

# Insuffisance (atteinte) rénale aiguë et néphrotoxicité médicamenteuse

## *Acute kidney injury and drug-induced nephropathies*

**J. Nortier, J.-M. Hougardy, A. Pozdzik, K. Gastaldello et A. Le Moine**

Service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation rénale, Hôpital Erasme

### RESUME

Toutes les formes d'insuffisance rénale aiguë (IRA) (fonctionnelle / pré-rénale, parenchymateuse / organique, obstructive / post-rénale) conduisent à une chute plus ou moins brutale de la filtration glomérulaire, de réversibilité variable selon la cause initiale. Dans un cas sur cinq, la prise d'un médicament peut être incriminée dans la survenue d'une IRA. Antibiotiques, analgésiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens, bloqueurs du système rénine-angiotensine (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) sont les agents les plus fréquemment impliqués, de même que les produits de contraste iodés. Les mécanismes sont souvent complexes : effet toxique cellulaire direct sur un segment du néphron (nécrose tubulaire) éventuellement associé à des modifications hémodynamiques intra-glomérulaires, ou encore processus immunologique à l'origine d'une néphrite tubulo-interstitielle aiguë. Tout facteur de risque sous-jacent (âge > 60 ans, défaillance cardiaque ou hépatique, hypertension artérielle, diabète, déplétion volémique intra-vasculaire, maladie rénale chronique préexistante avérée ou méconnue) doit être pris en considération par le médecin prescripteur car il réduit les chances de récupération fonctionnelle et péjore le pronostic rénal et vital. Une composante pré-rénale surajoutée est souvent présente et évitable grâce à une surveillance hémodynamique étroite.

Le présent article évoque quelques concepts physiopathologiques récents sur l'IRA et fait le lien avec le contexte clinique et les agents médicamenteux couramment prescrits. Les leçons à tirer de la néphropathie aux produits de contraste iodés sont abordées sous l'angle de la prévention et du dépistage des facteurs de risque. Une concertation entre praticien généraliste et néphrologue devrait permettre d'optimiser la prise en charge des cas difficiles.

Rev Med Brux 2011 ; 32 : 305-11

### ABSTRACT

All types of acute kidney injury (AKI) (functional / pre-renal, parenchymal / intra-renal, obstructive / post-renal) result in a sharp drop of the glomerular filtration rate, with variable reversibility according to the initial cause. In one case out of five, drug intake can be related to the onset of AKI. Antibiotics, analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs, angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists are the agents mostly involved, as well as iodinated radio-contrast agents. Mechanisms are often complex : toxic cellular effect directed on a nephron segment (tubular necrosis) associated or not with intra-glomerular hemodynamic changes, or immune process leading to acute tubule-interstitial nephritis. Each underlying risk factor (age > 60 year, cardiac or hepatic failure, hypertension, diabetes, intra-vascular volume depletion, preexisting or unknown chronic kidney disease) must be taken into consideration by the prescribing physician because it reduces the chance of functional recovery and worsens the renal and the overall prognosis. A pre-renal additional component is often present and avoidable thanks to a strict hemodynamic monitoring.

The present article summarizes some recent physiopathological aspects of AKI and makes the link between clinical situations and currently prescribed drugs. Lessons from the radio-contrast induced nephropathy are examined by taking into account prevention aspects and risk factors screening. An effective collaboration between the general practitioner and the nephrologist would benefit in optimizing the treatment of difficult cases.

Rev Med Brux 2011 ; 32 : 305-11

Key words : acute kidney injury, drugs, nephrotoxicity

## INTRODUCTION

Les reins sont particulièrement vulnérables aux effets délétères de nombreux médicaments. En effet, l'excrétion urinaire représente la voie d'élimination principale pour beaucoup de principes actifs ou de leurs métabolites hydrosolubles. De plus, le débit sanguin rénal élevé ( $\pm 25\%$  du débit cardiaque) favorise l'accumulation intra-rénale de ces substances.

La plupart des médicaments sont filtrés par les glomérules et certains font l'objet d'une sécrétion tubulaire additionnelle. Le profil pharmacocinétique d'une molécule peut donc être sensiblement modifié en cas d'altération préexistante de la fonction rénale (reflétée par une diminution du taux de filtration glomérulaire mesuré ou calculé). L'existence possible d'une maladie rénale chronique chez nos patients est une question délicate qui risque de se poser de plus en plus aux praticiens et cliniciens vu l'âge croissant de la population. En effet, l'amélioration de la survie globale favorise la survenue de comorbidités comme l'hypertension artérielle, l'athéromatose vasculaire généralisée, la dyslipidémie et le diabète, facteurs de risque de développement et de progression d'une maladie rénale chronique.

Dans le présent article, l'accent sera mis sur les effets potentiellement délétères sur les reins de certaines classes de médicaments. Il est important de souligner que ces effets peuvent revêtir un caractère d'autant plus néfaste qu'ils surviennent chez des patients présentant une maladie rénale chronique sous-jacente (lésions structurelles se traduisant par une réduction significative de la filtration glomérulaire), ce qui risque de précariser le potentiel de régénération des cellules tubulaires et d'hypothéquer la récupération fonctionnelle.

## INSUFFISANCE (ATTEINTE) RENALE AIGUE : DEFINITION ET CLASSIFICATIONS

L'insuffisance - ou plus récemment dénommée atteinte - rénale aiguë (IRA) est définie par une réduction rapide de la filtration glomérulaire (en quelques heures ou jours) souvent accompagnée d'une oligurie (débit urinaire  $< 0,5$  ml/kg/heure, environ  $< 350$  ml/j pour un individu de 70 kg) mais celle-ci n'est pas obligatoire. Une anurie peut aussi s'observer (débit urinaire  $< 100$  ml/jour). L'IRA peut survenir en cas de fonction rénale normale ou déjà altérée. Elle a pour conséquence une accumulation des déchets issus du métabolisme azoté de l'organisme. Une telle rétention se traduit par une élévation de la concentration plasmatique d'urée et de créatinine. Il est donc important de se rappeler que lorsqu'une telle anomalie de laboratoire est observée, les processus d'atteinte rénale se sont déjà mis en place dans les jours qui ont précédé. C'est pour insister sur l'importance et la variété des lésions rénales induites que les anglosaxons ont remplacé le terme " *Acute renal failure* " par le terme " *Acute kidney injury* " (AKI).

Il existe donc plusieurs formes d'IRA / AKI et depuis plusieurs années, les tentatives de classification se sont multipliées. Certaines se basent sur l'association de paramètres cliniques et biologiques aisément mesurables comme la diurèse et la créatininémie (*Risk Injury Failure ; loss, end-stage renal disease* pour la classification selon RIFLE par exemple ou encore *Acute Kidney Injury Network* pour la classification selon AKIN)<sup>1-3</sup>. Le tableau 1 résume les caractéristiques de ces classifications. D'autres insistent sur la nécessité de développer le dosage sanguin et/ou urinaire de marqueurs plus précoces d'atteinte rénale à l'échelon cellulaire, permettant de différencier l'atteinte pré-rénale de la nécrose tubulaire proprement dite et surtout de diagnostiquer plus tôt l'installation de l'IRA / AKI afin de mettre en place une prise en charge ciblée du problème - au moins 48 h avant toute élévation de la créatininémie<sup>4-6</sup>. C'est le point de vue de nos collègues intensivistes, sensibilisés depuis longtemps au caractère multifactoriel de l'IRA / AKI. En effet, si l'IRA / AKI est statistiquement la cause de 5 % des admissions à l'hôpital, elle représente jusqu'à 30 % des entrées aux soins intensifs et sa mortalité est de l'ordre de 50 %. Malgré les progrès réalisés notamment au niveau des techniques d'épuration extra-rénale, le pronostic de l'IRA / AKI reste lié à l'affection initiale, aux pathologies sous-jacentes, aux comorbidités associées et aux complications de l'IRA / AKI elle-même<sup>1</sup>.

D'un point de vue pratique, nous nous limiterons à utiliser dans la suite de ce travail la nomenclature classique d'IRA / AKI selon trois entités cliniques : pré-rénale, parenchymateuse et post-rénale.

## ATTEINTE RENALE AIGUE ET MEDICAMENTS

Classiquement, on distingue trois grandes catégories d'IRA / AKI :

- pré-rénale ou fonctionnelle, c'est-à-dire due à une réduction significative de la perfusion rénale ;
- parenchymateuse ou organique, c'est-à-dire liée à une atteinte toxique directe du tubule rénal ou à une atteinte immunologique conduisant à une néphrite interstitielle aiguë ;
- post-rénale ou obstructive, secondaire à une dilatation significative des voies urinaires (urétérohydronéphrose) aisément repérable par échographie des voies urinaires et liée à un obstacle intrinsèque (calcul) ou extrinsèque (néoplasie du petit bassin, hypertrophie prostatique, etc.).

Tous les médicaments peuvent être à l'origine d'au moins une de ces trois catégories<sup>7-9</sup>. Nous nous attacherons plus particulièrement aux deux premières nettement plus fréquentes. La 3<sup>ème</sup> catégorie regroupe différents syndromes urologiques associés à des médicaments particuliers : rétention (atropine), nécrose papillaire (analgésiques), lithiases formées par le médicament lui-même (éphédrine, méthotrexate, indinavir), ou suite aux propriétés uricosuriques de certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), cristaux d'oxalate (vitamine C, jus de canneberge) ou

**Tableau 1 : Résumé des classifications anglo-saxonnes récentes proposées pour l'atteinte rénale aiguë (AKI) (d'après Cruz *et al.*<sup>3</sup>).**

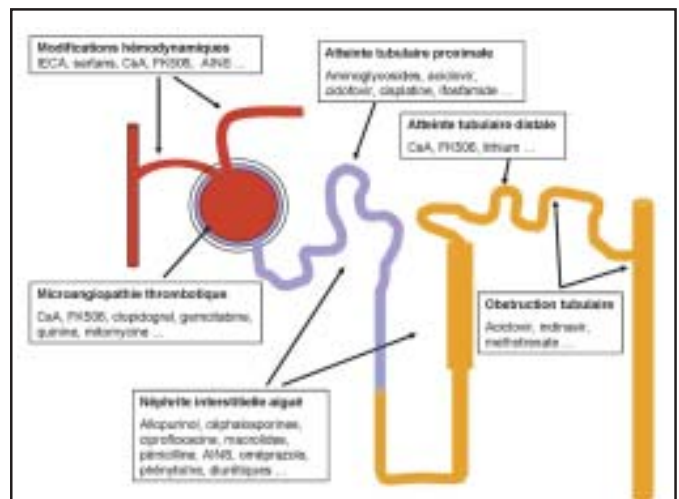
		RIFLE		AKIN *	
		Créatinine / DFG **	Diurèse	Créatinine	Diurèse
A I G U	R	Créatinine x 1,5 ou Chute DFG > 25 %	< 0,5 ml/kg/h pendant 6 h	1 Créatinine x 1,5 ou ≥ 0,3 mg/dl	< 0,5 ml/kg/h pendant 6 h
	I	Créatinine x 2 ou Chute DFG > 50 %	< 0,5 ml/kg/h pendant 12 h	2 Créatinine x 2 ou Chute DFG > 50 %	< 0,5 ml/kg/h pendant 12 h
	F	Créatinine x 2 ou Chute DFG > 75 % ou Créatinine > 4 mg/dl et augmentation aiguë de > 0,5 mg/dl	< 0,3 ml/kg/h pendant 24 h ou anurie pendant 12 h	3 Créatinine x 3 ou Créatinine > 4 mg/dl et augmentation aiguë de > 0,5 mg/dl	< 0,3 ml/kg/h pendant 24 h ou anurie pendant 12 h
C H R O N I Q U E	L	Atteinte rénale aiguë persistante = perte complète de la fonction pendant ≥ 4 semaines			
	E	Maladie rénale chronique terminale			

\* Stade atteint dans les premières 48 heures qui suivent l'admission aux soins intensifs. A l'inverse, il n'y a pas de critères temps pour RIFLE.  
 NB : Dans le cadre d'une épuration extra-rénale, il s'agit toujours d'un stade " 3 " (AKIN), quel que soit le moment d'initiation de l'épuration.  
 \*\* DFG = débit de filtration glomérulaire

de xanthine (allopurinol).

Statistiquement, 18 à 33 % des IRA / AKI survenant à l'hôpital peuvent être attribués à un ou des médicaments prescrits<sup>7-9</sup>. Les agents médicamenteux les plus fréquemment impliqués sont les antibiotiques, les analgésiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) - y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (anti-COX-2 sélectifs), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) et les produits de contraste iodés. A l'exception de ces derniers, réservés à l'imagerie médicale, tous ces agents sont couramment prescrits en médecine générale.

La figure propose une représentation schématique d'un néphron - unité structurelle et fonctionnelle du rein - et de ses différents segments. Ceux-ci sont la cible privilégiée d'un grand nombre de substances médicamenteuses potentiellement toxiques ; pour certaines d'entre elles, les mécanismes spécifiques d'atteinte sont indiqués.



**Figure : Représentation schématique d'un néphron - unité structurelle et fonctionnelle du rein - et de ses différents segments (adapté selon la référence 6). Ceux-ci sont la cible privilégiée d'un grand nombre de substances médicamenteuses potentiellement toxiques ; certaines d'entre elles sont mentionnées ainsi que leurs mécanismes spécifiques d'atteinte toxique.**

### MEDICAMENTS ET IRA / AKI PRE-RENALE

Les modifications hémodynamiques induites par certains médicaments comme les AINS, IECA et sartans sont susceptibles d'affecter le flux sanguin glomérulaire<sup>7,9</sup> par deux mécanismes. D'une part via une vasoconstriction de l'artériole afférente suite à une inhibition des prostaglandines vasodilatatrices rénales par les AINS et anti COX-2 sélectifs ; d'autre part via une vasodilatation de l'artériole efférente suite à une inhibition par les IECA de son tonus contrôlé par l'angiotensine II.

Dans les deux cas, il en résulte une chute drastique de la pression hydrostatique conduisant à une réduction de la filtration intra-glomérulaire et à une rétention sodée. Dans les situations où la perfusion rénale est déjà compromise (sténose(s) d'artère(s) rénale(s) ou lésions de néphroangiosclérose liées à une hypertension artérielle de longue date), la prescription d'un IECA/sartan peut induire une IRA / AKI. La présence d'une déplétion volémique intravasculaire (favorisée par un diurétique de l'anse par exemple, ou une déshydratation fréquente chez le sujet âgé) peut précipiter sa survenue. Quant aux AINS, leur

délivrance libre en officine favorise leur utilisation prolongée par le patient à l'insu du praticien lui-même, ce qui représente souvent un facteur de risque surajouté !

En pédiatrie, en dehors d'autres situations à risque (par exemple la varicelle), il importe d'être attentif à l'utilisation d'ibuprofène en suspension pour lutter contre la fièvre, notamment en cas de déshydratation. Le paracétamol *per os* doit toujours être un premier choix. Il convient de ne pas dépasser les doses (7-10 mg d'ibuprofène/kg 3 x/j) et le temps de traitement recommandé ne devrait pas excéder 3 jours. Les AINS ne constituent pas le 1<sup>er</sup> choix comme antidouleur dans la pharmacie de voyage, indépendamment du potentiel de photosensibilisation.

Rappelons enfin que le sujet insuffisant cardiaque traité par la combinaison IECA (ou sartan) et de spironolactone peut rapidement décompenser une maladie rénale chronique sur déshydratation et développer une IRA / AKI oligurique avec hyperkaliémie menaçante. Même sous réhydratation prudente, une hémodialyse en urgence peut s'avérer indispensable vu le risque vital des troubles du rythme liés à l'hyperkaliémie.

Lorsqu'un patient doit subir une injection de produit de contraste iodé, il faut veiller à une hydratation optimale. Il est même nécessaire en cas de maladie rénale chronique avancée (stades 3b et plus) d'envisager une perfusion de sérum physiologique à initier 4 à 6 h avant et à poursuivre 6 à 24 h après l'exposition à l'agent toxique. Le cas particulier de la néphropathie aux produits de contraste iodés sera traité dans un chapitre particulier.

## MEDICAMENTS ET TOXICITE TUBULAIRE AIGUE

Le tableau 2 résume les principales classes de médicaments à l'origine d'une atteinte tubulaire aiguë.

Les antibiotiques comme les aminoglycosides sont des exemples bien connus. Filtrés au niveau glomérulaire, ils sont réabsorbés par endocytose par les tubules proximaux (segments contournés S1 et S2). Leur accumulation dans les lysosomes peut conduire à une nécrose cellulaire. L'incidence d'IRA / AKI (souvent à diurèse conservée) varie selon les séries entre 5 et 25 %. On retrouve les facteurs de risque précédemment évoqués : dysfonction rénale préalable favorisée par le

diabète et l'hypertension artérielle (clairance de créatinine  $\leq 60$  ml/min), âge avancé ( $> 60$  ans), déplétion volémique intravasculaire (favorisée par l'usage de diurétiques, des diarrhées profuses et/ou vomissements, une insuffisance cardiaque), maladie hépatique sévère, sepsis. Les mesures prophylactiques recommandées sont de privilégier des agents moins toxiques comme l'amikacine par rapport à la gentamycine, de limiter la durée du traitement et d'adapter la dose de maintenance à la fonction rénale. Les taux sériques dits " de vallée " ne sont pas prédictifs du risque de néphrotoxicité.

La plupart des effets rénaux liés aux AINS (et anti COX-2 sélectifs) proviennent précisément de l'inhibition de la COX-2, entraînant une réduction de l'excrétion urinaire de prostaglandines. Il en résulte une chute de la filtration glomérulaire et une rétention sodée. Ceci est particulièrement critique dans des situations où l'hémodynamique rénale est compromise : hypoperfusion rénale sur déplétion volémique, bas débit cardiaque, volume sanguin circulant inefficace (suite à un sepsis, une cirrhose, un syndrome néphrotique avec 3<sup>ème</sup> espace important), ou encore atteinte toxique préexistante (inhibiteurs de la calcineurine, voir ci-dessous), âge avancé et maladie rénale chronique avérée ou non. Dans ces conditions, les AINS peuvent induire une nécrose tubulaire aiguë. Ils sont également à l'origine de cas rapportés de néphrite interstitielle aiguë (chapitre suivant). Mentionnons le cas particulier du suprofène qui peut être responsable d'un syndrome associant des douleurs uni- ou bilatérales des flancs à une IRA / AKI. Ce tableau est attribué aux propriétés uricosuriques des AINS, conduisant à une néphropathie aiguë à l'acide urique. Enfin, il nous paraît indispensable de rappeler que l'usage prolongé ( $> 2$  ans) et journalier d'AINS est associé à un risque accru de développer une insuffisance rénale chronique (IRC) secondaire à une néphrite interstitielle chronique. Des épisodes de nécrose papillaire ont été rapportés avec l'ibuprofène, l'indométhacine, la phénylbutazone, le fénoprophène et l'acide méfénamique.

Parmi tous les AINS, l'aspirine est la seule molécule clairement associée à un faible risque d'effets secondaires au niveau rénal (à l'exception de la néphropathie lupique).

En ce qui concerne les agents antiviraux, leur faible solubilité dans les urines peut occasionner une

**Tableau 2 : Agents médicamenteux susceptibles de causer une toxicité tubulaire aiguë.**

Classes de médicaments	Exemples typiques
<b>Antibiotiques</b> <b>AINS et analgésiques</b> <b>Produits de contraste iodés</b> <b>Inhibiteurs de la calcineurine</b> <b>Agents anticancéreux</b> <b>Antiviraux</b> <b>Immunomodulateurs</b> <b>Statines</b>	aminoglycosides, céphaloridine, céphalothine, amphotéricine B, rifampicine, vancomycine, pentamidine acétaminophène diatrizoate, iohalamate, métrizoate CsA, tacrolimus (FK506) Cisplatine, méthotrexate Interféron $\alpha$ , foscarnet Interféron $\alpha$ , immunoglobulines IV atorvastatine, simvastatine



crystallisation intra-tubulaire avec hématurie microscopique, pyurie, douleurs abdominales et IRA / AKI. C'est le cas de l'aciclovir, largement utilisé, mais aussi d'autres dérivés (ganciclovir et indinavir)<sup>7,10</sup>. Il faut être vigilant à une hydratation correcte du patient en vue d'obtenir un débit urinaire de 100-150 ml/h. Cette mesure est particulièrement importante en début de traitement par l'aciclovir car la formation des cristaux intra-tubulaires s'observe dans les 24-48 h après le début du traitement. La cristallisation de l'aciclovir est favorisée par une déshydratation, un faible débit urinaire et une administration de hautes doses, voire une administration rapide en particulier par la voie veineuse. Le pH urinaire n'influence quasi pas la solubilité des antiviraux mais il est important de souligner que la solubilité urinaire des anti-rétroviraux - en particulier de l'indinavir - est favorisée par une hydratation acide (par exemple par du *coca cola*). Par contre, une hydratation alcaline (eau de Vichy ou supplémentation par bicarbonate de sodium) permettra de prévenir la cristallisation de sulfadiazine. Dans tous les cas, il y a lieu d'adapter les doses à la fonction rénale (clearance de créatinine). Le plus souvent, une réversibilité de l'IRA / AKI est observée.

Les inhibiteurs de la calcineurine - cyclosporine (CsA) et tacrolimus (FK 506) - sont des agents immunosuppresseurs inhibant la calcineurine, enzyme clé impliqué dans l'activation lymphocytaire T. Ils sont largement utilisés non seulement en transplantation d'organes solides et de moelle osseuse mais aussi dans le traitement de maladies comme le psoriasis, l'arthrite rhumatoïde, l'uvéïte, certaines formes de glomérulonéphrites et de syndromes néphrotiques résistant aux corticoïdes. Ils sont métabolisés par le système hépatique microsomal du cytochrome P450, ce qui peut entraîner beaucoup d'interférences avec d'autres médicaments métabolisés aussi par cette voie. Deux formes distinctes de toxicité rénale liées à ces agents sont à mentionner<sup>7,9</sup>. D'une part, la néphrotoxicité aiguë caractérisée par l'absence de modification structurelle définitive et la réversibilité suite à une réduction des doses ou l'arrêt ; nous nous attacherons ci-dessous à cette forme. D'autre part, la néphrotoxicité chronique caractérisée par le développement souvent insidieux et progressif d'une fibrose interstitielle irréversible et d'une atrophie tubulaire, conduisant à une perte significative de la fonction rénale, voire à un stade terminal d'insuffisance rénale<sup>11</sup>. Ce volet sera évoqué dans l'exposé portant sur le suivi au long cours du patient greffé rénal.

La néphrotoxicité aiguë liée à la CsA occasionnant une IRA / AKI s'observe chez 10 à 15 % des patients en postopératoire d'une transplantation de cœur, foie ou moelle osseuse et revêt souvent un caractère multifactoriel<sup>7,9</sup>. A titre d'exemple, la dysfonction rénale pré-transplantation est fréquente chez les greffés cardiaques, les greffés hépatiques présentent souvent une réduction du volume intravasculaire circulant, des anomalies de la coagulation et un risque accru de sepsis. En cas de transplantation rénale, un retard de reprise de fonction

du greffon peut s'observer suite à des doses élevées de CsA combinées à une ischémie prolongée. Enfin, une forme rare mais sévère de syndrome hémolyse urémique secondaire à la CsA peut s'observer post-greffe de rein ou de moelle osseuse. La sévérité des lésions endothéliales induites est variable mais le pronostic de la greffe souvent compromis.

Parmi les agents chimiothérapeutiques, une grande variété d'atteintes rénales peut s'observer : IRA / AKI, IRC, désordres tubulaires et micro-angiopathie thrombotique<sup>7,8</sup>. Deux mécanismes principaux sont à l'origine de la néphrotoxicité de ces agents :

- un effet toxique direct au niveau cellulaire en rapport avec les propriétés pharmacologiques de ces agents dont la marge thérapeutique est souvent étroite en cas de doses élevées - c'est le cas du cisplatine ;
- et/ou un profil pharmacocinétique perturbé suite à une dysfonction rénale sous-jacente. Ce dernier point est particulièrement important suite à l'âge avancé des patients cancéreux et au risque accru de présenter un dysfonctionnement rénal chronique sous-jacent à diverses comorbidités cardiovasculaires (hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète). A ce titre, bon nombre d'études mettent l'accent sur la prévalence de l'IRC chez le patient cancéreux et sur l'importance de procéder à une adaptation des doses de chimiothérapie à la clearance de créatinine mesurée<sup>12,13</sup>.

Les fibrates et inhibiteurs de la 3-Hydroxy-3-méthyleglutaryl coenzymeA (HMG-CoA) réductase (statines) sont des agents hypolipémiants certes efficaces mais malheureusement myotoxiques, susceptibles d'occasionner une rhabdomyolyse avec IRA / AKI secondaire (cas rapportés en cas d'association d'un fibrate et d'une statine, plus particulièrement la rosuvastatine)<sup>9</sup>. Ce risque est en outre majoré par une IRC sous-jacente<sup>14</sup>. L'ézétimide peut aussi provoquer une myopathie. Les effets secondaires musculaires liés à l'atorvastatine peuvent être potentialisés en cas d'administration concomitante de colchicine ou de quinine suite à une modification du profil pharmacocinétique de l'atorvastatine par ces molécules. Il est recommandé d'effectuer une mesure du taux de créatinine sérique avant toute administration de fibrate et de veiller à réduire les doses en cas de maladie rénale chronique sous-jacente. Une vérification à distance de la créatininémie peut s'avérer utile en cas d'interaction possible avec d'autres médicaments, surtout s'il existe une IRC sévère (stade 3b).

## LA NEPHROPATHIE AUX PRODUITS DE CONTRASTE IODES

Cette entité se caractérise par la survenue d'une IRA / AKI endéans les 48 à 72 h suivant l'administration d'un produit de contraste iodé. L'IRA / AKI est définie le plus souvent par une élévation de la créatininémie  $\geq 25$  % ou de 0,5 mg/dl par rapport aux valeurs basales, ou encore une diminution de la filtration glomérulaire  $\geq 25$  % par rapport aux valeurs basales. Selon les

critères de définition ci-dessus, son incidence est variable (entre 5 et 30 %) mais il faut être attentif au fait qu'il s'agit de la 3<sup>ème</sup> cause la plus fréquente d'IRA / AKI acquise en milieu hospitalier. Elle est associée à un surcroît de morbi-mortalité majeur pour le patient.

D'un point de vue physiopathologique, elle est liée à la combinaison d'un effet toxique direct sur le tubule rénal à une vasoconstriction soutenue au niveau de la vascularisation pré-glomérulaire. Les facteurs de risque de développer cette complication sont nombreux et il convient de tenir compte de ce risque avant de prescrire toute imagerie à base d'un tel produit de contraste iodé. Toute situation susceptible de précariser un rein déjà dysfonctionnel (clearance de créatinine < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) des suites d'un diabète, d'une insuffisance cardiaque congestive, d'une déplétion volémique, d'une protéinurie néphrotique, d'un âge avancé ( $\geq 75$  ans), de la prise conjointe d'autres agents néphrotoxiques (comme les AINS, IECA, sartans) doit être considérée comme une prédisposition certaine<sup>9,15</sup>. Chez les patients diabétiques de type 2 traités par hypolipémiant oral et présentant un des facteurs de risque surajoutés ci-dessus, il est conseillé d'interrompre le chlohydrate de metformine le jour de l'administration du produit de contraste iodé et de le réintroduire 48 h après. En outre, il est recommandé d'administrer le moins de produit de contraste possible et d'utiliser les produits les plus iso-osmolaires possible. Il faut encourager une hydratation optimale par voie orale dans tous les cas dans les 12 h précédant l'examen. Néanmoins, la mise en évidence de l'un ou de plusieurs facteurs de risque évoqués ci-dessus doit inciter la mise en place d'un véritable plan d'expansion volémique par perfusion IV d'une solution physiologique (NaCl 0,9 %) si possible dans les 4 à 6 heures précédant l'exposition au produit de contraste iodé (1 à 1,5 ml/kg/h à adapter à la situation hémodynamique du patient hospitalisé)<sup>15</sup>. Selon les possibilités et le degré d'urgence éventuel, une expansion plus rapide peut être effectuée dans l'heure qui précède (3 ml/kg si l'état hémodynamique le permet). Dans tous les cas, la perfusion IV doit se poursuivre dans les 6 à 24 h qui suivent l'exposition au produit de contraste iodé (1 ml/kg/h). L'intérêt de stopper tout IECA /sartan en pré-procédure est à discuter au cas par cas. De même, l'efficacité réelle de la N-acétylcystéine dans la prévention de l'atteinte rénale est encore matière à controverse. En raison de son caractère dépourvu d'effets secondaires sérieux, la N-acétylcystéine est souvent administrée par voie orale ou intraveineuse avant et après l'examen (par exemple 1.200 mg 1 heure avant l'examen et 3 heures après). Par contre, il est bien établi qu'une surveillance de la fonction rénale (taux de créatinine sérique) dans les jours qui suivent la procédure est cruciale, en particulier chez les patients à risque.

## LA NEPHRITE INTERSTITIELLE AIGUE

Tous les médicaments peuvent *a priori* induire une néphrite tubulo-interstitielle aiguë. Le mécanisme

d'atteinte est médié par des processus immunologiques et est indépendant du dosage de la molécule incriminée. Seulement un faible pourcentage de sujets est susceptible de développer ce type de complication.

Le tableau 3 propose une liste non exhaustive des substances médicamenteuses les plus fréquemment rencontrées<sup>16</sup>.

**Tableau 3 : Médicaments susceptibles de causer une néphrite interstitielle aiguë (liste NON exhaustive) (d'après Rossert<sup>16</sup>).**

<b>Antimicrobiens</b>	<b>AINS &amp; salicylates</b>	<b>Diurétiques</b>
Acyclovir	Aclofénac	Chlorthalidone
Ampicilline	Aspirine	Acide éthacrynique
Amoxicilline	Diclofénac	Furosémide
Aztréonam	Diflunisal	Hydrochlorothiazide
Carbénicilline	Fenclofénac	Indapamide
Céphalosporines	Fénoprofène	
Quinolones	Ibuprofène	<b>Autres</b>
Cloxacilline	Indométhacine	Allopurinol
Colistine	Kétoprofène	Alpha-méthyl dopa
Cotrimoxazole	Acide méfénamique	Azathioprine
Erythromycine	Méloxicam	Captopril
Ethambutol	Mésalazine (5-ASA)	Carbimazole
Gentamicine	Naproxène	Cyclosporine A
Indinavir	Phénylbutazone	Cimétidine
Interféron	Piroxicam	Clofibrate
Isoniazide	Sulfasalazine	Clozapine
Minocycline	Sulindac	D-pénicillamine
Nitrofurantoïne	Antipyrine	Fénothiazine
Oxacilline	Floctafénine	Oméprazole
Pénicilline G		Phénothiazine
Quinine	<b>Anticonvulsivants</b>	Probénécid
Rifampicine	Carbamazépine	Propranolol
Sulfonamides	Diazepam	Propylthiouracil
Tétracycline	Phénobarbital	Ranitidine
Vancomycine	Phénytoïne	Streptokinase
	Valproate de sodium	Warfarine

La présentation clinique comporte dans 100 % des cas une IRA / AKI ; celle-ci peut nécessiter le recours à la dialyse dans environ 40 % des cas. Une hématurie peut s'observer dans 50 % des cas et une protéinurie dans 60 % des cas. Des symptômes généraux comme la fièvre, une éruption cutanée, des arthralgies ne sont pas rares (40 %). Une éosinophilie sanguine peut être présente (40 %).

Seule la biopsie rénale permet de confirmer le diagnostic. Typiquement, on y observe un œdème de l'interstitium rénal et un infiltrat inflammatoire composé de lymphocytes T, de monocytes-macrophages, de plasmocytes et de polynucléaires éosinophiles. Dans certains cas, les cellules peuvent former des granulomes non nécrotiques avec quelques cellules géantes (forme interstitielle granulomateuse).

L'évolution vers un retour à une fonction rénale normale n'est pas toujours la règle : des lésions chroniques peuvent persister (jusqu'à 40 % des cas).

Le traitement de cette entité est encore sujet à controverse : à côté du retrait immédiat de l'agent médicamenteux qui est bien admis dans tous les cas, l'efficacité d'une corticothérapie au long cours est encore discutée. Néanmoins, si le retour spontané à des valeurs normales de fonction rénale n'est pas

observé après 15 jours de retrait de l'agent incriminé, un traitement court à base de méthyl-prednisolone (1 mg/kg pendant 3 jours) semble accélérer la récupération rénale<sup>9,16</sup>.

## CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Il apparaît donc crucial, face à la nécessité de prescription d'un nouvel agent médicamenteux d'évaluer le plus précisément possible :

- la capacité fonctionnelle rénale préalable à toute administration (évaluation du taux de filtration glomérulaire) ;
- les facteurs de risque individuels (essentiellement d'ordre cardiovasculaire) ;
- les médicaments couramment utilisés par le patient.

Idealement, il devrait être possible dans l'avenir de suivre divers paramètres fonctionnels rénaux plus sensibles que la créatinine sérique pendant et après le traitement. En effet, un taux élevé de créatinine sérique, même s'il signe un mauvais pronostic, est un paramètre trop tardif de dysfonction rénale, reflétant généralement une perte de plus de 50 % du capital néphronique. Un taux normal peut donc être faussement rassurant car il ne permet pas de préjuger d'événements dits sub-cliniques, se déroulant à l'échelon cellulaire.

Les néphrologues se tiennent évidemment à disposition du praticien généraliste pour discuter ensemble de toute approche individualisée de la prescription médicamenteuse de leur patient afin d'éviter le plus possible une IRA / AKI et adapter au mieux la ou les doses combinées de médicaments.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Davenport A : Clinical approach to acute kidney injury. In : Barratt J, Harris K, Topham P, eds. Oxford Desk Reference Nephrology. Oxford, Oxford University Press, 2009 : 318-27
2. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C : Defining acute renal failure : physiological principles. Intens Care Med 2004 ; 30 : 33-7
3. Cruz DN, Ricci Z, Ronco C : Clinical review : RIFLE and AKIN - time for reappraisal. Critical Care 2009 ; 13 : 211-20
4. Parikh CR, Coca SG : Acute kidney injury. Defining prerenal azotemia in clinical practice and research. Nature Reviews Nephrology 2010 ; 6 : 641-2
5. Van Biesen W, Van Massenhove J, Hoste E, Vanholder R : Defining acute kidney injury : playing hide-and-peek with the unknown man ? Nephrol Dial Transplant 2011 ; 26 : 399-401

6. Ferguson MA, Vaidya VS, Bonventre JV : Biomarkers of nephrotoxic acute kidney injury. Toxicology 2008 ; 245 : 182-93
7. Taber SS, Pasko DA : The epidemiology of drug-induced disorders : the kidney. Expert Opin Drug Saf 2008 ; 7 : 679-90
8. Perazella MA : Toxic nephropathies : core curriculum 2010. Am J Kidney Dis 2010 ; 55: 399-409
9. Nortier J, Debelle F, Vanherweghem JL : Drug-induced nephropathies. In : Barratt J, Harris K, Topham P, eds. Oxford Desk Reference Nephrology. Oxford, Oxford University Press, 2009 : 698-706
10. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G : Antiviral drug-induced nephrotoxicity. Am J Kidney Dis 2005 ; 45: 804-17
11. De Mattos O, Olyaei A, Bennett W : Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs : long-term consequences and challenges for the future. Am J Kidney Dis 2000 ; 35: 333-46
12. Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N *et al.* : Prevalence of renal insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management. Cancer 2007 ; 110 : 1376-84
13. Nortier J, Sculier JP : Thoracic malignancies, cisplatin and renal function. Eur Respir J 2011 ; 37 : 760-1
14. Domenica D, Gehr T : 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors and rhabdomyolysis : considerations in the renal failure patient. Curr Opin Nephrol Hypert 2002 ; 11 : 123-33
15. Stacul F, Adam A, Becker C *et al.* : Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. Am J Cardiol 2006 ; 98 : 59-77
16. Rossert J : Drug-induced acute interstitial nephritis. Kidney Int 2001 ; 60 : 804-17

## Sites internet utiles

- <http://www.epocrates.com>
- <http://drugs.com>
- <http://akinet.org/index.php>

### Correspondance et tirés à part :

J. NORTIER  
Hôpital Erasme  
Service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation rénale  
Route de Lennik 808  
1070 Bruxelles  
E-mail : joelle.nortier@erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 17 juin 2011 ; accepté dans sa version définitive le 12 juillet 2011.