie, une hyponatrémie et une hypovolémie. Rarement; il provoque des réactions d'hypersensibilité dose-indépendantes et généralement imprévisibles (Suc & Durand, 2001; Calop *et al.*, 2012).

1.2 Principaux médicaments néphrotoxiques et mécanismes des effets indésirables :

Un même médicament peut avoir un effet délétère sur le rein par plusieurs mécanismes. Par exemple, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent induire des troubles fonctionnels (insuffisance rénale fonctionnelle), une néphrite tubulo-interstitielle immunoallergique, un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes, une glomérulopathie extramembraneuse. Certains médicaments ont à la fois une toxicité aiguë et une toxicité chronique. Par exemple, la ciclosporine induit une insuffisance rénale fonctionnelle par hypoperfusion rénale et une insuffisance rénale organique par toxicité tubulaire et interstitielle. Plusieurs facteurs néphrotoxiques peuvent coexister.

CHAPITRE III : LES PARTICULARITES DE L'ATTEINTE RENALE PROVOQUEE PAR LES MEDICAMENTS

Mécanismes, atteinte	Principaux médicaments
<ul style="list-style-type: none"> •Insuffisance rénale fonctionnelle <p>Hypoperfusion rénale.</p> <p>Par hypovolémie : Hypoperfusion rénale d'origine vasculaire :</p>	<ul style="list-style-type: none"> •Diurétiques, AINS, IEC, ARA2, IDR •Anticalcineurine (ciclosporine, tacrolimus)
<ul style="list-style-type: none"> •Toxicité tubulaire directe aiguë : nécrose tubulaire aiguë (NTA) 	<ul style="list-style-type: none"> •Aminosides, produits de contraste iodés, cisplatine, Ifosfamide, anticalcineurine, dextran, immunoglobulines IV
<ul style="list-style-type: none"> •Toxicité tubulaire indirecte aiguë : NTA par rhabdomyolyse par hémolyse par cristallurie 	<ul style="list-style-type: none"> •Statines, fibrates Quinine, rifampicine Acyclovir, foscarnet, indinavir, sulfonamide, méthotrexate
<ul style="list-style-type: none"> •Néphrite tubulo-interstitielle aiguë (NTIA) allergique 	<ul style="list-style-type: none"> •AINS, β-lactamines, allopurinol, rifampicine, cimétidine, ciprofloxacine, diurétiques, antivitamine K, inhibiteurs de la pompe H⁺
<ul style="list-style-type: none"> •Atteinte glomérulaire d'origine immunologique 	<ul style="list-style-type: none"> •AINS, interféron, D-pénicillamine
<ul style="list-style-type: none"> •Microangiopathie thrombotique 	<ul style="list-style-type: none"> •Ciclosporine, gemcitabine, clopidrogel, mitomycine
<ul style="list-style-type: none"> •Toxicité tubulaire ou tubulo-interstitielle chronique 	<ul style="list-style-type: none"> •Lithium, ténofovir Antalgiques Anticalcineurine (ciclosporine, tacrolimus)
<ul style="list-style-type: none"> •Fibrose rétropéritonéale 	<ul style="list-style-type: none"> Ergotamine, β-bloquants

Tableau. I : Mécanismes des effets indésirables rénaux des médicaments (CUEN, 2018).

CHAPITRE III : LES PARTICULARITES DE L'ATTEINTE RENALE PROVOQUEE PAR LES MEDICAMENTS

1.2.1 Les principaux médicaments néphrotoxiques :

De nombreuses substances médicamenteuses sont connues pour leurs effets néphrotoxiques. Les mécanismes physiopathologiques de ces médicaments sur le rein sont variables et chacun d'eux peut altérer des fonctions et/ou des structures du rein par un ou des processus qui lui sont propres (**Kévin, 2013**). Les classes pharmacologiques à risque sont:

1.2.1.1 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS):

Les AINS sont une partie importante de la délivrance des médicaments. Ils conviennent au traitement symptomatique des douleurs et/ou maladies fébriles, des dysménorrhées primitives, des rhumatismes inflammatoires chroniques et de certaines arthrites douloureuses et invalidantes, ainsi qu'au traitement symptomatique de courte durée des rhumatismes articulaires aigus, des lombalgies et des radiculopathies. Douleur postopératoire (**Dorosz & Vital, 2013**).

1.2.1.1.1 Mécanisme d'action des AINS:

Les AINS inhibent les enzymes cyclo-oxygénases et par conséquent, inhibent la synthèse de prostaglandines vasodilatatrices intrarénales (PGI₂ et PGE₂), qui agissent sur l'artériole afférente et empêchent la dilatation de celle-ci (**Adam et al., 2003; Veyrat, 2010**).

1.2.1.1.2 Mécanisme d'action néphrotoxique des AINS:

Lorsque le volume sanguin est insuffisant, les prostaglandines jouent un rôle important dans le maintien de la filtration glomérulaire car elles maintiennent la vasodilatation glomérulaire. Les AINS contribuent à augmenter la vasoconstriction intrarénales et à réduire le taux de filtration glomérulaire, de sorte que leur administration est particulièrement nocive en cas d'hypoperfusion rénale ou de volume sanguin effectif insuffisant. (**Calop et al., 2012; Lord & Meard, 2002**). Les inhibiteurs sélectifs de la COX₂ sont exposés aux mêmes risques rénaux et conséquences fonctionnelles que les AINS « classiques ». Les AINS ont peu d'effet sur la fonction rénale des personnes normales, car l'angiotensine II, la noradrénaline et les reins produisent des prostaglandines relativement faibles. Cependant, les AINS prédisposent à une insuffisance rénale aiguë lorsqu'ils sont administrés chez les patients en hypovolémie (patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive ou de cirrhose hépatique) et plus particulièrement lorsqu'ils sont associés aux diurétiques car ceux-ci sont susceptibles d'induire une hypovolémie ou une déshydratation et leur administration est déconseillée en association avec les AINS (**Interactions médicamenteuses, 2011**).

CHAPITRE III : LES PARTICULARITES DE L'ATTEINTE RENALE PROVOQUEE PAR LES MEDICAMENTS

1.2.1.2 Les antibiotiques: (exemple des aminosides) :

Les aminosides utilisés pour traiter les infections bactériennes graves, telles que celles causées par les bactéries Gram négatives (particulièrement *Pseudomonas aeruginosa*). (**Brian & Werth, 2020**). Leur incontestable intérêt clinique est tempéré par une toxicité cochléo-vestibulaire et une toxicité rénale qui peuvent être réduites par la surveillance des concentrations plasmatiques.

1.2.1.2.1 Mécanisme d'action néphrotoxique des aminosides :

Les aminosides sont néphrotoxiques et autotoxiques. L'élimination des aminosides de l'oreille interne et du cortex rénal est lente et fonction du gradient de concentration avec le plasma. Leur toxicité est favorisée par les traitements de plus de 5 jours, le grand âge et évidemment l'insuffisance rénale.

L'accumulation dans le tube contourné proximal conduit à une réduction de la filtration glomérulaire responsable d'une augmentation de la créatininémie. Cette toxicité est souvent réversible parce que les cellules proximales sont capables de régénérer. Elle est potentialisée lorsqu'on utilise des associations avec d'autres néphrotoxiques. L'accumulation dans l'oreille interne détruit progressivement les cellules ciliées de la cochlée ce qui peut conduire à une surdité définitive ou provoquer des acouphènes. Elle détruit aussi les cellules ciliées des canaux semi-circulaires d'où ataxie, vertiges et troubles de l'équilibre.

Interactions médicamenteuses avec les médicaments néphrotoxiques ou autotoxiques. Les aminosides potentialisent les médicaments de la plaque motrice (curarisants, myorelaxants, anesthésiques généraux).

1.2.1.3 Les immunosuppresseurs (exemple de ciclosporine):

La cyclosporine est un agent immunosuppresseur et a permis une croissance remarquable dans le domaine de la transplantation d'organes en prévenant le rejet d'allogreffe en médecine humaine. Avec le tacrolimus, il fait partie de la famille des "inhibiteurs de la calcineurine", il subit une activation lors de l'interaction entre les cellules T auxiliaires et un antigène. En effet, ce mécanisme conduit à une augmentation du calcium intracellulaire, ce qui conduit à l'activation de la calcineurine, qui conduit notamment à la production d'IL2.

Cependant, l'utilisation d'inhibiteurs de la calcineurine a été associée à une néphrotoxicité aiguë ou fonctionnelle et à une néphrotoxicité chronique. (**Carlos, 2014**).

CHAPITRE III : LES PARTICULARITES DE L'ATTEINTE RENALE PROVOQUEE PAR LES MEDICAMENTS

1.2.1.4 Les diurétiques:

Les traitements diurétiques visent à éliminer les fluides retenus dans les compartiments extracellulaires de l'organisme au cours de différents syndromes pathologiques (insuffisance cardiaque, œdèmes d'origines diverses, en particulier néphrotiques).

Ils sont utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle pour réduire la volémie. Cet objectif est réalisé par leur action natriurétique, visant à éliminer préférentiellement le sodium. En effet, c'est toujours une rétention de sodium qui est à l'origine d'une surcharge volémique dans l'organisme. L'eau retenue ne peut être éliminée sans sodium en raison du pouvoir osmotique qu'exerce ce cation (**Suc & Durand, 2001**).

1.2.1.4.1 Mécanisme d'action néphrotoxique des diurétiques :

Les diurétiques peuvent être responsables d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle liée à la déplétion sodée. L'insuffisance rénale résulte de l'hypovolémie qui conduit à une baisse du débit sanguin et à une diminution brutale du débit de filtration glomérulaire. Elle survient essentiellement lors d'épisodes surajoutés de déshydratation d'origine extrarénale comme au cours d'épisodes de diarrhées ou d'infections fébriles avec diminution des apports hydriques. Un traitement diurétique trop agressif peut également être responsable d'insuffisance rénale fonctionnelle par hypovolémie. Cette hypovolémie constitue un facteur favorisant à la survenue d'une insuffisance rénale aiguë causée par les autres médicaments néphrotoxiques (**Calop et al., 2012; Adam et al., 2003**).

Les diurétiques constituent par eux-mêmes une classe de médicaments néphrotoxiques mais c'est surtout lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments néphrotoxiques qu'ils sont responsables d'insuffisance rénale aiguë. Ces associations avec des AINS, biguanides, produits de contraste iodés, IEC, sartans sont à utiliser avec prudence et il tiendra du rôle du pharmacien de délivrer ces médicaments aux patients avec les informations nécessaires et conseils adaptés.

1.2.1.5 Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC):

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) qui sont largement utilisés actuellement dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque sont en général bien tolérés mais peuvent toutefois être responsables d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle chez les patients ayant une sténose bilatérale des artères rénales, une sténose unilatérale de l'artère d'un rein unique ou chez des patients déshydratés, notamment ceux recevant également un traitement par diurétiques (**Suc & Durand, 2001; Dorosz et al., 2013**).

CHAPITRE III : LES PARTICULARITES DE L'ATTEINTE RENALE PROVOQUEE PAR LES MEDICAMENTS

La prescription de diurétiques est très fréquente pour ces mêmes pathologies (hypertension artérielle et insuffisance cardiaque).

En effet, parmi les insuffisances rénales aiguës iatrogéniques, un quart à un tiers d'entre elles sont observées avec des IEC souvent associés à des diurétiques (**Fries & Druet, 1992**).

1.2.1.5.1 Mécanisme d'action néphrotoxique des IEC:

Ces insuffisances rénales aiguës sont dues à de profondes modifications de l'hémodynamique rénale, liées au mode d'action de cette classe thérapeutique, c'est-à-dire à l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (**Zaoui et al., 1998**). Chez ces patients, une filtration glomérulaire est maintenue grâce à l'action vasoconstrictrice exercée par un taux intrarénal élevé d'angiotensine II. Les IEC diminuent la synthèse d'angiotensine II et donc inhibent son activité vasoconstrictrice sur l'artériole efférente.

1.2.1.5.2 Aspects cliniques et évolution de la néphrotoxicité des IEC:

D'un point de vue clinique, il y a une baisse brutale de la filtration glomérulaire, une oligurie ou même une anurie (**Calop et al., 2012; Adam et al., 2003**). La survenue d'une insuffisance rénale aiguë est habituellement rapidement réversible dans les jours suivant l'arrêt du traitement par IEC (**Fries & Druet, 1992**).

1.2.1.6 Les Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARA II) :

Les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (ARA II) exposent potentiellement aux mêmes risques, dans les mêmes conditions que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Ils sont indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

1.2.1.6.1 Mécanisme d'action néphrotoxique des ARA II:

Les ARA II ou « sartans » bloquent l'effet de l'angiotensine II au niveau des récepteurs AT1 de l'angiotensine II. En réduisant le taux intrarénal d'angiotensine II, les ARA II provoquent une baisse brutale de la filtration glomérulaire et induisent une oligurie ou même une anurie. La prise simultanée d'un diurétique aggrave le phénomène car celui-ci entraîne une déplétion hydrosodée. L'insuffisance rénale est réversible et l'arrêt de l'ARA II entraîne une amélioration rapide de la filtration glomérulaire. Parfois, seul l'arrêt du diurétique associé peut suffire à rétablir la fonction rénale (**Fries & Druet, 1992; Calop et al., 2012; Dorosz et al., 2013**).

CHAPITRE III : LES PARTICULARITES DE L'ATTEINTE RENALE PROVOQUEE PAR LES MEDICAMENTS

1.2.1.7 Les produits de contrastes iodés (PCI):

L'injection intraveineuse de produits de contraste iodés permet d'opacifier les vaisseaux et les organes. Il est alors possible de détecter les lésions vasculaires. La différence d'opacification entre le parenchyme malade d'un organe et son parenchyme sain explique la détection des lésions et l'utilité de l'injection du produit de contraste lors d'un examen tomodensitométrique (**Allaire *et al.*, 2005**).

Les produits de contraste iodés sont responsables d'environ 10 % des insuffisances rénales aiguës médicamenteuses et occupent la troisième position après les antibiotiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (**Fries & Druet, 1992**).

- **Mécanisme d'action néphrotoxique des PCI:**

D'un point de vue physiopathologique, la néphropathie induite par un produit de contraste iodé est un syndrome complexe d'insuffisance rénale aiguë encore mal compris. Plusieurs mécanismes sont proposés. Deux principaux sont présumés responsables, séparément ou de façon additive.

Le second mécanisme comprend une toxicité tubulaire directe du produit de contraste en raison de la création de radicaux libres de l'oxygène (exacerbée par la diminution de l'irrigation rénale causée par une hypovolémie ou par des lésions vasculaires).

D'autres mécanismes peuvent également être en cause, comme l'obstruction tubulaire par les urates et les oxalates due aux propriétés uricosuriques des produits de contraste iodés. Les altérations fonctionnelles des globules rouges, cellules porteuses de forts équipements anti-oxydants, ne sont pas à négliger. L'hyperviscosité et la déshydratation favorisent l'agrégation des érythrocytes et entraînent une modification de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine.

Des réactions immunologiques ont été observées dans certains cas avec des manifestations d'hypersensibilité présentes en même temps que l'atteinte rénale. Des anticorps sériques anti-ioxitalamate de sodium ont été mis en évidence et seraient surtout déclenchés par la présence du noyau tri-iodé. Les substances vasomotrices pourraient être activées par des complexes immuns circulants et être responsables d'une ischémie rénale corticale. Les agents de contraste pourraient également agir en libérant de l'histamine. La sensibilité serait variable d'un sujet à l'autre (**Suc & Durand, 2001; Arkouche *et al.*, 2004; Marcotte, 2004**).

CHAPITRE III : LES PARTICULARITES DE L'ATTEINTE RENALE PROVOQUEE PAR LES MEDICAMENTS

2 La pharmacocinétique et insuffisance rénale :

La pharmacocinétique est l'étude du devenir d'un médicament dans l'organisme. Elle se compose de quatre phases dites « ADME » pour absorption, distribution, métabolisme et élimination. Chacune de ces quatre phases peut être altérée en cas d'insuffisance rénale.

2.1 Absorption :

Il existe chez le patient insuffisant rénal de nombreuses variations physiopathologiques qui peuvent avoir des répercussions sur l'absorption des médicaments :

- a. Les modifications du pH gastrique peuvent modifier l'absorption de certains médicaments administrés par voie orale en modifiant leur état d'ionisation. Le ralentissement de l'élimination par voie urinaire peut également provoquer une modification de la biodisponibilité du fait de l'accumulation du médicament dans le compartiment central. **(Hollander, 1999).**
- b. L'évaluation des maladies associées des changements dans la biodisponibilité est compliquée, car la plupart des patients atteints d'insuffisance rénale sévère reçoivent plusieurs médicaments, y compris des antiacides fixant les phosphates, qui ont fréquemment été signalés comme diminuant la biodisponibilité absolue de seulement quelques médicaments composés est modifié par une maladie rénale, et pour plusieurs, la biodisponibilité est augmentée en raison d'une diminution du métabolisme de premier passage dans le tractus gastro-intestinal et le foie **(Balant LP et al., 1983).**

2.2 Distribution :

Une fois absorbés, les médicaments vont diffuser dans la circulation sanguine vers les tissus cibles et les sites d'élimination (foie, rein).

La déshydratation peut engendrer une diminution de ce paramètre. Ainsi et même en l'absence des signes cliniques évoqués précédemment, le volume de distribution de certains médicaments peut varier chez le patient insuffisant rénal. De plus, la fixation des médicaments aux protéines. En effet, l'albuminémie de ces patients est souvent inférieure à celle de sujets sains. Ainsi, les médicaments acides-faibles seront moins fixés. La fraction libre de médicament dans le compartiment sanguin se trouve ainsi augmentée et une quantité plus importante de produit est donc disponible pour atteindre le site d'action et/ou pour diffuser dans des compartiments plus profonds de l'organisme. Ces variations du taux de liaison aux protéines plasmatiques vont avoir les répercussions les plus importantes sur la pharmacodynamie des

CHAPITRE III : LES PARTICULARITES DE L'ATTEINTE RENALE PROVOQUEE PAR LES MEDICAMENTS

médicaments dont la fraction liée est d'ordinaire importante (lithium, gentamicine, digoxine, phénytoïne). De plus, certaines substances qui s'accumulent chez les patients urémiques vont entrer en compétition avec les médicaments au niveau des sites de fixation aux protéines (**Bowmer CJ & Lindup WE, 1982**)

2.3 Métabolisme :

Toutefois, chez certains patients insuffisants rénaux, des modifications majeures du métabolisme peuvent se produire du fait du ralentissement de certaines réactions enzymatiques hépatiques comme les réductions (cortisol), les acétylations (isoniazide, acides aminosalicyles) et les oxydations (vitamine D) (**Gibson TP, 1986**). De plus, il a été démontré que le métabolisme rénal local (cytochrome P450) était fortement perturbé chez le patient insuffisant rénal. Les médicaments à métabolisme strictement hépatique peuvent donc avoir une pharmacocinétique modifiée chez le patient insuffisant rénal.

2.4 Elimination :

La conséquence pharmacocinétique la plus évidente de l'insuffisance rénale est la diminution voire l'absence d'excrétion rénale des médicaments.

Les médicaments dont la voie d'élimination principale est rénale auront, bien entendu, les pharmacocinétiques les plus modifiées. La demi vie d'élimination sera augmentée, corrélativement ou non avec le degré de l'insuffisance rénale. Au contraire, les médicaments excrétés par voie biliaire ne subiront que peu de modifications de leur pharmacocinétique. En ce qui concerne les médicaments métabolisés par le foie se posent les problèmes de l'élimination secondaire de leur(s) métabolite(s) et de l'activité pharmacologique et/ou de la toxicité éventuelle de ces derniers (**Launay-Vacher et al., 2011**).

CHAPITRE III : LES PARTICULARITES DE L'ATTEINTE RENALE PROVOQUEE PAR LES MEDICAMENTS

3 Facteurs de risque de la néphrotoxicité médicamenteuse:

Ceux liés au médicament et ceux liés au patient. Leur détermination est essentielle car le surdosage médicamenteux est souvent consécutif à une évaluation imprécise de la fonction rénale du patient, qui est bien souvent surestimée, mais peut aussi être aggravée par la prescription d'un médicament à faible index thérapeutique ou par la survenue d'une interaction avec un autre médicament.

3.1. Facteurs de risque liés au patient

Un certain nombre de caractéristiques du patient prédisposent à la néphrotoxicité médicamenteuse.

3.1.1. Age avancé et sexe féminin

Un âge avancé et le sexe féminin, associés à une réduction de la masse musculaire (baisse de la créatininémie et surestimation du débit de filtration glomérulaire [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.

3.1.2. 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 (Perazella, 2012).

3.1.3. Hypovolémie

L'hypovolémie effective (vomissement, diarrhée, diurétiques) ou relative (insuffisance cardiaque congestive, insuffisance hépatique, syndrome néphrotique) augmente le risque de NTx en raison d'une insuffisance rénale fonctionnelle et d'une exposition médicamenteuse (molécule mère et/ou métabolites) accrue des cellules tubulaires. L'hypoalbuminémie augmente la fraction non liée du médicament dans le sérum, ce qui expose les cellules rénales à des concentrations médicamenteuses plus élevées. Ainsi, le patient cirrhotique avec insuffisance hépatocellulaire est particulièrement exposé à la NTx en raison de l'IR fonctionnelle sévère associée à une maladie rénale chronique (MRC) sous-jacente méconnue du fait d'une masse musculaire réduite, d'une hypoalbuminémie et d'une hyperbilirubinémie (pouvant causer une néphropathie biliaire) (Schetz *et al.*, 2005; Perazella, 2009; Pazhayattil & Shirali, 2014). Par ailleurs, l'hypoalbuminémie augmente le risque de néphropathie induite par le cisplatine (Stewart DJ *et al.*, 1997) et les aminosides (Contreras *et al.*, 1994).

CHAPITRE III : LES PARTICULARITES DE L'ATTEINTE RENALE PROVOQUEE PAR LES MEDICAMENTS

3.1.4. 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 (**Schetz et al., 2005; Perazella, 2009; Pazhayattil & Shirali, 2014**). Pour exemples :

-Le diabète semble augmenter le risque de néphrotoxicité induite par les aminoglycosides, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (**Schetz et al., 2005**) .

-La maladie rénale vasculaire est un facteur de risque d'IRA induite par les IEC/antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARA2) (**Kalra et al., 1990**).

- Le sepsis est un facteur de risque majeur de néphrotoxicité, non seulement du fait des altérations hémodynamiques systémiques et rénales associées (**Schrier & Wang, 2004**), mais également en raison de l'effet synergique expérimental entre l'endotoxine et les substances toxiques (**Tune & Hsu, 1985**).

- L'utilisation concomitante de médicaments néphrotoxiques augmente le risque d'IRA toxique (**Streetman et al, 2001; Harbarth et al., 2001**).

-Les patients atteints de myélome multiple présentent un risque accru de toxicité rénale, notamment lorsqu'ils reçoivent des médicaments favorisant la précipitation intratubulaire (**Sakhuja et al., 2000**).

3.2. Facteurs de risque liés aux médicaments :

3.2.1. 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 (**Schetz et al., 2005; Perazella, 2009; Pazhayattil & Shirali, 2014**). Pour exemples :

CHAPITRE III : LES PARTICULARITES DE L'ATTEINTE RENALE PROVOQUEE PAR LES MEDICAMENTS

Tels que les produits de contraste, les aminosides, l'amphotéricine, les AINS, les IEC/ARA2, les antiviraux et les médicaments anticancéreux.

3.2.2. Dose des médicaments

La néphrotoxicité dépend principalement de la dose pour les médicaments cristallisants (**Perazella , 1999**) et pour les médicaments à action directe tubulaire ou sur l'hémodynamique intra-rénale (**Markowitz & Perazella, 2005**).

3.2.3. Combinaisons de médicaments

Des combinaisons spécifiques de médicaments peuvent entraîner une néphrotoxicité synergique :

Céphalosporines + aminoglycosides (**Mannion *et al.*, 1981**)

Vancomycine + aminoglycosides (**Rybak *et al.*, 1999**)

Céphalosporine + acyclovir (**Vomiero *et al.*, 2002**).

3.2.4. Voie d'administration

La voie d'administration du médicament (artérielle vs veineuse vs voie orale) affecte la NTx 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 (**Streetman *et al.*, 2001; Raveh *et al.*, 2002**) et l'amphotéricine B (**Harbarth *et al.*, 2001**).

CHAPITRE IV :
PHYSIOPATHOLOGIE DE LA
NEPHROPATHIES
INTERSTITIELLES AIGUËS ET
CHRONIQUE

CHAPITRE IV : PHSIOPATHOLOGIE DE LA NEPHROPATHIES INTERSTITIELLE AIGUES ET CHRONIQUE

1 Néphropathies tubulo-interstitielles aiguës médicamenteuses et toxiques.

Ces conditions peuvent impliquer de multiples mécanismes, tels qu'une toxicité directe pour les cellules tubulaires rénales, une précipitation dans les tubules rénaux et des réactions immunitaires allergiques. Le diagnostic et les examens étiologiques reposent généralement sur l'interrogatoire du patient et de ses proches, ainsi que sur une analyse détaillée des prescriptions médicamenteuses dans les jours et semaines précédant le diagnostic d'insuffisance rénale.

1.1 Tubulopathies par toxicité directe :

La cause la plus fréquente est la tubulopathie aux produits de contraste iodés (PCI), notamment chez des patients ayant une dysfonction rénale sous-jacente. (Alexandre, 2018). Elle est définie par une majoration de la créatinine $> 25\%$ (ou $> 5\text{ mg/l}$) dans les 3 jours qui suivent l'injection du PCI, en l'absence d'autre cause retrouvée. Il s'agit de la troisième cause la plus fréquente d'IRA chez les patients hospitalisés, survenant chez $< 5\%$ des patients ayant une fonction rénale de base normale, mais observée chez 20 à 25 % des patients présentant une dysfonction rénale sous-jacente ou des facteurs de risque associés comme un diabète, un myélome, une insuffisance cardiaque ou une co-administration de médicaments néphrotoxiques (Thomsen & Webb, 1999).

La corrélation entre le risque de développer une néphropathie aux PCI et la quantité de volume administré a été démontrée dans plusieurs études ce d'autant plus qu'il existe d'autres facteurs de risque. Ainsi même une faible dose de PCI (moins de 100 ml) peut induire une insuffisance rénale aiguë en cas d'altération préalable de la fonction rénale (Manske *et al.*, 1990). Dans l'étude de Nikolsky et al s'intéressant à une population diabétique, l'augmentation du volume administré de PCI était associée à une augmentation de l'incidence de la néphropathie (16% si le volume est inférieur à 200ml, 27% si le volume compris entre 400 et 600ml et 48% si le volume est supérieur à 600ml) (Nikolsky et al., 2004). L'utilisation concomitante de médicaments potentiellement néphrotoxiques ou pouvant entraîner des modifications de l'hémodynamique intra-rénale doit être proscrite et la restauration d'une volémie adéquate avant la procédure doit être la règle. Il existe une controverse quant au « pouvoir » néphrotoxique des différents PCI (de faible ou de forte osmolarité).

Les autres causes impliquent des agents antiviraux (ténofovir, adéfovir, cidofovir), anti-infectieux (amphotéricine B, aminosides) ou antinéoplasiques (sels de platine, ifosfamide,

CHAPITRE IV : PHSIOPATHOLOGIE DE LA NEPHROPATHIES INTERSTITIELLE AIGUES ET CHRONIQUE

e augmentation de l'incidence de la néphropathie (16% si le volume est inférieur à 200ml, 27% si le volume compris entre 400 et 600ml et 48% si le volume est supérieur à 600ml) (Nikolsky et al., 2004). L'utilisation concomitante de médicaments potentiellement néphrotoxiques ou pouvant entraîner des modifications de l'hémodynamique intra-rénale doit être proscrite et la restauration d'une volémie adéquate avant la procédure doit être la règle. Il existe une controverse quant au « pouvoir » néphrotoxique des différents PCI (de faible ou de forte osmolarité).

Les autres causes impliquent des agents antiviraux (ténofovir, adéfovir, cidofovir), anti-infectieux (amphotéricine B, aminosides) ou antinéolasi (sels de platine, ifosfamide méthotrexate). Ces pathologies s'apparentent plutôt à une nécrose tubulaire aiguë. (**Alexandre, 2018**).

Le ténofovir(TFV) est un médicament anti-VIH appartenant à la classe des analogues nucléotidiques (**Fux et al., 2007**). Ils peuvent provoquer une hypokaliémie, un syndrome de Fanconi (**Gérard & Camburi, 2015**). Le premier cas d'atteinte rénalerénale aiguë lié à la prescription de fumarate de ténofovir disoproxil (TDF) impliquait une atteinte tubulaire proximale, associée à un syndrome de Fanconi et à une insuffisance rénale aiguë, et sous forme de diabète insipide néphrogénique Atteinte des tubules rénaux distaux (**Verhelst et al ., 2002**), par toxicité mitochondriale directe (**Herlitz et al., 2010**).

Les sels de platine; Le cisplatine (CIS) et ses homologues, substances largement utilisées dans le traitement de plusieurs types de néoplasie, font partie des traitements les plus néphrotoxiques (**D'Addario et al., 2005**). L'atteinte rénale secondaire au CIS se présente comme une insuffisance rénale aiguë à diurèse conservée, habituellement réversible, touchant surtout le compartiment tubulo-interstitiel. Les tubules proximaux sont sélectivement lésés par le CIS qui induit une apoptose des cellules tubulaires, caractérisée par une fuite urinaire de magnésium. On observe également une atteinte des corpuscules juxta-glomérulaires, responsables de la sécrétion d'érythropoïétine, participant à l'apparition d'une anémie (**Launay-Vacher et al., 2005**).L'atteinte rénale peut aussi être irréversible, même en l'absence d'une néphropathie préexistante et malgré une hydratation adéquate. (**Launay et al., 2008**). Il y'a autres agents anticancéreux peuvent également être toxiques sur les tubules rénaux, tels l'ifosfamide, le méthotrexate à hautes doses, le pémétréxed, la clofarabine.

CHAPITRE IV : PHSIOPATHOLOGIE DE LA NEPHROPATHIES INTERSTITIELLE AIGUES ET CHRONIQUE

1.2 Tubulopathies immunoallergiques :

Elles sont secondaires à une réaction immunitaire déclenchée par un médicament, aboutissant à une infiltration du tissu interstitiel par des cellules mononucléées. Cliniquement, elles se caractérisent par la survenue fréquente, mais inconstante, de signes extrarénaux tels qu'une fièvre (30 %), une éruption cutanée maculopapulaire (21 %), des arthralgies (45 %), une hépatite aiguë, une hyper éosinophilie (25 %) (**Clarkson *et al.*, 2004**). Une douleur lombaire est parfois notée (20 %), sans autre signe fonctionnel urinaire. L'intervalle séparant l'introduction du médicament de la survenue de la néphropathie est variable, habituellement 8-10 jours. Les médicaments les plus fréquemment associés à cette pathologie sont les antibiotiques (bêtalactamines, fluoroquinolones, rifampicine), les inhibiteurs de la pompe à protons, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'allopurinol, l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA). L'histologie rénale montre un infiltrat inflammatoire mononucléé, associé à un œdème et parfois une fibrose interstitielle avec atrophie tubulaire. Ces cellules sont habituellement des lymphocytes T et des monocytes, mais on peut trouver des polynucléaires, des macrophages, voire de réels granulomes. Le traitement repose sur l'éviction du médicament néphrotoxique, mais aussi sur l'instauration d'une corticothérapie précoce (**González *et al.*, 2008**).

1.3 Néphropathie par précipitation intratubulaire de médicaments :

Dans certains cas, et notamment en cas de surdosage, des médicaments cristallisent dans la lumière tubulaire, provoquant une obstruction de la partie distale du néphron et une réaction inflammatoire de l'interstitium, au contact de ces cristaux. Cette toxicité se manifeste par une insuffisance rénale aiguë avec parfois une anurie et une hématurie macroscopique. Elle a essentiellement été décrite avec certains sulfamides (sulfadiazine) (**Bollee *et al.*, 2011**), des bêtalactamines (amoxicilline) (**Rafat *et al.*, 2014**) ou des antiviraux (atazanavir) (**Izzedine *et al.*, 2007**) mais aussi avec des solutés riches en phosphate de calcium, utilisés pour une préparation colique avant endoscopie (**Desmeules *et al.*, 2003**).

CHAPITRE IV : PHSIOPATHOLOGIE DE LA NEPHROPATHIES INTERSTITIELLE AIGUES ET CHRONIQUE

2. Néphropathies tubulo-interstitielles chronique de causes médicamenteuses et toxiques Médicaments

De nombreux médicaments peuvent avoir des effets toxiques sur les reins, en particulier les tubules rénaux. Il s'agit généralement d'une toxicité aiguë, et le processus conduit généralement à l'arrêt des médicaments en question. Certains médicaments peuvent provoquer l'apparition ou le développement de lésions tubulaires interstitielles chroniques et sont généralement utilisés depuis longtemps (cytokine, lithium, ténofovir, AINS...). La néphropathie analgésique est une forme particulière caractérisée par une néphropathie tubulo-interstitielle chronique associée à une nécrose papillaire, qui résulte de l'utilisation à long terme d'analgésiques, en particulier de la phénacétine. Cependant, la néphropathie interstitielle tubulaire chronique semble résulter de l'utilisation à long terme d'analgésiques (**Henrich *et al.*, 1996**).

Dans le passé, la néphropathie analgésique était la principale cause d'insuffisance rénale terminale, mais avec le retrait de la phénacétine du marché dans de nombreux pays, sa fréquence a considérablement diminué. Les médicaments peuvent également provoquer des lésions interstitielles tubulaires rénales chroniques par le biais de mécanismes allergiques immunitaires,

entraînant une infiltration interstitielle inflammatoire et des lésions tubulaires rénales. Forme subaiguë voire chronique. De nombreux médicaments peuvent être impliqués, notamment les inhibiteurs de la pompe à protons, les antibiotiques, les antiépileptiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et l'allopurinol. L'insuffisance rénale est généralement liée à l'urine de globules blancs et s'accompagne souvent de manifestations extrarénales telles que des douleurs articulaires et de la fièvre, un rash cutané ou une hyper éosinophilie sanguine. La recherche d'une éosinophilie, bien que classique, à une sensibilité et une spécificité faibles et est inutile en pratique.

CHAPITRE V :
DIAGNOSTIC ET MESURES
PREVENTIVES GENERALES

Pour diagnostiquer les affections rénales, le médecin établit l'histoire de la maladie, examine le patient et prend sa tension artérielle. Puis il prescrit des tests au niveau du sang, des urines et des radiographies.

1. Diagnostic :

1.1 Les tests urinaires :

1.1.1 Les tests urinaires de routine :

- sont simples, peu coûteux et très utiles pour le diagnostic.
- Certaines anomalies urinaires fournissent d'importants indices diagnostiques. Mais des tests urinaires normaux n'écartent pas une affection rénale.
- La présence de protéines au niveau des urines (protéinurie) peut se voir dans plusieurs affections rénales. Elle ne doit jamais être négligée. La présence des protéines dans les urines peut être le premier signe, le plus précoce et l'unique anomalie d'une affection rénale chronique (également dans les affections cardiaques). Par exemple, la protéinurie est le premier signe de l'atteinte rénale au cours du diabète.
- La présence de pus (globules blancs) dans les urines indique la présence d'une infection des voies excrétrices urinaires,
- La présence de protéines et de globules rouges indique une maladie rénale inflammatoire (ex: glomérulonéphrite).

1.1.2 Microalbuminurie :

La Microalbuminurie signifie qu'une très faible quantité de protéines est présente dans les urines. Ce test fournit l'élément le plus précoce en faveur d'une atteinte rénale au cours du diabète. A ce stade, la maladie peut être réversible si un traitement approprié est mis en route. La protéinurie (albuminurie) est négative à ce stade.

1.1.3 Autres tests urinaires :

- Albuminurie des 24 heures: chez les patients ayant une protéinurie positive, il est nécessaire de déterminer la valeur de cette protéinurie dans les urines de 24h. Ce test permet d'évaluer la sévérité de la maladie et d'adapter le traitement pour faire baisser les valeurs,

- Culture des urines et étude de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques: cet examen nécessite 48 à 72 heures et donne des informations sur le type de bactérie responsable de l'infection du tractus urinaire, son degré de résistance aux antibiotiques guidant ainsi le choix des antibiotiques les plus efficaces pour la traiter.
- Recherche de BAAR dans les urines: à la recherche d'une tuberculose urinaire. (**Abdou et al., 2015**).

1.2 Les Tests sanguins

1.2.1 Créatinine et Urée :

Les concentrations sanguines en créatinine et en urée reflètent le fonctionnement des reins. La Créatinine et l'urée sont 2 déchets que le rein enlève du sang. Si la fonction rénale est altérée, les concentrations de la créatinine et de l'urée augmentent. La valeur normale de la créatininémie se situe entre 0.9 et 1.4 mg/dl (9- 14 mg/l) et la valeur normale de l'urée sanguine se situe entre 20 et 40 mg/dl (0,2 - 0,4 g/l). L'augmentation des concentrations suggère une altération de la fonction rénale. La créatininémie est plus fiable que l'urée pour évaluer la fonction rénale,

1.2.2 Hémoglobine :

Les reins sains participent à la fabrication des globules rouges qui contiennent l'hémoglobine. Si le taux d'hémoglobine est bas, on parle d'anémie. L'anémie est fréquente en cas de maladie rénale chronique. Cependant, l'anémie peut survenir au cours d'autres maladies. Donc, l'anémie n'est pas spécifique des maladies rénales.

1.2.3 Autres tests sanguins :

On demande habituellement d'autres analyses comme la glycémie (taux de sucre dans le sang), le taux des protéines dans le sang, le cholestérol, les électrolytes (sodium, potassium et chlore), la calcémie, la Phosphorémie, le taux des bicarbonates, le titre des ASLO, le complément...etc. (**Abdou et al.,2015**).

1.3 les examens radiologiques :

1.3.1 Echographie des reins :

L'échographie est un examen simple, utile, rapide et sans danger pour le patient et qui fournit certaines informations comme la taille des reins, la présence de kystes ou de tumeurs.

L'échographie permet également de détecter les obstacles sur les voies urinaires (reins, uretères ou vessie). En cas d'insuffisance rénale chronique, les reins sont souvent de petite taille.

1.3.2 Abdomen sans préparation :

Cet examen est utile pour rechercher des calculs au niveau du système urinaire.

1.3.3 Urographie Intra-Veineuse (UIV) :

L'UIV (aussi appelée myélographie intra-veineuse) est une série de radiographies particulières. Durant sa réalisation, on injecte un produit dit radio-opaque, c'est-à-dire visible sur les clichés. L'injection se fait dans l'une des veines du bras. Après injection, le produit passe par le rein et il est excrété dans les urines. Donc, les urines deviennent opaques aux rayons X et permettent ainsi la visualisation du tractus urinaire: reins, uretères et vessie. Les clichés radiologiques pris en série montrent l'anatomie et le fonctionnement du système urinaire. L'UIV permet de voir les calculs, les obstructions, les tumeurs ainsi que les anomalies de fonction et de structure des reins. à des moments déterminés En cas d'insuffisance.

1.3.4 La cystographie rétrograde (CGR) :

Anciennement appelée uretrocystographie per-mictionnelle (UCGM), elle est le plus souvent utilisée chez les enfants en cas d'infection de l'appareil urinaire à répétition. Durant ces radiographies, la vessie est remplie par un produit radio-opaque grâce à une sonde stérile. Après le remplissage, on demande au patient d'uriner, Les radiographies réalisées durant la miction nous renseignent sur la vessie et l'urètre. Ce test est indiqué pour le diagnostic du reflux vésico-urétéral (remontée des urines vers les uretères voire les reins au lieu de descendre par l'urètre) et dans les anomalies de la vessie et de l'urètre.

1.3.5 Autres examens radiologiques :

Pour le diagnostic de certaines affections rénales, des explorations spéciales comme le scanner des reins et des voies excrétrices, l'échographie-Doppler rénale, la scintigraphie rénale, l'angiographie rénale, la myélographie antérograde et rétrograde sont très utiles. etc. (**Abdou et al.,2015**).

1.4 Autres explorations spéciales :

La biopsie rénale, la cystoscopie, et les explorations urodynamiques peuvent être nécessaires au diagnostic de certaines maladies rénales.

1.4.1 La ponction de la biopsie rénale (PBR) :

La PBR est l'examen indispensable au diagnostic histologique de la plupart des maladies rénales parenchymateuses. Les résultats de la PBR guident le traitement étiologique, aident à établir un pronostic rénal et permettent de mieux définir les mécanismes physiopathologiques des atteintes rénales (**Lantz *et al.*, 1996**).

Les techniques de microscopie optique et d'immunofluorescence doivent être systématiquement réalisées pour parvenir au diagnostic histologique, la microscopie électronique est dans certains cas indispensable et les autres techniques appartiennent plus au domaine de l'investigation et de la recherche (technique de biologie moléculaire, de protéomique) (**Walker *et al.*, 1996**).

2. Mesures préventives générales:

Certaines mesures permettent de prévenir la survenue d'une atteinte rénale iatrogène :

- ✓ Utilisation d'alternatives médicamenteuses d'efficacité comparable efficaces et non néphrotoxiques.
- ✓ Prise en compte des facteurs de risque lors de la prescription, et correction dans la mesure du possible.
- ✓ Hydratation abondante des patients avant et pendant le traitement afin de maintenir une perfusion rénale suffisante (notamment pour les patients traités par IEC, ARA II et/ou AINS, qui entraînent des altérations hémodynamiques au niveau rénal chez les patients ayant une hypovolémie significative se manifestant par une hypotension, une diminution de l'élasticité de la peau ou une perte de poids importante et rapide).
- ✓ Mesure de la fonction rénale de base avant initiation du traitement (estimation du DFG par équation MDRD ou Cockcroft-Gault chez l'adulte et Schwartz chez les enfants).
- ✓ Pour les médicaments majoritairement éliminés dans les urines, ajustement du dosage selon l'état de la fonction rénale. La plupart d'entre eux ne requièrent pas d'ajustement de dose tant que la clairance rénale reste supérieure à 50 ml/mn.
- ✓ Administration lente pour les médicaments administrés par voie intraveineuse.

- ✓ Surveillance de la fonction rénale et des signes vitaux (clairance rénale, tension artérielle, protéinurie), surtout si traitement au long cours
- ✓ Eviter les associations de médicaments néphrotoxiques (**Neto *et al.*, 2007; Naughton, 2008; Lopez-Novoa *et al.*, 2011**)

3. Traitement:

Dans un premier temps, l'arrêt du traitement néphrotoxique est primordial.

Dans le cas d'une insuffisance rénale fonctionnelle, c'est-à-dire le cas où le rein n'est pas endommagé, l'arrêt du traitement en cause permet de retourner à une fonction rénale normale.

Un remplissage vasculaire sera aussi effectué (par des boissons ou des perfusions) afin de remonter la volémie (cela restaure le volume sanguin).

Dans le cas où la cause est organique, l'arrêt du médicament en cause est aussi indispensable, mais les différents types de lésions causées peuvent être irréversibles.

Dans certains cas, la mise en place d'une corticothérapie sera nécessaire.

Lorsque les reins ne fonctionnent plus à cause de l'atteinte toxique du médicament, une épuration extra-rénale pourra aussi être effectuée, elle permettra en quelque sorte de purifier le sang en cas de défaillance rénale aiguë ou chronique (**Corinne, 2021**).

Dans les cas où l'insuffisance rénale chronique s'est installée et est irréversible, les traitements viseront à corriger au mieux cette diminution de la fonction rénale. Dans ce cas, les traitements disponibles sont :

3.1 Transplantation :

La transplantation quand elle est possible est le meilleur traitement. La transplantation sans dialyse préalable est préférable (greffe préemptive). Deux possibilités existent : greffon prélevé sur un donneur en état de mort cérébrale (problème de disponibilité) ou chez un donneur vivant (problème d'information des patients et de leur famille, ainsi que des proches) (**Guide du parcours de soins, 2012**).

3.2. Dialyse

La dialyse est habituellement indiquée lorsque le DFG est inférieur à 10 ml/min/1,73 m² ou lorsqu'apparaissent les premières manifestations cliniques du syndrome d'insuffisance rénale terminale. Les contre-indications au traitement par épuration extra-rénale sont rares et appréciées par le néphrologue au cas par cas. La dialyse péritonéale (DP) est ambulatoire et réalisée de manière quotidienne : en journée, dialyse péritonéale continue Ambulatoire (DPCA), ou nocturne, dialyse péritonéale automatisée (DPA). Elle peut être assistée par une infirmière à domicile. Une prise en charge en EHPAD est également possible. Les séances d'hémodialyse sont réalisées en centre (centre de dialyse), ou hors centre (unité de dialyse médicalisée (UDM), à domicile ou en unité d'auto dialyse). Dans ce dernier cas, le patient a bénéficié d'un apprentissage et exécute lui-même son traitement, seul (auto dialyse simple) ou aidé par une infirmière (auto dialyse assistée) ou par une personne de l'entourage formée à la technique (dialyse à domicile). L'implication du médecin traitant, en relation avec le néphrologue, est indispensable dans le cadre d'une dialyse hors centre (**Guide du parcours de soins, 2012**).

CHAPITRE VI
MATERIEL
ET METHODE

1. Lieu de stage

Notre travail est rétrospective observationnel et analytique a été réaliser au sein du service de néphrologie du centre hospitalier universitaire (CHU) d'Hussein Dey « Parnet ». Notre étude a pour but de confirmer la présence d'une néphrotoxicité médicamenteuse chez les insuffisants rénaux. Dans notre travail nous avons doser les paramètres biochimiques et hématologiques sur 35 patients.

2. La population étudiée

Notre étude a été faite sur 35 patients (13 hommes et 22 femmes) qui sont âgé(e)s de 15 aux 88ans, entre les 70 et 80 ans présentent une insuffisance rénale suivis au service de néphrologie dans la période de notre étude,

3. Le recueillement des données :

Les données sont recueillies à partir des dossiers médicaux de suivi, et du registre contenant les résultats des bilans biologiques de ces patients. Les données ont été rapportées sur une fiche d'enquête individuelle contenant les résultats des bilans biologique de ces patients. Les données ont été rapportées sur une fiche technique contenant :

- Nom et prénom de patient.
- Sexe et l'âge.
- Les antécédents des patients.
- Prise médicamenteuse.
- Paramètres vitaux.
- Paramètres biologiques.
- Examen biologiques des urines.

4. Le traitement et L'analyse des données :

- ✓ La saisie et l'analyse des données sont effectuées sur le logiciel SPSS® (version 26).
- ✓ Les calculs ont été réalisés à partir du programme informatique « Excel ».
- ✓ Les données sont exprimées en moyenne \pm écart type pour les variables continues avec une distribution normale.

5. Techniques de dosage des différents paramètres biologiques :

Les paramètres sont mesurés par des méthodes spectrophotométriques en utilisant des automates.

5.1 La Numération De Formule Sanguine (Hémogramme) :

C'est l'étude cytologique quantitative et qualitative du sang circulant. Il comprend :

- la détermination des nombres absolus de globules rouges, de globules blancs et des plaquettes ;
- Le dosage de l'hémoglobine et la mesure de l'hématocrite ;
- le calcul des constantes érythrocytaires : VGM, TCMH et CCMH ;
- l'établissement pour les globules blancs de la formule leucocytaire donnant les pourcentages des différents types de leucocytes : polynucléaires neutrophiles, polynucléaires, éosinophiles, basophiles, lymphocytes.

5.2. Préparation des réactifs :

Les Réactifs de la réaction immunologique sont prêts à l'emploi et pré-répartis dans la cartouche. (Annexes)

5.3 Exploration de la fonction rénale sur sérum

Nous avons utilisé pour se dosage l'analyseur automate KANZA TX 240.

A- Dosage de l'urée

➤ Principe

Nous avons utilisé pour se dosage l'analyseur automate KANZA TX 240, le réactive est utilisé pour mesure la concertation de l'urée par une méthode cinétique enzymatique. Au cours de la réaction, l'urée est hydrolysée par l'Uréase en ammonium et en dioxyde de carbone. Le glutamate de déshydrogénase (GLDH) catalyse la canonisation de l'ammoniac et d'oxoglutarate en glutamate avec oxydation de concomitant du β -nicotinamide-adénine-dinucléotide réduit (NADH) en β - nicotinamide-adénine dinucléotide (NAD).



$\text{NH}_3 + 2 \text{ oxoglutarate} + \text{NADH} + \text{H}^+ \xrightarrow{\text{GLDH}} \text{Glutamate} + \text{NAD}^+ + \text{H}_2\text{O}$

La diminution de l'absorbance due à la conversion de NADH en NAD⁺, mesurée pendant un temps donné à 340 nm, est proportionnelle à la concentration de l'urée dans le sérum.

➤ Préparation du réactif

Flacon R2 : utiliser un objet non coupant pour enlever la capsule. Verser sans délai, le contenu de la capsule (enzyme-coenzyme) dans le flacon R2 (tampon) dans le flacon R1 (Tampon). Agiter doucement jusqu'à complète dissolution avant d'utiliser le réactif (pendant 2 minutes). (Annexes)

B- Dosage de créatinine

➤ Principe

L'automate TX 240 détermine la concentration de la créatinine par une méthode cinétique de Jaffé modifiée. Au cours de la réaction, la créatinine se combine avec le picrate en milieu alcalin pour former un complexe créatinine-picrate. Le système TX 240 distribue automatiquement les volumes d'échantillons et de réactifs appropriés dans une cuvette. Le système contrôle la variation de l'absorbance à 492 nm (490-510). Cette variation d'absorbance est directement proportionnelle à la concentration en créatinine dans l'échantillon, selon la réaction suivante :

Créatinine + acide picrique pH alcalin → complexe jaune orangé.

➤ Préparation de réactif

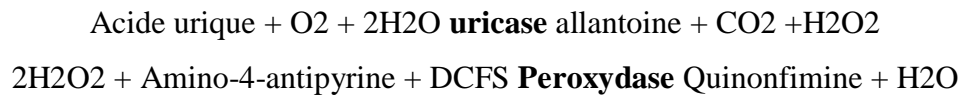
Mélanger le réactif R1 (Hydroxyde de sodium à 1.6 mol/l) et R2 (Acide picrique 17.5 mmol/l). Le volume peut être mesuré avec une éprouvette graduée. Le R1 et le R2 peuvent être ajoutés séparément dans l'analyseur. (Annexes)

C- Dosage de l'acide urique

➤ Principe

Le système d'analyseur automate TX 240 distribue automatiquement les volumes appropriés de l'échantillon et du réactif dans la cuve à réaction. Le dosage de l'acide urique est fait par une méthode colorimétrique, basée sur la propriété de l'acide urique

d'être oxydé par l'uricase en l'allantoïne et le peroxyde d'oxygène. Le peroxyde d'oxygène réagit avec la 4-aminoantipyrine (4-AAP) et le 3.5 dichloro-2hydroxybenzene sulfonâtes (DCHBS) dans une réaction catalysée par la peroxydase pour donner un produit coloré. Selon la réaction suivante :



Le système contrôle ainsi le changement d'absorbance à 520 nm. Ce changement d'absorbance est directement proportionnel à la concentration de l'acide urique de l'échantillon.

➤ Préparation du réactif

Flacon R1 : utilisée un objet non coupant pour enlever la capsule aluminium. Verser sans délai le contenu de flacon R1 (enzyme) dans le flacon R2 (tampon). Agiter doucement jusqu'à complète dissolution avant d'utiliser le réactif pendant 2 minutes.

(Annexes)

5.3. Bilan phosphocalcique

Le dosage colorimétrique de calcium et phosphore a été fait au moyen de l'analyseur automate KANZA TX 240.

A- Dosage calcium

Le calcium présent dans l'échantillon réagit avec le bleu de méthylthymol en milieu alcalin pour donner un complexe coloré quantifiable par spectrophotomètre à 610 nm. La présence de 8-hydroxyquinoléine permet d'éviter l'interférence du magnésium.

➤ Préparation du réactif

Mélanger 1 volume du flacon R1 avec 1 volume du flacon R2, dans un flacon soigneusement lavé avec HCl 0.1 N puis bien rincer à l'eau déminéralisée les réactifs peuvent aussi être ajoutés séparément.

5.4. Ionogramme sanguin

Nous avons utilisé pour le dosage quantitatif de (sodium et potassium) plasmatique l'analyseur automatique JOKOH.

A- Dosage du sodium

L'analyseur automatique JOKOH détermine la concentration de sodium par un potentiomètre à électrode sélective (électrométrie). Ces électrodes fonctionnent comme une

pile de concentration et mesurent la différence de potentielle (ddp) de part et d'autre d'une membrane sélective, c'est à dire la ddp reliée a l'activité des ions. Un tampon a forte concentration molaire et employé pour établir une force ionique constante ceci sert a maintenir un coefficient d'activité constante pour les électrodes. Une fois l'activité et la fraction moléculaire constante sont établies, l'électrode est étalonné sur des valeurs des concentrations selon l'équation suivante :

$$E = \text{constante} + (\text{pente}) (\log [\text{Na}^+])$$

B- Dosage du potassium

Par même principe que le dosage de Na^+ , Une fois l'activité et la fraction moléculaire constante sont établies, l'électrode est étalonné sur des valeurs des concentrations selon l'équation suivante :

$$E = \text{constante} + (\text{pente}) (\log [\text{K}^+])$$

soigneusement lave avec HCl 0.1 N puis bien rincer a l'eau déminéralisé les réactive peuvent aussi être ajouté séparément.

CHAPITRE VII
RESULTATS
ET
DISCUSSION

CHAPÏTRE VII : RESULTATS ET DISCUSSION

I. Caractéristiques démographiques :

La période d'étude c'est étalé sur un ans (entre 2020 et 2021), plus de 100 patients souffrants d'une maladie rénale ont été examinés au service de néphrologie du CHU d'Hussein-Dey (Hôpital Pr. NEFISSA HAMOUD Ex PARNET). 35 patients ont été diagnostiqués par la néphrotoxicité médicamenteuse ; parmi eux 10 patients ont bénéficié d'une ponction biopsie rénale(PBR).

I.1. En fonction de l'âge :

L'âge moyen de nos patients au moment du traitement néphrotoxique est de $64,54 \pm 16,98$ ans entre les 70 et 80 ans on a le maximum d'atteinte rénale (tableau n°02).

Intervalle de l'âge	Effectifs	Pourcentage
<20	01	3%
[20-29]	03	9%
[30-39]	02	6%
[40-49]	04	11%
[50-59]	02	6%
[60-69]	7	20%
[70-80]	13	37%
>80	3	9%

Tableau n° 02 : répartition des patients en fonction de l'âge.

I.2. En fonction de sexe :

Pour déterminer le sexe le plus touché par la néphrotoxicité médicamenteuse nous avons classé nos patients selon le sexe. (Figure 05)

On note une nette prédominance féminine (F) dans 60% des cas, avec un sex-ratio (F/H) de 1.69. D'autre partie le sexe masculin représente 40%.

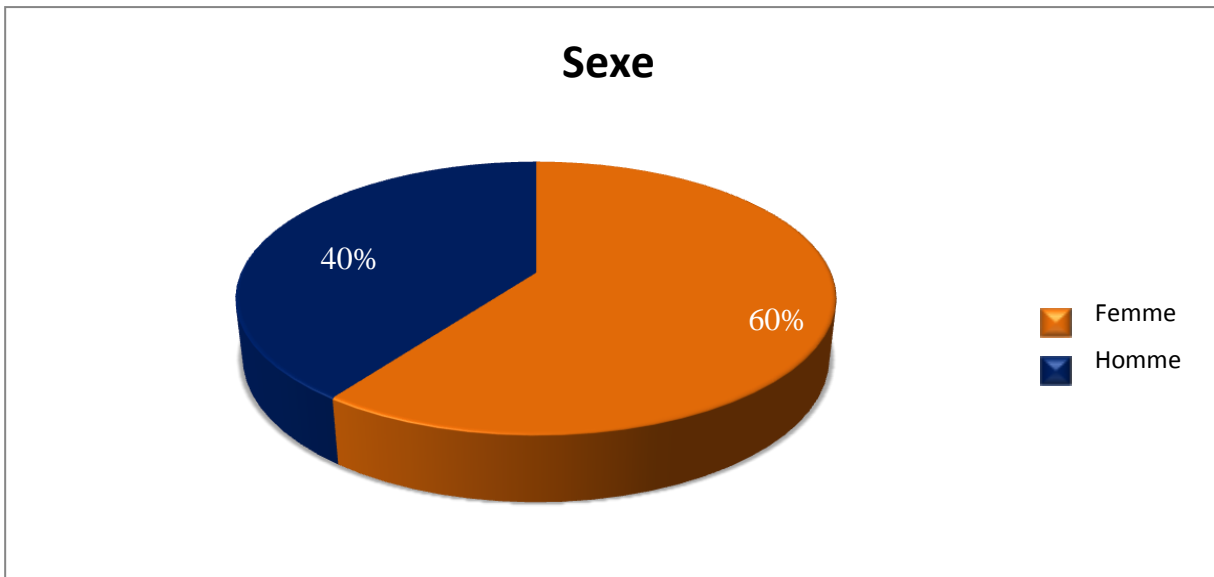


Figure 05 : répartition des patients en fonction de sexe

II. Caractéristiques cliniques à l'admission

L'ancienneté de l'hypertension artérielle (HTA) est notée chez 85,7% des patients et 42,9% des patients sont diabétiques (tableau III).

68,6% des patients atteints de maladies inflammatoires, dont 26% ont la goutte, 20% ont des maladies inflammatoires rhumatismales, 17% ont l'arthrose, 14% qui ont des maladies inflammatoires digestives, 14% allergie à certains médicaments, 6% ont le lupus et 3% ont la sarcoïdose (figure 06).

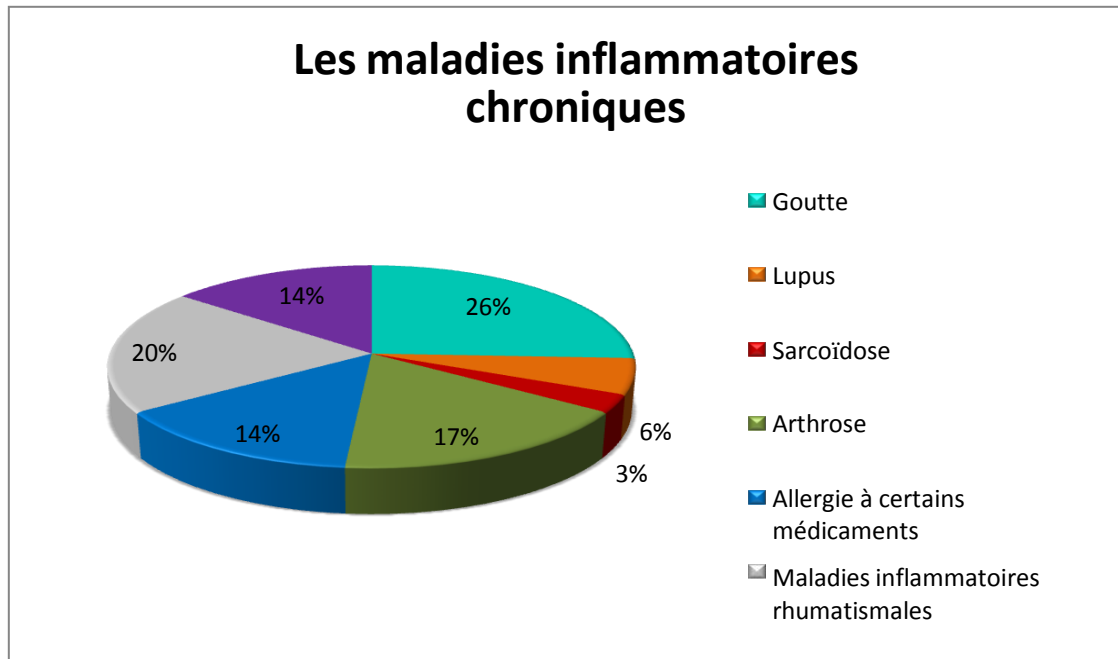


Figure 06 : Différentes maladies inflammatoires qui touchent les reins par la Néphrotoxicité.

II.1. HTA : A l'admission la pression artérielle systolique moyenne est de 130 ± 20 mmHg et diastolique 70 ± 10 mmHg. (Tableau n° 3).

II.2. Diabète : la Glycémie moyenne de nos patients est $1,2 \pm 0,37$ g/l avec des extrêmes de $0,7 \pm 1,98$ g/l. (Tableau n° 3).

II.3. Les maladies inflammatoires: les maladies inflammatoires sont retrouvées chez 24 patients sur 35 ce qui correspond à 68,6%. Le taux moyen de CRP dans le sang est $17,01 \pm 14,36$ mg/l avec des extrêmes de 2 et 53 mg/l. (Tableau n° 3).

Les antécédents		
Les maladies	Fréquence (n)	Pourcentage (%)
HTA	30	85,7
Diabète	15	42,9
Maladies inflammatoires	24	68,6

Tableau n°3: Répartition des patients selon les antécédents.

III. Caractéristiques biologiques à l'admission :

III.1. La clairance de la créatinine à l'admission : Meilleur reflet de la fonction rénale, La clairance moyenne de la créatinine à l'admission selon la formule MDRD est à $45,81 \pm 20,47$ ml/min/1,73m² avec des extrêmes de 4,74 et 90,41/min/1,73m².

III.2. L'Urée : le taux moyen de l'urée dans le sang est $0,55 \pm 0,30$ g/L avec des extrêmes de 0,12 et 1,26 g/L..

III.3. La créatinine : le taux moyen de la créatinine dans le sang est $18,05 \pm 15,34$ mg/L avec des extrêmes de 5 et 85 mg/L.

III.4. Bilan de la crase sanguine :

Le taux moyen des plaquettes est de 244228 ± 92302 éléments /mm³.

Tous les patients ont un TP normal avec une moyenne de $77 \pm 9,5\%$.

III.5. L'éosinophilie :

L'hyper éosinophilie est retrouvée chez 22 patients avec une prévalence de 62,9%. Le taux moyen de l'éosinophile dans le sang est $5,60 \pm 5,47\%$ de globules blancs avec des extrêmes de 0,05 et 28,3 % de globules blancs.

III.6. Hémoglobines :

L'anémie est retrouvée chez 18 patients avec une prévalence de 51,1%. La moyenne d'hémoglobine est de $11,86 \pm 1,53$ g/dl avec des extrêmes 6,7 et 15,3g/dl.

IV. Les Corrélations :

IV.1. Corrélation entre le sexe de patients - la durée de traitement par les AINS:

Il existe une corrélation significative entre la durée de traitements par les AINS et le sexe de patients. En effet, les femmes sont plus exposées aux maladies inflammatoires par rapport aux hommes pour plusieurs raisons, par exemple: les hormones sexuelles, la grossesse... ($P < 0.01$). (figure7).

La durée moyenne de traitement par les AINS est $5 \pm 1,58$ ans avec des extrêmes de 5 et 9 ans.

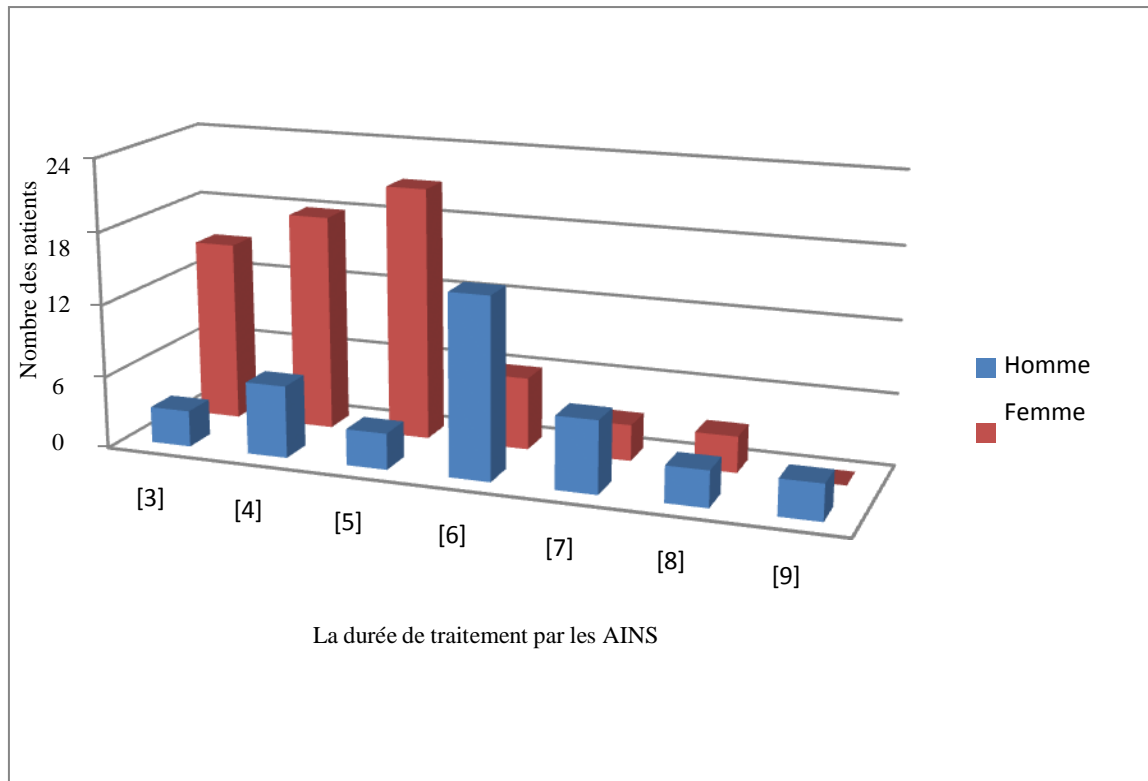


Figure 7: Corrélation la durée de traitements par les AINS – le sexe de patients.

IV.2. Corrélation l'HTA - l'âge :

Il existe une corrélation significative entre la l'HTA et l'âge des patients. En effet, la majorité des patients âgées sont hypertendues, Sa relation forte avec l'âge laisse présager une augmentions de nombre des sujets hypertendus ($p < 0,01$). (Figure8).

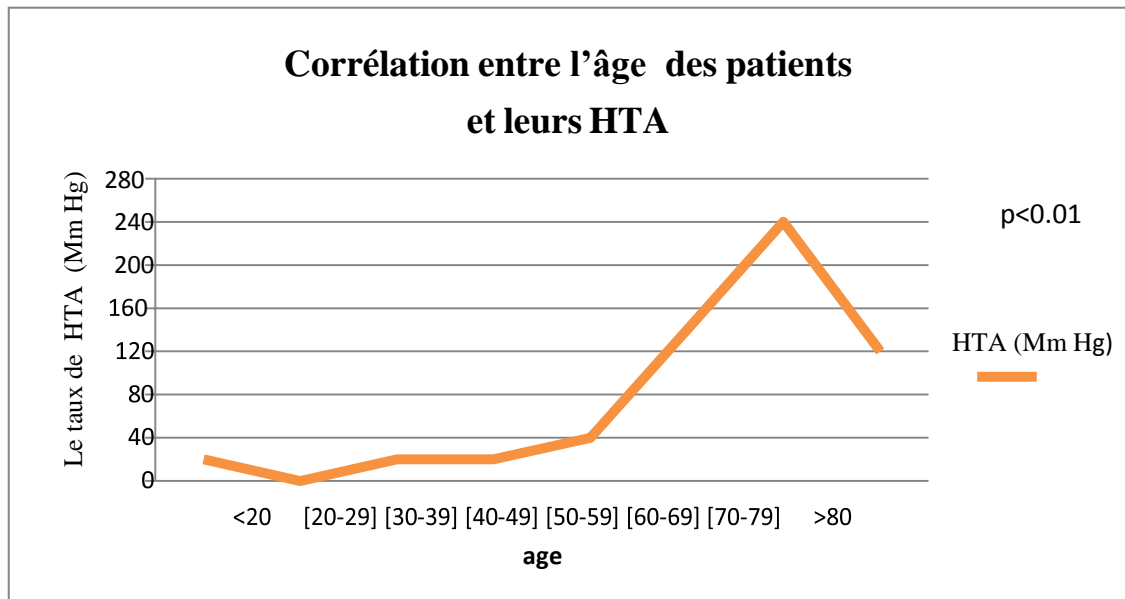


Figure8: la corrélation entre l'âge des patients et leurs HTA.

IV.3. Corrélation la durée de traitements par les AINS - la créatinine :

L'action des AINS favorise l'apparition d'une néphrotoxicité, car plus la durée de traitement par les AINS est longue, plus les reins perdent leur fonction, et cette néphrotoxicité se traduit en règle générale par une élévation de la créatinine sanguine ($p < 0,01$). (Figure9).

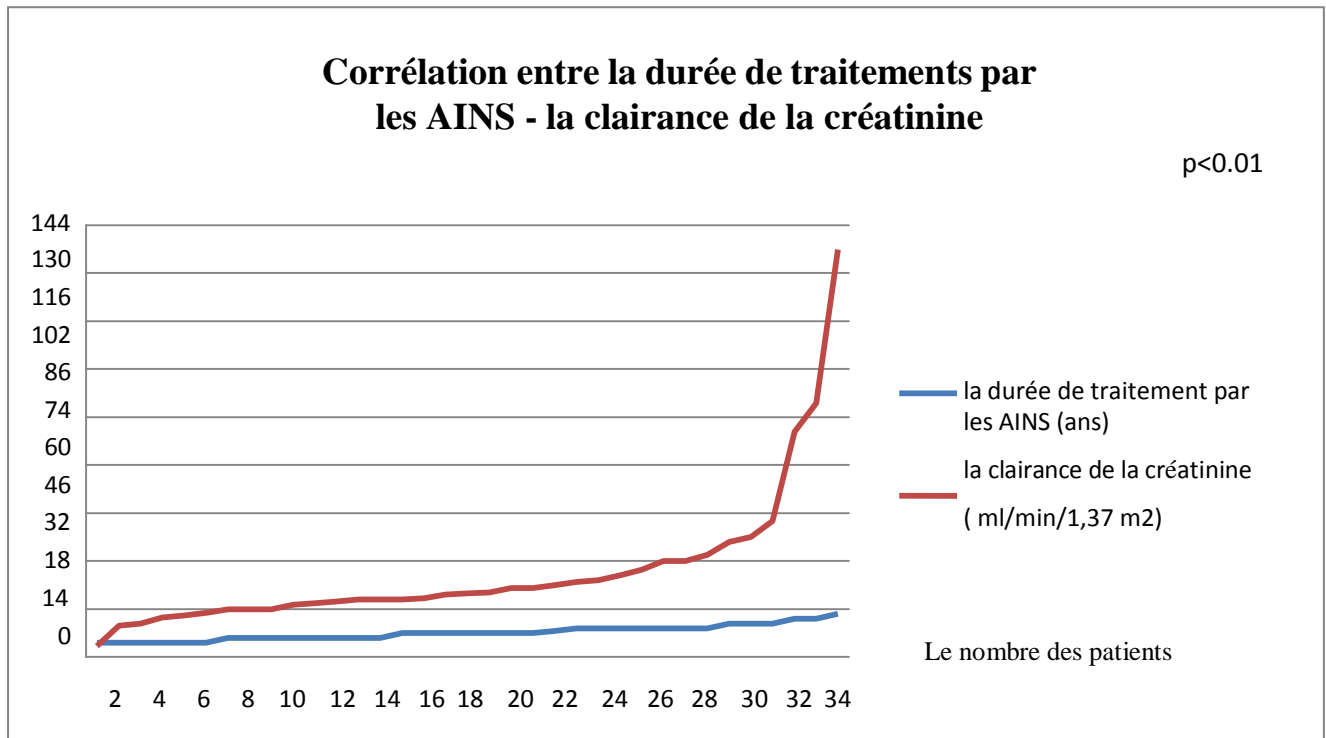


Figure 9 : Corrélation la durée de traitement par les AINS - la créatinine.

IV.4. Corrélation entre la durée de traitement par les AINS – l'éosinophilie:

Il existe une corrélation significative entre la durée de traitements par les AINS et le taux d'éosinophile. En effet, le taux d'éosinophilie augmente avec la durée du traitement par AINS chez les patients ($p < 0,01$) (figure10).

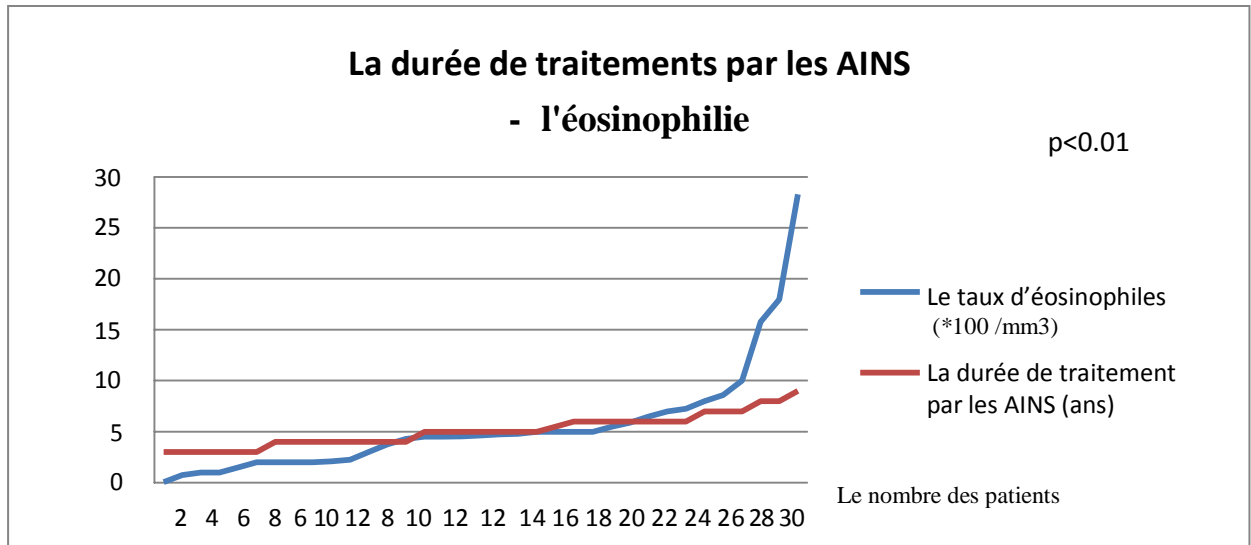


Figure 10: Corrélation la durée de traitement par les AINS - l'éosinophilie.

IV.6. Corrélation durée de traitement par les AINS - le DFG:

Il existe une corrélation significative entre la durée de traitements par les AINS et la DFG. En effet, la fonction rénale est affectée par la durée de traitements par les AINS ($p < 0,01$). (Figure 11).

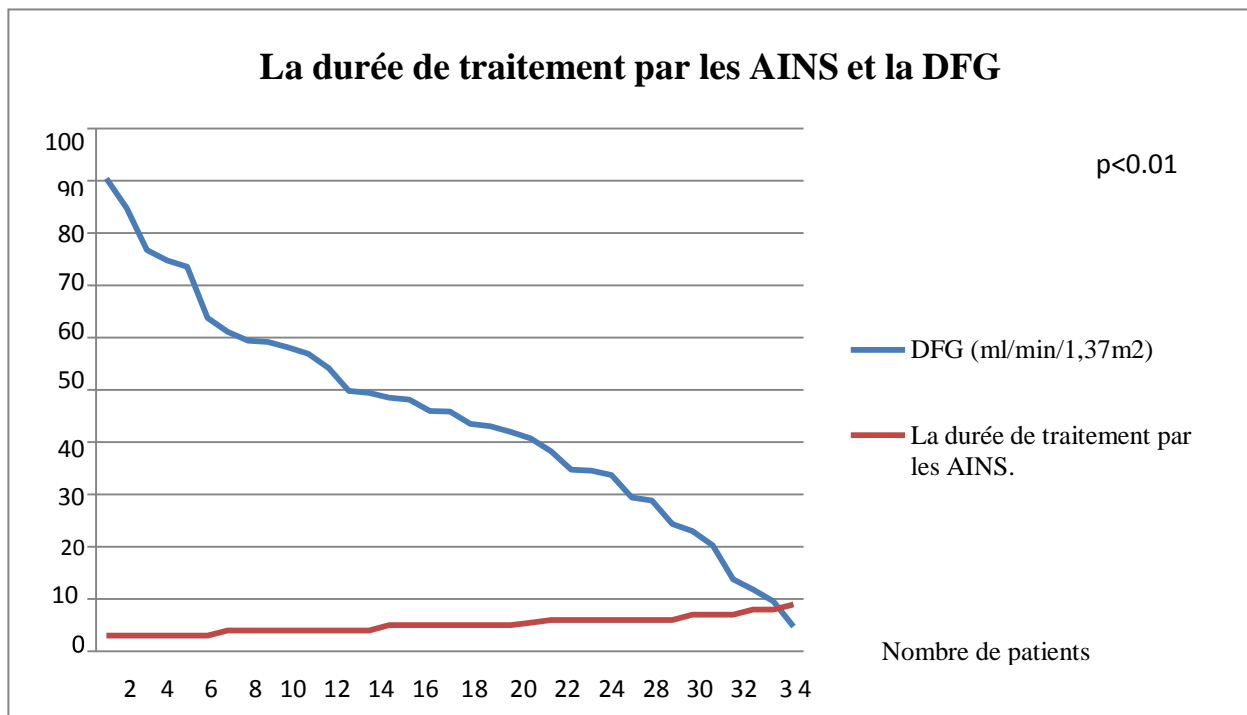


Figure11: Corrélation durée de traitement par les AINS - la DFG.

IV.7. Corrélation l'éosinophilie -DFG :

Il existe une corrélation significative entre l'éosinophile et la DFG des patients. En effet, la fonction rénale est affectée par le taux de l'éosinophilie ($P < 0,01$). (figure12)

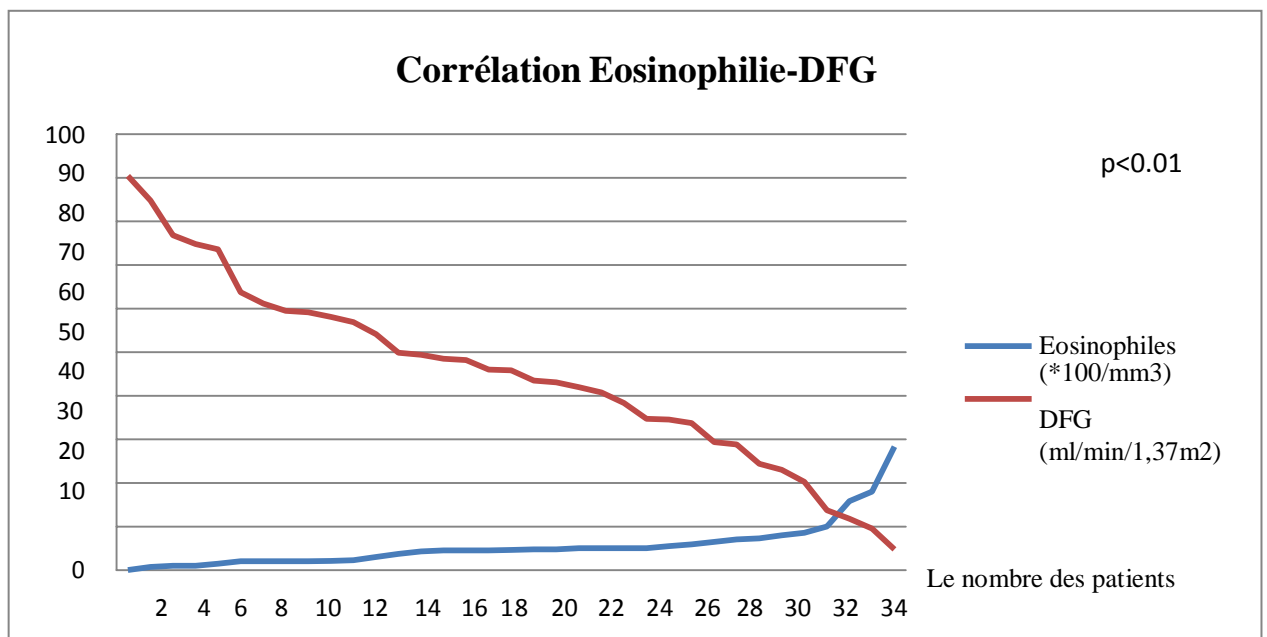


Figure12: corrélation entre l'éosinophilie des patients et leurs DFG.

DISCUSSION

DISCUSSION

Notre étude est faite pour estimer la présence d'une néphrotoxicité médicamenteuse chez les insuffisants rénaux. Dans notre travail nous avons dosé les paramètres biochimiques et hématologiques sur 35 patients.

La majorité de nos patients étaient de sexe féminin dans 60% des cas. Cette prédominance féminine a été également retrouvée dans la majorité des études sur l'insuffisance rénale comme celle de **(Mataloun, 2006)** dans une étude brésilienne avec 53,8% et celle **(Idrissi .Z, 2016)** au Maroc en 2016 avec 56,2% des cas. Par contre, **(Hu.W et al., 2020)** ont observé une légère prédominance masculine de 62,84%. La majorité des femmes algériennes ont un travail physique intense qui provoque des douleurs articulaires qui les poussent à consommer beaucoup de médicaments parfois sans prescription.

Dans notre étude, une nette augmentation de l'incidence de la néphrotoxicité médicamenteuse a été constatée à partir de l'âge de 70 et 80 ans ou 51,42% des patients avaient un âge de 70 et 80 ans. Il a également été retrouvé dans la majorité des études sur la néphrotoxicité médicamenteuse telle que celle menée par **(Barrett B & Parfrey P, 2006 ; Janak B & Amit, 2021)**. D'autres études telles **(Cynthia A, 2008)** ont indiqué des facteurs de risque de néphrotoxicité induite par les médicaments à partir de 60 ans et l'étude de **(Singh et al., 2003)** à partir de 65 ans. Il existe une augmentation de la consommation médicamenteuse en parallèle avec l'âge ce qui provoque l'apparition de maladie rénale chronique d'origine médicamenteuse. En plus de l'incidence plus élevée du diabète et des maladies cardiovasculaires, à l'origine d'une prise médicamenteuse encore plus importante ; ils sont aussi exposés à davantage de procédures diagnostiques et thérapeutiques susceptibles de nuire à la fonction rénale.

Grâce à notre étude, nous avons constaté que la majorité (68,8%) des patients souffrent de diverses maladies inflammatoires. Ainsi, nous avons conclu à l'impact négatif de diverses maladies inflammatoires sur les reins en suite à la prise importante des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). En effet les médicaments néphrotoxiques provoquent des lésions toxiques, notamment une glomérulonéphrite et une lésion interstitielle. Tel que l'étude que celle menée par **(Rossert, 2001)** et **(Prezella M, 2005)**.

Nous avons trouvé que 69,8 % des patients hypertendus, et presque tous nécessitaient un traitement antihypertenseur.

En effet, l'association d'antihypertenseurs et d'AINS est associée à un risque accru de néphropathie d'origine médicamenteuse. Ces résultats sont similaires à ceux trouvés **(Izedine et**

DISCUSSION

al., 2004) et (**Lapi et al.**, 2013) qui ont confirmé que l'administration d'AINS était susceptible d'augmenter la perfusion artérielle et de réduire l'efficacité du traitement, l'hypertension artérielle, qui augmente le risque de néphropathie vasculaire.

Parmi les patients, on a trouvé 34,9% des diabétiques. En effet, le rein du diabétique est connu pour être vulnérable sujet non seulement à la néphropathie diabétique qui est délétère par plusieurs mécanismes physiopathologiques (stress oxydatif, rigide vasculaire, dysfonction endothéliale) mais aussi à des affections autres que le diabète tels que les néphropathies interstitielles liées aux affections chroniques comme les vascularités, ou affections aiguës répétées ; infections urinaires et prises médicamenteuses (néphrotoxicité, allergies, produits de contraste) ,telle que celle rapporté par (**Hartemann & Grimaldi**, 2013).

Cependant, il existe une corrélation significative ($p < 0.01$) entre la durée de traitements par les AINS et le DFG, dont la durée de traitements par les AINS en augmentation suivi d'une diminution du DFG. En effet la consommation le plus souvent des AINS affecte le taux de DFG de façon décroissante c'est ce que nous fait dire que la durée de traitement par les AINS affecte le taux de DEG de façon décroissante c'est ce qui nous fait dire que la durée de traitement par les AINS est la cause de la néphrotoxicité, telle que l'étude faite par (**Murray et al.**, 1995) elle a constaté que l'effet rénal indésirable des AINS à courte durée d'action se dissipe dans un intervalle d'administration, de sorte qu'un effet global négligeable se produit. En revanche (**Jonathan et al.**, 2020) a conclu que l'utilisation d'AINS n'aurait pas des effets néfastes sur la fonction rénale au fil du temps.

En règle générale, la prise d'AINS à doses thérapeutiques pendant une courte période est considérée comme sécuritaire, tel que rapporté par (**Broe ME**, 1999)

D'une façon générale, la toxicité semble liée à la dose. De plus, il semble que les AINS à longue durée d'action sont plus néphrotoxiques que les AINS à courte durée d'action tout simplement parce que, l'élimination du produit étant plus lente, la période de récupération est plus longue. telles que celle menée par (**Matzke & Frye**, 1997).

**CONCLUSION
ET
PERSPECTIVES**

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les résultats de notre étude, s'appuient forcément sur la relation étroite entre les médicaments et l'insuffisance rénale.

Du point de vue épidémiologique, la néphrotoxicité médicamenteuse affecte les sujets âgés de sexe féminin. Les conditions socio-économiques défavorables de nos patients constituent un obstacle à la prise en charge de la pathologie et de ses complications.

La prévalence, l'importance clinique et pronostique de la néphrotoxicité médicamenteuse chez les individus atteints de maladies rénales ont longtemps été sous évaluées.

Nous avons trouvé dans notre étude que les AINS affectent les reins en les exposant au risque de développer une hypovolémie relative ou absolue en raison de leur effet inhibiteur sur les prostaglandines qui provoquent une vasoconstriction dans les artérioles afférentes.

De plus, les médicaments à courte durée d'action sont préférables aux médicaments à longue durée d'action. De plus, il est recommandé d'optimiser l'état du volume et de la fonction cardiaques avant et pendant le traitement. Les intervalles de dosage des AINS doivent être ajustés pour tenir compte de l'élimination réduite du médicament.

A partir de notre étude, nous pouvons dire qu'avec l'âge, la susceptibilité à diverses maladies chroniques augmente, y compris la pression artérielle, le diabète et de nombreuses maladies inflammatoires, obligeant le patient à utiliser une variété de médicaments, y compris des médicaments qui affectent négativement les reins, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS); ce dernier a un effet négatif sur les reins, et il y a donc une diminution des urines et une augmentation de l'éosinophilie, la créatinine ; et par la suite une diminution du taux de DFG, ce qui indique une néphropathie, qu'elle soit aiguë ou chronique.

La possibilité d'une alternative thérapeutique non ou moins toxique devrait toujours être envisagée. Les agents potentiellement néphrotoxiques ne devraient être utilisés que s'ils peuvent apporter un bénéfice significatif par ailleurs. Enfin, avant d'envisager l'utilisation de molécules prometteuses pour la protection rénale, mais d'efficacité incertaine, un simple respect des règles de prescription des médicaments néphrotoxiques, et la correction des facteurs de risque associés d'insuffisance rénale doivent être réalisés.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

-A-

Adam A., et al. (2003). La biologie clinique et la pharmacothérapie. Maloine, P284.

Ader JL., Carré F., Dinh-Xuan AT., Duclos M., Kubis N., Mercier J., et al. (2003).

Physiologie rénale. In : Physiologie.- 2ème édition. Paris : Masson, p 181.

Akcan-Arikan A., Zappitelli M., Loftis LL., Washburn KK., Jefferson LS., GoldsteinSL. (2007)

Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. IN; CUEN. Volume 71, Issue 10,

Pages 1028-1035

Alain Ramé., Théron Sylvie. (2009). Livre anatomie et physiologie. Édition Elsevier Mason SAS. Italie, P 244.

Alexandre K.(2018) La Revue du praticien.

Allaire A., Mrozovski J., Lefort L. (2005). Les produits de contraste en imagerie médicale. Le moniteur des pharmacies et des laboratoires, P15.

Allaire O., Cecchin M., Lefevre M., Bankoussou S., Sako B. (2011). Évaluation du débit de filtration glomérulaire et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. HAS : rapport d'évaluation technologique.

Arkouche W., Brillet G., Cao-huu T., Issad B., Siohan P., Souid M., Stroumza P., Tollis F., Urena P., Pengloan J. (2004). Recommandations concernant la prévention de la néphropathie aux produits de contraste iodés. Néphrologie.

-B-

Bacchetta J., Dubourg L., Juillard L., Cochat P.(2009). Non-drug-induced nephrotoxicity. Podiatry Nephrology. 24(12):2291-300

Balant LP, Dayer P, Fabre J. (1983). Consequences of renal insufficiency on the hepatic clearance of some drugs. Int J Clin Pharmacology: 3(6):459-74.

Barrett BJ, Parfrey PS. (2006). Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med.* Jan 26; 354(4):379-86. doi: 10.1056/NEJMcp050801.

Belén P & Patrick S. (2008). Service de néphrologie et hypertension, Département de médecine interne, HUG ; articles: Néphrologie; L'insuffisance rénale aiguë.

Bollee G., Dahan K., Flamant M., et al.(2011). Phenotype and outcome in hereditary tubulointerstitial nephritis secondary to UMOD mutations. *Clin J Am Soc Nephrol*; 6(10): 2429–2438.doi: [10.2215/CJN.01220211](https://doi.org/10.2215/CJN.01220211)

Border W., Lehman D., Egan J., Sass H., Glode J., Wilson C.1794. Antitubular basement-membrane antibodies in methicillin-associated interstitial nephritis. *N Engl J Med*;291:381–4.

Bowmer CJ, Lindup WE. (1982). Decreased drug binding in uraemia: effect of indoxyl sulphate and other endogenous substances on the binding of drugs and dyes to human albumin. *Biochem Pharmacol* .

Breyer MD, Badr KF.1995. Arachidonic acid metabolites and the kidney. In: Brenner BM eds. *The kidney*. Philadelphia: WB Saunders, 754-788.

Brian J., Werth. (2020). PharmD, University of Washington School of Pharmacy dans Manuel MSD.

Broe ME.(1999). Elseviers MM, Analgesic nephropathy: is it caused by multi-analgesic abuse or single substance abuse, *Drug Safety*.

Brooker Christine .(2001). Le corps humain: Étude, structure et fonction. 2^{ème} édition. Édition De boek. Bruxelles, P 340.

-C-

Calop J., Limat S., Fernandez C., Aulagner G. (2012). Pharmacie clinique et thérapeutique. 4^{ème} Edition. Maloine Ed, P1296.

Carlos C., Sonehara N., Oliani S., Burdmann E .(2014). Predictive Usefulness of Urinary Biomarkers for the Identification of Cyclosporine A-Induced Nephrotoxicity in a Rat Model. *PLoS ONE*, 9, e103660.

Catizone Luigi ,(1982). Guide de la dialyse. P. 5-40.

Chopin N, (1995). protéinurie : stratégie d'étude Feuille de biologie, vol XXXVI.

Chopra S, Cherian D, Verghese P, Jacob J. (2013). Physiology and clinical significance of natriuretic hormones. *Indian J Endocrinol Metab*, P83-90.

Clarkson M., Giblin L., O'Connell F., et al.(2004). Acute interstitial nephritis :clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant*, 19(11) : 2778-83.

Contreras AM, Ramirez M, Cueva L, Alvarez S, de Loza R, Gamba G.(1994). Low serum albumin and the increased risk of amikacin nephrotoxicity. *Rev Invest Clin*.

Corinne Insnard-Bagnis.(2021). Néphrotoxicité . Deuxieme.avis.fr.prévention.

Cuen. (2016). Collège universitaire des enseignants de néphrologie. Chapitre 15 : Insuffisance rénale chronique et maladies rénales chroniques. In: Néphrologie. 7ème ed. ELLIPSES, P.229-48.

-C-

Calop J., Limat S., Fernandez C., Aulagner G. (2012). Pharmacie clinique et thérapeutique. 4ème Edition. Maloine Ed, P1296.

Carlos C., Sonehara N., Oliani S., Burdmann E .(2014). Predictive Usefulness of Urinary Biomarkers for the Identification of Cyclosporine A-Induced Nephrotoxicity in a Rat Model. PLoS ONE, 9, e103660.

Catizone Luigi ,(1982). Guide de la dialyse. P. 5-40.

Chopin N, (1995). protéinurie : stratégie d'étude Feuille de biologie, vol XXXVI.

Chopra S, Cherian D, Verghese P, Jacob J. (2013). Physiology and clinical significance of natriuretic hormones. Indian J Endocrinol Metab, P83-90.

Clarkson M., Giblin L., O'Connell F.,et al.(2004). Acute interstitial nephritis :clinical features and response to corticosteroid therapy. Nephrol Dial Transplant, *19(11)* : 2778-83.

Contreras AM, Ramirez M, Cueva L, Alvarez S, de Loza R, Gamba G.(1994). Low serum albumin and the increased risk of amikacin nephrotoxicity. Rev Invest Clin.

Corinne Insnard-Bagnis.(2021). Néphrotoxicité . Deuxieme.avis.fr.prévention.

Cuen. (2016). Collège universitaire des enseignants de néphrologie. Chapitre 15 : Insuffisance rénale chronique et maladies rénales chroniques. In: Néphrologie. 7ème ed. ELLIPSES, P.229-48.

.Cynthia. A., Naughton. (2008). PharmD, BCPS, North Dakota State University College of Pharmacy, Nursing, and Allied Sciences, Fargo, North Dakota.

-D-

D'Addario G, Pintilie M, Leigh N.(2005). Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced nonsmall-cell lung cancer : A meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol*;23:2926–36

Daniel T. (1992). Peptide growth factors and the kidney. In: Seldin DW and Giebisch G eds. *The kidney: physiology and pathophysiology*. New York: Raven Press, 3135-3155.
des inhibiteurs de la calcineurine. *Le Courrier de la Transplantation*.

Desmeules S., Bergeron M., Isenring P.(2003). Acute phosphate nephropathy and renal failure. *N Engl J Med*, 349(10) : 1006-7.

Dominique C, (2005). Insuffisance rénale chronique : contribution du laboratoire de biologie au dépistage et à la surveillance clinique. *Revue Française des Laboratoires*. N° 369.

Dorosz P., Vital D.(2013). LE JEUNNE C. Guide pratique des médicaments. 32ème Edition. Maloine Ed, P1905.

Drissen M., Drissen.R ; (1985) : Soins infirmiers en médecine –chirurgie.

-F-

Fourcade Olivier., Geeraerts Thomas., Minville Vincent., Samii Kamran .(2014). Traité d'anesthésie et de réanimation. 4ème édition. Edition Lavoisier. Paris. P 49.

Francisco A.(2000). Cerver. Le corps humain.

Fries D., Druet P.(1992). Maladies rénales. Hermann science, P644.

Fux C., Christen A., Zraggen S et al.(2007). Effect of tenofovir on renal glomerular and tubular function. *AIDS*;21(11):1483-5.

-G-

Gabow P., Lacher J., Neff T.(1976). Tubulo-interstitial and glomerular nephritis associated with rifampin. Report of a case. *Jama*;235: 2517–8.

Ganong WF, Barret K, Boitano S, Brooks H, Barman S.(2012). Physiologie médicale. 3ème édition. Bruxelles: De Boeck, P 689.

Gérard C., Camburi Stéphanie.(2015). HYPOKALIEMIES : DIAGNOSTIC, TRAITEMENTS ET CONSEILS.

Gibson TP. (1986). Renal disease and drug metabolism: an overview. *Am J Kidney*

Gougoux A. 2009. Physiologie des reins et des liquides corporels. 2ème édition. Québec (Québec): Éditions MultiMondes, P 364.

Guénard H., Bernard B., Michel R., Francois C., Jacques D., Philippe D., Jean D.(2001). Physiologie humaine. 3ème édition. Édition Pradel. 267.

Guide du parcours de soins. (2012). Maladie Rénale Chronique de l'adulte. Haute Autorité de Santé / Service des maladies chroniques et des dispositifs d'accompagnement des malades

Gunning ME., Ingelfinger JR., King AJ., Brenner BM.(1995). Vasoactive peptides and the kidney. In: Brenner BM ed. The Kidney. Philadelphia: WB Saunders, 627-712.

-H-

Hadjadj Samy, Roussel Ronan.(2010). Néphropathie diabétique contrôle du diabète et risque de maladie rénale. La revue semestrielle gratuite de la ligue rein et santé. Reins- Échos. N°8. P : 11-15.

Harbarth S, Pestotnik SL, Lloyd JF, Burke JP, Samore MH.(2001). The epidemiology of nephrotoxicity associated with conventional amphotericin B therapy. Am J Med.

Hartemann A , Grimaldi A . (2013). Guide pratique du diabète . Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson.

Henrich W., Agodoa L., Barrett B., et al.(1996). Analgesics and the kidney : summary and recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from an Ad Hoc Committee of the National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis.

Herlitz L., Mohan S., Stokes M., et al.(2010). Tenofovir nephrotoxicity : acute tubular necrosis with distinctive clinical, pathological, and mitochondrial abnormalities. Kidney Int, 78(11):1171-7.

Hill G.(1996). La biopsie rénale dans les syndromes hémolytiques et urémiques. In: Droz D, Lantz B, editors. La biopsie rénale. Paris: Inserm, p. 366–77.

Hollander D. (1999). Intestinal permeability, leaky gut, and intestinal disorders. Curr Gastroenterol .

Hu W., Lian X., Lin J., Chen Y., Wu Y., Liu W., Yu F., Hao W. (2020) The Incidence, Characteristics, and Use of Suspected Nephrotoxic Drugs in Elderly Patients with Community-Acquired Acute Kidney Injury

-I-

Izzedine H., M'rad M., Bardier A.,et al.(2007). Atazanavir crystal nephropathy. AIDS, 21(17) : 2357-8

-J-

J M M .(1999). Cystatine-C : un reflet de la fonction rénale. Revue française des laboratoires. N° 310. P 18.

Janak B & Amit en 05/06/2021 dans son recherche sur les médicaments néphrotoxiques dans l'université Rocky Vista et l'école de médecine de l'Université du sud de l'Illinois. P1.

-K-

Kamina P. (2014). Anatomie clinique Organes urinaires et génitaux, pelvis, coupes du tronc. 4ème. Vol. 4. MALOINE, P 369.

Kalra PA., Mamtora H., Holmes AM., Waldek S. (1990). Renovascular disease and renal complications of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. Q J Med .

Karie S, Launay-Vacher V, Deray G, Isnard-Bagnis C. (2019). Toxicite renale des l'insuffisance rénale .

Kévin D. (2013). Part du médicament dans l'induction et la complication de l'insuffisance rénale.

Kim D., Kim H., Shin G., Ku S., Ma K., Shin S., et al.(1998). A randomized, prospective, comparative study of manual and automated renal biopsies. American Journal of Kidney Diseases .

-L-

Lantz B., Appay M., Hinglais N.(1996). Techniques et méthodes d'étude de la biopsie rénale. In: Droz D, Lantz B, editors. La biopsie rénale. Paris: Inserm, p. 11–26.

Launay-Vacher V, Karie S, Deray G.(2005). Anticancéreux. 3^e édition. Guide de prescription des médicaments chez le patient insuffisant rénal. Paris : Méditations International.

Launay-Vacher V, Storme T, Izzedine H, Deray G. (2001). Pharmacokinetic changes in renal failure. Presse Med .

Launay-Vacher V., Isnard-Bagnis C., Janus N.(2008). Chimiothérapie et toxicité rénale. Bull Cancer ;95:F96-103.

Legendre C.,(2012). Maladie rénale chronique. La revue du praticien. P.27-75.

Lopez Novoa JM., Quiros Y., Vicente L., Morales AI., Lopez-Hernandez FJ.(2011). New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. Kidney Int.

Lord A., Meard C. (2002). La néphrotoxicité médicamenteuse comment limiter les dégâts. Le

Médecin du Québec.P55-59.

Lotersztajn S. (1993). Les endothélines. Med Sci.

Lucie Mace de Gastines.(2019). Pharmacovigilance des atteintes rénales : étude des pratiques au CRPV de Rouen. Sciences pharmaceutiques.

Lyonel A. (2004). Insuffisance rénale aigue en préopératoire et en préimmation.

-M-

Mannion JC, Bloch R, Popovich NG.(1981). Cephalosporin-aminoglycoside synergistic nephrotoxicity: fact or fiction? Drug Intell Clin Pharm

Manno C., Strippoli G., Arnesano L., Bonifati C., Campobasso N., Gesualdo L., et al. (2004).Predictors of bleeding complications in percutaneous ultrasound-guided renal biopsy.

Manske C et al.(1990). Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. Am J Med, 89 : 615-20.

Manuel de Néphrologie 8 e édition .(2018). Iatrogénie en néphrologie.

Marcotte J.(2004). Comment prévenir la néphrotoxicité des produits de contraste. Le Médecin du Québec, P79-83.

Marie-Noëlle. (2014) .peraldi.Néphrologie et trouble hydro électrolytique. St-Louis .Paris: Elsevier mâcon SAS.

Markowitz GS, Perazella MA.(2005). Drug-induced renal failure: a focus on tubulointerstitial disease. Clin Chim Acta .

Matzke GR, Frye RF. (1997). Drug administration in patients with renal insufficiency: minimising renal and extrarenal toxicity. *Drug Safety*

Muriithi A., Nasr S., Leung N.(2013). Utility of urine eosinophils in the diagnosis of acute interstitial nephritis. Clin J Am Soc Nephrol.

-N-

Naughton CA. (2008). Drug-induced nephrotoxicity. Am Fam Physician.

Neto R, Oliveira G, Pestana M.(2007). Nefrotoxicidade dos antivíricos. Acta Med Port. P1011.

Niang A.,Elfajri S.,Pandya S.(2015).Sauvez Vos Reins, P 15-19.

Nikolsky E et al.(2004). Impact of chronic kidney disease on prognosis of patients with diabetes mellitus treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 94 : 300-5.

-P-

Pallet N., Anglicheau D. (2008). Physiopathologie de la néphrotoxicité.

Pallot J, Memain N, Obadia E, Belenfant X.(2003). Insuffisance rénale aiguë d'origine médicamenteuse. In: Robert R, Lameire N, editors. *Insuffisance rénale aiguë en réanimation.* Paris: Elsevier.P. 256–77.

Patrice Callard. (2016). Service d'Anatomo-Pathologie , CHU Tenon – Saint Antoine Paris.

Pazhayattil GS, Shirali AC.(2014). Drug-induced impairment of renal function. *Int J Nephrol Renovasc Dis.*

Perazella MA. (1999). Crystal-induced acute renal failure. *Am J Med.*

Perazella MA. (2009). Renal vulnerability to drug toxicity. *Clin J Am Soc Nephrol .*

Perazella MA. (2012). Onco-nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents. *Clin J Am Soc Nephrol.*

-R-

Rafat C., Haymann J., Gaudry S.,et al.(2014).The case : a crystal-clear diagnosis : acute kidney injury in a patient with suspected meningoencephalitis. Diagnosis : Amoxicillin-induced crystal nephropathy. *Kidney Int,* 86(5) : 1065-6.

Raveh D, Kopyt M, Hite Y, Rudensky B, Sonnenblick M, Yinnon AM, et al.(2002). Risk factors for nephrotoxicity in elderly patients receiving once-daily aminoglycosides.

Rossert J. (2001).Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int;* 60:804–17.

-S-

Sakhuja V, Jha V, Varma S, Joshi K, Gupta KL, Sud K, et al.(2000). Renal involvement in multiple myeloma: a 10-year study. *Ren Fail.*

Schetz M, Dasta J, Goldstein S, Golper T.(2005). Drug-induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care .*

Schnermann J., Briggs JP. (1992). Function of the juxtaglomerular apparatus. Control of glomerular hemodynamics and renin secretion. In: Seldin DW, Giebisch G eds. *The kidney: physiology and pathophysiology.* New York: Raven Press. 1249-1289.

Schortgen F. (2005). Néphrotoxicité et médicaments Drugs and renal toxicity. *Réanimation.*

Schrier RW, Wang W.(2004). Acute renal failure and sepsis. *New Engl J Med.*

Silverthon U. (2007). Physiologie humaine une approche intégrée. Chap 19: les reins. P 583-586.

Singh NP *et al.* (2003), Ganguli A, Prakash A. Drug-induced kidney diseases. J Assoc Physicians India.

Stengel B., Simon P. (1996). Néphrotoxicité d'origine iatrogène, professionnelle ou environnementale. Insuffisance rénale chronique, 141-176.

Stewart DJ, Dulberg CS, Mikhael NZ, Redmond MD, Montpetit VA, Goel R. (1997). Association of cisplatin nephrotoxicity with patient characteristics and cisplatin administration methods. Cancer Chemother Pharmacol

Streetman DS, Nafziger AN, Destache CJ, Bertino Jr AS. (2001). Individualized pharmacokinetic monitoring results in less aminoglycoside-associated nephrotoxicity and fewer associated costs. Pharmacotherapy.

Suc J., Durand D. (2011) .Manuel de Néphrologie Clinique. Paris, Ellipses Introduction : Du milieu intérieur aux cytokines, P,19-21.

Suzanne C., Smeltzer., Brenda G ,Bare .(2011). Evaluation de la fonction rénale. Soins infirmieres.medecine et chirurgie.1644-1650.

-T-

Thomsen H., Webb J.(1999). Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR), vol. 9: 1602-13.

Tune BM, Hsu CY.(1985). Augmentation of antibiotic nephrotoxicity by endotoxemia in the rabbit. J Pharmacol Exp Ther.

-V-

Valette X., Terzi N.(2010).L'insuffisance rénal aigue en réanimation. Réanimation.

Verhelst D., Monge M., Meynard J., Fouqueray B., Mougnot B., Girard PM. (2002). Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. Am J Kidney Dis;40:1331-3.

Veyrat V.(2016). AINS 14 cas pratiques. Le Moniteur des pharmacies Formation, P16.

Vomiero G, Carpenter B, Robb I, Filler G. (2002). Combination of ceftriaxone and acyclovir—an underestimated nephrotoxic potential. Pediatr Nephrol.

-W-

Walker P., Cavallo T., Bonsib S., (2004). Ad Hoc Committee on Renal Biopsy Guidelines of the Renal Pathology Society. Practice guidelines for the renal biopsy. Mod Pathol.

Whittier W. (2004).Timing of Complications in Percutaneous Renal Biopsy. Journal of the American Society of Nephrology.

William L, Stephen M.(2004). Timing of Complications in Percutaneous Renal Biopsy.

-Z-

Zaoui P., Bourmeyster N., Cordonnier D.(1998). Le système rénine-angiotensine et la progression de l'insuffisance rénale. John Libbey EUROTEXT Ed, P154.

Annexes

Fiche de collecte de données : M2 (BPM / INIM) – CHU PARNET

Néphrotoxicité médicamenteuse

-Nom et prénom : -Age : -sexe : -poids :
..... -groupe sanguin : -Date d'entrée :

Les Antécédent

Antécédents	Oui	Non
HTA		
Diabète		
la goutte		
maladies inflammatoires rhumatismales		
l'arthrose		
Maladies inflammatoires digestives		
allergie à certains médicaments		
Lupus		
la sarcoïdose		

Autre maladie :

Prise médicamenteuse	Type de médicaments
----------------------	---------------------

-La durée moyenne de traitements par les AINS.....ans.

Paramètres vitaux :

-pression artérielle (mmHg) : -fréquence cardiaque (bpm) :

Paramètres biologiques

Paramètre biologiques	Les valeurs
Globules Rouge (4,00-5,20)/ 10*6uL	
Globules blancs (4000-10000) / mm3	
Hémoglobines (11,5-15,5)/ g/dL	
Hématocrites (37,0-47,0) / %	
Plaquettes (150000-400000) /mm3	
Neutrophiles (40,0-70,0) / %	
Eosinophiles (0,0-4,0) / %	
Basophiles (0,0-1,0) /%	
Lymphocytes (25,0-40,0) / %	
Monocytes (2,0-8,0) / %	

CRP (inférieure à 6) /mg
K+ (3,5-5) mmol/l
Na+ (133-143) mmol/l
Urée (0,16-0,48) / g/L
Créatinine (6,00-12,00) / mg/L
Glycémie (0,82-1,15) / g/L
K+ (3,5-5) mmol/l
Na+ (133-143) mmol/l
ASAT(TGO)
ALAT(TGP)

Méthode de diagnostic

Examens biologiques des urines

- Chimie des urines :.....
- ECBU :.....

Evolution

RESUME

Résumé

La néphrotoxicité médicamenteuse est l'un des facteurs les plus efficaces pour l'apparition de lésion rénale. Cette étude a pour but de confirmer la présence d'une néphrotoxicité médicamenteuse chez les insuffisants rénaux.

Ce travail met en évidence le dosage des paramètres biochimiques et hématologiques sur 35 patients (13 hommes et 22 femmes) qui sont âgés de 15 ans aux 80 ans présentent une insuffisance rénale suivis aux services de néphrologie pendant une année.

De vue épidémiologique la néphrotoxicité médicamenteuse affecte le sujet âgé de sexe féminin qui souffrent de diverses maladies inflammatoires. L'administration des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) affecte les compartiments fonctionnels du rein et provoque des lésions toxiques interstitielles.

En effet, les dosages des AINS doivent être ajustés pour tenir compte de l'élimination réduite du médicament.

Mots clés : néphrotoxicité, médicamenteuse, AINS, DFG, maladies inflammatoires.

Abstract

Drug nephrotoxicity is one of the most effective factors in the development of kidney damage. The purpose of this study is to confirm the presence of drug nephrotoxicity in patients with renal impairment.

This work highlights the dosage of biochemical and hematological parameters on 35 patients (13 men and 22 women) aged 15 to 80 years with renal failure followed by nephrology service for a year.

From an epidemiological point of view, drug nephrotoxicity affects the elderly female subject who suffers from various inflammatory diseases. The administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) affects the functional compartments of the kidney and causes toxic interstitial lesions.

This is because the dosages of NSAIDs must be adjusted to take into account the reduced elimination of the drug.

Keywords: nephrotoxicity, drug, NSAIDs, GFR, inflammatory diseases.

المخلص

وجود تأكيد هو الدراسة هذه من الكلى الغرض بتلف الإصابة في فعالية العوامل أكثر من للأدوية الكلوية السمية تعتبر السمية

الكلوية القصور مرضى لدى للأدوية الكلوية

تتراوح (امرأة 22 و رجلاً 13) مريضاً 35 لدى الدم وأمراض الحويوية الكيميائية البيانات جرعة على الضوء العمل هذا يسلمت عام لمدة الكلى أمراض خدمات تليها الكلوي الفشل من يعانون عامًا 80 و 15 بين أعمارهم

تناول يؤثر. مختلفة التهابية أمراض من تعانين اللاتي المسنات النساء على للأدوية الكلوية السمية تؤثر ، الوبائية الناحية من الكلى ساما على ضررًا ويسبب للكلية الوظيفية الأجزاء على للالتهابات المضادة الستيرويدية غير العقاقير

الدواء من التخلص تقليل الاعتبار في لتأخذ الستيرويدية غير الالتهاب مضادات جرعات تعديل يجب ولذلك

الأمراض ، الكبيبي الترشيح ، معدل الستيرويدية غير الالتهاب مضادات ، الأدوية ، الكلوية السمية :المفتاحية الكلمات الالتهابية