



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE  
RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année : 2022

Thèse N° : 75

# LA NÉPHROTOXICITÉ MÉDICAMENTEUSE ET LE RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE : ENQUÊTE AUPRÈS DES OFFICINAUX

## THÈSE

*Présentée et soutenue publiquement le:...../...../.....*

PAR

**Madame BENADDOU Asmae**  
Née le 08 Mai 1997 à Rabat

***Pour l'obtention du diplôme  
De Docteur en Pharmacie***

**Mots clés** : Néphrotoxicité ; Insuffisance rénale ; Médicaments ; Enquête ; Officine

**Membres du Jury :**

**Monsieur BENYAHIA Mohammed**

Professeur de néphrologie

**Président**

**Monsieur BOUSLIMAN Yassir**

Professeur de Toxicologie

**Rapporteur**

**Monsieur EL HARTI Jaouad**

Professeur de Chimie Thérapeutique

**Juge**

**Madame SERRAGUI Samira**

Professeur de pharmacologie

**Juge**

**Madame TADLAOUI Yasmina**

Professeur de pharmacie clinique

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالَ

سَبَّحَانَكَ يَا عَلِيمٌ لَنَا  
إِلَٰهًا مَا عَلِمْتْنَا إِنْكَ أَنْتَ  
الْعَلِيمُ الرَّكِيمُ

صدقة الله العظيم

سورة البقرة الآية: ٣٢



**UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

**1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ**

**1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH**

**1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK**

**1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI**

**1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI**

**1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI**

**2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI**

**ORGANISATION DÉCANALE :**

*Doyen*

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

*Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes*

Professeur Brahim LEKEHAL

*Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*

Professeur Taoufiq DAKKA

*Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*

Professeur Younes RAHALI

*Secrétaire Général* : Mr. Mohamed KARRA

**SERVICES ADMINISTRATIFS :**

*Chef du Service des Affaires Administratives*

Mr. Abdellah KHALED

*Chef du Service des Affaires Étudiantes, Statistiques et Suivi des Lauréats*

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

*Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*

Mr. Najib MOUNIR

*Chef du service des Finances* Mr. Rachid BENNIS

\*Enseignant militaire

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine interne – <u>Doyen de la FMPR</u>
---------------------	--

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophthalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <u>Méd. Chef MatOrangers Rabat</u>
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- <u>Dir. du Centre National PV Rabat</u>

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <u>Doyen FMPT</u>
Pr. BENSOUA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

#### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques <u>Doyen FMPA</u>
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique
Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale– <u>Dir. du CHIS Rabat</u>
Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
Pr. SENOUCI Karima	Dermatologie

\*Enseignant militaire

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie *Dir. HMI Mohammed V Rabat*

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Ne Urologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie *Dir. Hôp.Ar-razi Salé*  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis Rabat*  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*

Pneumo-physiologie

\*Enseignant militaire

Pr. AIT OUAMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-ptisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-ptisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia	Ne Urologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie - <a href="#"><u>Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat</u></a>
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Ne Urologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouada	Pneumo-ptisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique <a href="#"><u>Dir. Hôp. Des Enfants Rabat</u></a>
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie -
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale <a href="#"><u>Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat</u></a>
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique <b>V-D. Aff Acad. Est.</b>
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale

\*Enseignant militaire

Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### **Décembre 2002**

Pr. AMEUR Ahmed\*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef\*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim\*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellou Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie *Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès*  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale *Dir. de l' ERPPLM*

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Ne Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua

Chirurgie réparatrice et plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie

\*Enseignant militaire

Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najja

Ophtalmologie  
Rhumatologie Dir. Hôp. Al Ayachi Salé  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nouridine

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-Chimie  
Pharmacie Clinique  
Ophtalmologie

\*Enseignant militaire

Pr. CHERKAOUI Naoual\*  
 Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
 Pr. EL ABSI Mohamed  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GHARIB Nouredine  
 Pr. HADADI Khalid\*  
 Pr. ICHOU Mohamed\*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LOUZI Lhoussain\*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
 Pr. SIFAT Hassan\*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour\*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

Pharmacie galénique  
 Chirurgie cardio-vasculaire  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie Médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologie biologique  
 Biochimie-Chimie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-Orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
 Pr. AGADR Aomar\*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
 Pr. AKHADDAR Ali\*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna\*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem

Médecine interne  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie *Dir. Hôp. Spécialités Rabat*  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-Chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie

\*Enseignant militaire

Pr. KARBOUBI Lamy  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani\*

Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie- Chimie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie  
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-Orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologique

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale

\*Enseignant militaire

Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie <i><u>Directrice du Méd. Phar.</u></i>
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i><u>Vice-Doyen à la Pharmacie</u></i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie

\*Enseignant militaire

Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan\*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali\*

Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

### **AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

### **MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\*

Toxicologie

### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed\*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss\*  
Pr. FILALI Karim\*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira\*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale\*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JEAIDI Anass\*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. MAKRAM Sanaa\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Hématologie Biologique  
Gynécologie-Obstétrique  
Pharmacologie  
CCV  
Médecine interne  
Généologie-Obstétrique

### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham\*  
Pr. BENZAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

\*Enseignant militaire

### **AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Noureddine\*

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L

### **JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Chirurgie Générale  
Immunologie

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **JANVIER 2005**

Pr. HAJJI Leila

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

#### **MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

#### **NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie--Cytogénétique

\*Enseignant militaire

## **NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Génycologie-Obstétrique
Pr. BASSIR Rida Allah	Anatomie
Pr. BOUATTAR Tarik	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL Monsef	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*	Chirurgie-Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham*	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaib*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI Amal*	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham*	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim*	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam*	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*	O.R.L
Pr. HJIRA Naouafal*	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed*	Médecine interne
Pr. JNIENE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD Tarik*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine*	Ophthalmologie
Pr. NAOUI Hafida*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

## **SEPTEMBRE 2021**

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie

\*Enseignant militaire

Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CCV
Pr BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Noual*	Médecine interne
Pr. ELQATNI Mohamed*	Médecine interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### **PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>

\*Enseignant militaire

Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

**PROFESSEURS HABILITES :**

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

*Mise à jour le 21/02/2022*

***KHALED Abdellah***

***Chef du Service des Affaires Administratives  
FMPR***

\*Enseignant militaire



# DEDICACES

*Je dédie cette thèse à*

## Allah

L'omniprésent, Le tout miséricordieux, Le tout puissant, Qui m'a inspirée, Qui m'a guidée sur le droit chemin, Je vous dois ce que je suis devenue, Soumission, louanges et remerciements, Pour votre clémence et miséricorde.

## *A mes très chers parents*

A mon cher père Benaddou Ahmed et ma chère mère El Guendouz Soumia, les mots ne suffiront pas de décrire l'immense gratitude que j'éprouve envers vous ; je vous remercie infiniment pour votre soutien, vos sacrifices et votre amour. Que dieu vous garde pour moi et m'aide à vous rendre de plus en plus fiers.

Que ce modeste travail soit une expression de ma reconnaissance envers vous, je vous aime beaucoup.



*A ma chère sœur Soukaina et mon cher frère Abdellah*

Chère sœur je te dédie ce travail tout en te remerciant d'être toujours là pour moi, je te remercie aussi pour ces beaux souvenirs et je te souhaite tout le succès et le bonheur dans ta carrière médicale et dans ta vie en général. Je t'aime beaucoup.

Cher petit frère Abdellah, que dieu te garde pour moi et je te souhaite une longue vie pleine de bonheur et de succès ; je t'aime beaucoup.



## *A ma grande famille*

Chères grand-mères, chères tantes, chers oncles, chères cousines et chers cousins, je vous dédie ce travail tout en vous remerciant pour vos encouragements, que dieu vous garde tous, je vous aime.



## *A la mémoire de mes grands parents*

A la mémoire de mon grand-père el mnawar el guendouz, qui nous a quittés en 2018 mais qui n'a jamais quitté mes pensées.

A la mémoire de mon grand-père Benaddou Abdellah, qui malheureusement je n'ai pas eu la chance de voir vu qu'il est décédé avant que je sois née.



## *A mes cher(e)s ami(e)s*

A ces belles connaissances de la faculté qui sont devenues des personnes assez chères à mon cœur, à vous : Wassima, Salma, Soukaina, Adene, Fatima ezzahra, Nassim, Ilyass, Yassir, Amine, Reda, Saad..., merci pour ces beaux souvenirs, pour ces moments de joies et pour vos encouragements, je vous aime et je vous souhaite tous un excellent avenir.

A cette spéciale connaissance de la faculté qui est devenue ma meilleure amie, à toi Dalila ; je te dédie ce travail tout en te remerciant d'être toujours à mes côtés, merci pour ces beaux moments que nous avons partagés et que dieu nous garde ensemble. Je t'aime et je te souhaite tout le succès et le bonheur du monde.

A mon amie d'enfance et ma meilleure amie pour toujours, à toi Nada ; je te dédie ce travail tout en te remerciant d'être toujours là pour moi, je te remercie aussi pour ces beaux souvenirs que nous avons partagés et que dieu nous garde ensemble. Je t'aime et je te souhaite une vie pleine de bonheur et de succès.



*A Dr. Hicham Belghiti Alaoui et à toute l'équipe de la  
pharmacie Achouhadaa à Salé*

A vous Dr. Hicham, je vous remercie de m'avoir accueillie au sein de votre pharmacie pour effectuer mon stage d'initiation en 2ème année et mon stage de fin d'étude en 6ème année. Merci pour votre gentillesse et votre amabilité ainsi qu'un grand merci à toute votre équipe : (Siham, Mohamed et Brahim)

*A tous mes enseignants*

A nos chers professeurs de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat ; Et à tous mes enseignants de l'école Al Amana à Salé ainsi que ceux du groupe éducatif Aouad à Salé.





**REMERCIEMENTS**

*A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE*

*Monsieur BENYAHIA Mohammed*

*Professeur de néphrologie*

Je vous suis très reconnaissante de m'avoir fait l'honneur  
d'accepter de présider cette thèse.

Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez porté à mon  
travail et je vous prie de bien vouloir accepter l'expression de  
mes sincères remerciements et gratitude.



***A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE***

***Monsieur BOUSLIMAN Yassir***

***Professeur de toxicologie***

Cher professeur, je vous suis tellement reconnaissante d'avoir accepté d'encadrer cette thèse. Je tiens à vous remercier de votre disponibilité, malgré vos obligations professionnelles, de votre gentillesse et de vos précieux conseils qui ont contribué à l'élaboration de ce travail.

Veillez accepter, cher maitre, l'expression de ma profonde gratitude à votre égard.



*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE*

*Monsieur EL HARTI Jaouad*

*Professeur de chimie thérapeutique*

Je vous suis très reconnaissante de m'avoir fait l'honneur  
d'accepter de siéger parmi les membres du jury.

Cher Maître, veuillez accepter l'expression mes sincères  
remerciements et gratitude.



*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE*

*Madame SERRAGUI Samira*

*Professeur de pharmacologie*

Je vous remercie énormément pour la gentillesse et la sympathie avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail, ce fut un grand honneur.

Je vous prie Madame d'agréer l'expression de mes sincères remerciements.



***A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE***

***Madame TADLAOUI Yasmina***

***Professeur de pharmacie clinique***

Je vous remercie infiniment de m'avoir fait l'honneur  
d'accepter de juger ce travail.

Je vous remercie de votre accueil et de votre sympathie et je  
vous prie d'agréer l'expression de ma sincère reconnaissance.



---

***LISTE DES  
ABREVIATIONS  
ET ILLUSTRATIONS***

---

## Liste des abréviations

---

<b>ADH</b>	Hormone antidiurétique ou vasopressine
<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>AINS</b>	Anti-inflammatoire non stéroïdien
<b>AmB</b>	Amphotéricine B
<b>AMG</b>	Aminoglycoside
<b>ANAES</b>	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
<b>ANS</b>	Agence du Numérique en Santé
<b>ANSM</b>	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
<b>ARAI</b>	Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
<b>ATP</b>	Adénosine triphosphate
<b>CG</b>	Cockcroft & Gault
<b>CKD Epi</b>	Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration
<b>CRAT</b>	Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
<b>Cr s</b>	Créatinine sérique
<b>DFG</b>	Débit de filtration glomérulaire
<b>DMP</b>	Direction du Médicament et de la pharmacie
<b>DPP-4</b>	Dipeptidyl peptidase-4
<b>EDTA</b>	Acide éthylène diamine tétra-acétique
<b>EPO</b>	Erythropoïétine
<b>ERCC1</b>	Excision repair cross-complementation group 1
<b>FG</b>	Filtration glomérulaire
<b>GLP-1</b>	Glucagon-like peptide-1
<b>GMM</b>	Guide pratique des Médicaments au Maroc
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HbA1c</b>	Hémoglobine glyquée
<b>HTA</b>	Hypertension artérielle
<b>IDMS</b>	Méthode enzymatique standardisée
<b>IEC</b>	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
<b>IM</b>	Interaction médicamenteuse
<b>IPP</b>	Inhibiteurs de la pompe à protons
<b>IR</b>	Insuffisance rénale
<b>IRA</b>	Insuffisance rénale aiguë
<b>IRC</b>	Insuffisance rénale chronique
<b>IRM</b>	Imagerie par résonance magnétique
<b>IV</b>	Intraveineuse
<b>Kf</b>	Coefficient de filtration
<b>MAT</b>	Microangiopathie thrombotique
<b>MBG</b>	Membrane basale glomérulaire
<b>MDR</b>	Multirésistance
<b>MDRD</b>	Modification of diet in renal disease

<b>MRC</b>	Maladie rénale chronique
<b>MTX</b>	Méthotrexate
<b>NIA</b>	Néphrite interstitielle aigue
<b>NIACI</b>	Néphropathies induite par les agents de contraste iodés
<b>NO</b>	Monoxyde d'azote
<b>NTA</b>	Nécrose tubulaire aigue
<b>NTx</b>	Néphrotoxicité
<b>OAT</b>	Organic anion transporters
<b>OCT</b>	Organic cation transporters
<b>OTC</b>	Over The Counter
<b>PEPT2</b>	Peptide Transporter 2
<b>PTT</b>	Purpura thrombotique thrombocytopénique
<b>RCP</b>	Résumé des Caractéristiques du Produit
<b>ROC</b>	Radicaux libres de l'oxygène
<b>SGLT-2</b>	Sodium-glucose de type 2
<b>SHU</b>	Syndrome hémolytique et urémique
<b>SMX</b>	Sulfaméthoxazole
<b>SRAA</b>	Système rénine-angiotensine-aldostérone
<b>TGF</b>	Transforming growth factor
<b>TMP</b>	Triméthoprime
<b>VCM</b>	Vancomycine
<b>Vd</b>	Volume de distribution
<b>XDR</b>	Ultra résistance

## Liste des figures

---

<i>Figure 1 : Parties de l'appareil urinaire et quelques structures qui y sont associées (2) .....</i>	<i>4</i>
<i>Figure 2 : Morphologie externe du rein droit (1).....</i>	<i>5</i>
<i>Figure 3 : Coupe frontale du rein droit (4).....</i>	<i>6</i>
<i>Figure 4 : Schéma du néphron (6).....</i>	<i>7</i>
<i>Figure 5 : Anatomie et vascularisation rénale (7).....</i>	<i>7</i>
<i>Figure 6: Détails de la barrière glomérulaire (6).....</i>	<i>8</i>
<i>Figure 7 : Représentation schématique des réabsorptions d'eau et de solutés dans les 2 branches de l'anse de Henlé et dans le canal collecteur de Bellini (6).....</i>	<i>10</i>
<i>Figure 8 : Physiologie du Système Rénine Angiotensine Aldostérone (SRAA) (5) .....</i>	<i>12</i>
<i>Figure 9 : Mécanismes impliqués dans la toxicité rénale des produits de contraste iodés (57)...</i>	<i>42</i>
<i>Figure 10 : Répartition des pharmacies selon leur situation géographique.....</i>	<i>68</i>
<i>Figure 11 : Répartition des pharmaciens selon leur ville d'exercice.....</i>	<i>68</i>
<i>Figure 12 : Répartition des pharmaciens selon leur ancienneté d'exercice.....</i>	<i>69</i>
<i>Figure 13 : Répartition des pharmaciens selon leur situation géographique et ancienneté d'exercice .....</i>	<i>69</i>
<i>Figure 14 : Les classes pharmacologiques néphrotoxiques délivrées à l'officine .....</i>	<i>70</i>
<i>Figure 15 : Prévalence des pharmaciens qui demandent au patient s'il souffre d'une maladie préexistante selon la fréquence.....</i>	<i>71</i>
<i>Figure 16 : Prévalence des pharmaciens qui demandent au patient s'il prend d'autres médicaments selon la fréquence .....</i>	<i>71</i>
<i>Figure 17 : Prévalence des patients ayant la maladie rénale chronique qui prennent de l'automédication .....</i>	<i>72</i>
<i>Figure 18 : Le(s) conseil(s) donné(s) lors de la dispensation d'un médicament néphrotoxique ..</i>	<i>73</i>
<i>Figure 19 : Les références utilisées en matière d'aide aux conseils pharmaceutiques.....</i>	<i>74</i>
<i>Figure 20 : Prévalence des pharmaciens qui ont déjà proposé ou non une adaptation posologique.....</i>	<i>75</i>

<i>Figure 21 : Les sujets les plus confrontés à la néphrotoxicité médicamenteuse selon les pharmaciens.....</i>	<i>76</i>
<i>Figure 22 : Prévalence des pharmaciens dont les patients ont eu ou non une évaluation de leur fonction rénale avant l'injection du PDCI.....</i>	<i>76</i>
<i>Figure 23 : Causes et prévention de la néphrotoxicité induite par les PDCI.....</i>	<i>77</i>
<i>Figure 24 : Les conseils accompagnés à la délivrance des PDCI.....</i>	<i>78</i>
<i>Figure 25 : Conduite à tenir devant un patient prenant la metformine à qui on administrera des PDCI.....</i>	<i>79</i>
<i>Figure 26 : Prévalence des pharmaciens qui parlent aux patients de la néphrotoxicité des AINS.....</i>	<i>80</i>
<i>Figure 27 : Prévalence des pharmaciens qui trouvent que la prescription des AINS doit être limitée ou non dans le temps.....</i>	<i>80</i>
<i>Figure 28 : Prévalence des pharmaciens qui trouvent que la prescription des AINS.....</i>	<i>81</i>
<i>Figure 29 : Prévalence des pharmaciens qui sont interpellés ou non par l'association AINS-diurétique.....</i>	<i>81</i>
<i>Figure 30 : Prévalence des pharmaciens interpellés ou non par l'association AINS-diurétiques en rapport avec leur ancienneté d'exercice.....</i>	<i>82</i>
<i>Figure 31 : Prévalence des pharmaciens qui sont interpellés ou non par l'association AINS-lithium.....</i>	<i>82</i>
<i>Figure 32 : Prévalence des pharmaciens interpellés ou non par l'association AINS-lithium en rapport avec leur ancienneté d'exercice.....</i>	<i>83</i>
<i>Figure 33 : Prévalence des pharmaciens qui mettent en garde contre l'utilisation concomitante de diurétiques + IEC +/- ARA II et AINS.....</i>	<i>83</i>
<i>Figure 34 : Prévalence des pharmaciens interpellés ou non par l'association AINS+IEC/ARAII en rapport avec leur ancienneté d'exercice.....</i>	<i>84</i>
<i>Figure 35 : Prévalence des pharmaciens qui vérifient la possibilité d'une alternative moins néphrotoxique que les aminosides.....</i>	<i>84</i>

*Figure 36 : Prévalence des pharmaciens qui vérifient si la posologie est adaptée à la fonction rénale.....85*

## Liste des annexes

---

*Annexe 1 : Questionnaire diffusé aux pharmaciens d'officine*

*Annexe 2 : les autres réponses ajoutées à propos des classes pharmacologiques néphrotoxiques délivrées à l'officine*

*Annexe 3 : les médicaments pris lors de l'automédication*

*Annexe 4 : Les autres réponses ajoutées concernant les conseils généralement donnés lors de la dispensation d'un médicament néphrotoxique*

*Annexe 5 : Les autres sources ajoutées par les pharmaciens ayant répondu*

*Annexe 6 : Les médicaments pour lesquels les pharmaciens ont fait une adaptation*

*Annexe 7 : Les pathologies pour lors desquelles les pharmaciens ont proposé une adaptation posologique*

*Annexe 8 : Les autres conseils accompagnés à la dispensation des produits de contraste iodés*

*Annexe 9 : Les autres réponses concernant la conduite à tenir devant un patient prenant la metformine à qui on administrera des PDCI*

*Annexe 10 : Ce qui manque au pharmacien d'officine pour s'impliquer davantage dans la prévention de la néphrotoxicité médicamenteuse*

*Annexe 11 : Propositions pour l'amélioration du rôle du pharmacien d'officine dans la prévention de la néphrotoxicité médicamenteuse*

## Liste des tableaux

---

<i>Tableau 1 : Stades de l'insuffisance rénale aiguë selon le groupe Kidney Disease Improving Global Outcome, 2012 .....</i>	<i>17</i>
<i>Tableau 2 : Évaluation diagnostique de l'IRA selon la classification pRIFLE.....</i>	<i>18</i>
<i>Tableau 3 : Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique .....</i>	<i>19</i>
<i>Tableau 4 : Prise en charge de la MRC en fonction du stade.....</i>	<i>22</i>
<i>Tableau 5 : les modifications pharmacocinétiques liés à l'âge qui ont un impact clinique connu .....</i>	<i>55</i>

---

# *Table des matières*

---

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>REVUE DE LA LITTERATURE .....</b>	<b>3</b>
<b>1 RAPPEL PHYSIOLOGIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIQUE DU REIN .....</b>	<b>4</b>
1.1 Anatomie du rein .....	4
1.1.1 Description externe .....	4
1.1.2 Description interne.....	5
1.1.3 Structure du néphron.....	6
1.1.4 Vascularisation .....	7
1.2 Les fonctions du rein.....	8
1.2.1 La fonction de filtration glomérulaire .....	8
1.2.2 Les fonctions tubulaires de réabsorption et sécrétion .....	9
1.2.2.1 La réabsorption tubulaire .....	9
1.2.2.2 La sécrétion tubulaire .....	11
1.2.3 Fonctions endocrines du rein.....	11
1.2.3.1 Vitamine D.....	11
1.2.3.2 Érythropoïétine (EPO).....	11
1.2.3.3 Système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA).....	12
1.3 Evaluation de la fonction rénale .....	13
1.3.1 Les marqueurs exogènes .....	13
1.3.2 La créatinémie .....	13
1.3.3 La clairance de la créatinine .....	13

1.3.4	Equation de Cockcroft et Gault (13) .....	14
1.3.5	Formule abrégée MDRD (aMDRD) .....	15
1.3.6	Equation CDK-EPI .....	16
1.3.7	Equation de Schwartz.....	16
1.4	Pathologies des reins .....	17
1.4.1	L'insuffisance rénale.....	17
1.4.1.1	L'insuffisance rénale aiguë .....	17
1.4.1.2	L'insuffisance rénale chronique.....	19
1.4.2	Les néphropathies .....	23
1.4.2.1	Les néphropathies glomérulaires.....	23
1.4.2.2	Les néphropathies tubulaires et interstitielles .....	24
1.4.2.3	Les néphropathies vasculaires et hypertensives.....	25
<b>2</b>	<b>RAPPEL SUR LA PHARMACOCINETIQUE DES MEDICAMENTS .....</b>	<b>25</b>
2.1	Définition.....	25
2.2	Etapas de la pharmacocinétique.....	25
2.2.1	L'absorption .....	25
2.2.2	Distribution.....	26
2.2.3	Métabolisme .....	26
2.2.4	Elimination .....	27
2.2.4.1	L'élimination rénale.....	27
2.2.4.2	L'élimination biliaire.....	28
<b>3</b>	<b>LA NEPHROTOXICITE MEDICAMENTEUSE.....</b>	<b>29</b>

3.1	Définition de la néphrotoxicité médicamenteuse .....	29
3.2	Mécanismes de néphrotoxicité médicamenteuse .....	29
3.2.1	Atteintes rénales aiguës .....	29
3.2.1.1	Atteinte médicamenteuse pré-rénale ou fonctionnelle .....	29
3.2.1.2	Atteinte médicamenteuse rénale ou organique : .....	30
3.2.1.3	Atteinte post-rénale ou obstructive .....	31
3.2.2	Atteinte rénale chronique .....	32
3.3	Les principales classes pharmacologiques néphrotoxiques .....	32
3.3.1	Les anti-infectieux .....	32
3.3.1.1	Amphotéricine B : .....	32
3.3.1.2	Les aminosides .....	33
3.3.1.3	Vancomycine .....	36
3.3.1.4	Les polymyxines .....	36
3.3.1.5	Sulfamides antibactériens .....	37
3.3.1.6	Autres antibiotiques .....	37
3.3.1.7	Les antiviraux .....	38
3.3.2	Les anti-inflammatoires non stéroïdiens .....	39
3.3.3	Les antihypertenseurs .....	40
3.3.4	Les produits de contraste iodé .....	41
3.3.5	Les hypolipémiants .....	45
3.3.6	Les immunosuppresseurs .....	45
3.3.7	Chimiothérapie .....	46

3.3.8	Normothymiques .....	49
3.4	Facteurs de risques .....	49
3.4.1	Facteurs de risque liés au patient .....	49
3.4.2	Facteurs de risque liés aux médicaments .....	52
3.4.3	Facteurs de risque liés au rein .....	54
3.5	Médicaments et terrains particuliers .....	55
3.5.1	Patients âgés .....	55
3.5.2	Sujets diabétiques .....	57
3.5.3	Les insuffisants rénaux.....	60
3.6	Mesures générales de prévention et de surveillance de la néphrotoxicité médicamenteuse .....	63
<b>PARTIE PRATIQUE.....</b>		<b>65</b>
<b>1</b>	<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>66</b>
<b>2</b>	<b>MATERIELS ET METHODES :.....</b>	<b>66</b>
<b>3</b>	<b>RESULTATS.....</b>	<b>68</b>
<b>4</b>	<b>DISCUSSION.....</b>	<b>87</b>
<b>CONCLUSION .....</b>		<b>92</b>
<b>ANNEXES .....</b>		<b>94</b>
<b>RESUME.....</b>		<b>109</b>
<b>REFERENCES.....</b>		<b>113</b>

---

# ***INTRODUCTION***

---

Le rein est un organe vital qui assure de nombreuses fonctions physiologiques, dont la filtration, la réabsorption et l'excrétion urinaire qui représente la voie principale d'élimination de plusieurs médicaments. Par conséquent, le rein constituera une cible de la néphrotoxicité médicamenteuse ; qui est devenue une situation fréquente responsable d'une morbidité et mortalité importante.

Il existe de nombreux médicaments, délivrés sur ordonnance ou sur demande du patient, qui peuvent induire des lésions rénales graves ; certains médicaments peuvent avoir simultanément un effet néphrotoxique au niveau de différents sites.

En effet, le pharmacien d'officine, est considéré comme l'un des professionnels de santé de premier recours. Etant un spécialiste de médicament, il est le seul capable d'assurer une dispensation médicamenteuse adéquate. En plus, grâce à sa formation et ses connaissances, le pharmacien d'officine est apte à analyser les ordonnances, à vérifier les posologies et les interactions médicamenteuses, qui peuvent être néphrotoxiques, ainsi de détecter les contre-indications et mettre en garde les patients contre la survenue d'effets indésirables médicamenteux dont fait partie la néphrotoxicité médicamenteuse.

Le but de cette thèse est de rappeler quelques bases physiologiques et physiopathologiques du rein, ainsi de préciser quelques classes pharmacologiques responsables d'une toxicité rénale et de déterminer les mécanismes de cette néphrotoxicité médicamenteuse et les modalités d'en prévenir.

En outre, une enquête a été menée auprès des pharmaciens d'officine afin de mettre l'accent sur le rôle du pharmacien d'officine dans la prévention de la néphrotoxicité médicamenteuse et d'évaluer les informations transmises aux patients.

---

***REVUE DE LA  
LITTERATURE***

---

# 1 RAPPEL PHYSIOLOGIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIQUE DU REIN

## 1.1 Anatomie du rein

### 1.1.1 Description externe

Le rein est un organe pair symétrique de couleur rouge brun et en forme de haricot (1,2) ; le rein droit situé sous le foie a la particularité d'être positionné plus bas que le rein gauche (1,2) (figure 1).

Les reins sont situés au sein du rétropéritoine dans la partie postérieure de l'abdomen, de part et d'autre de la colonne vertébrale et s'étendent environ de la 12ème vertèbre thoracique à la 3ème vertèbre lombaire (2,3).

Chez l'adulte jeune, chaque rein mesure environ 12 cm de hauteur, 6 cm de largeur et 3 cm d'épaisseur et pèse environ 140g chez l'homme et 125g chez la femme (1,3).

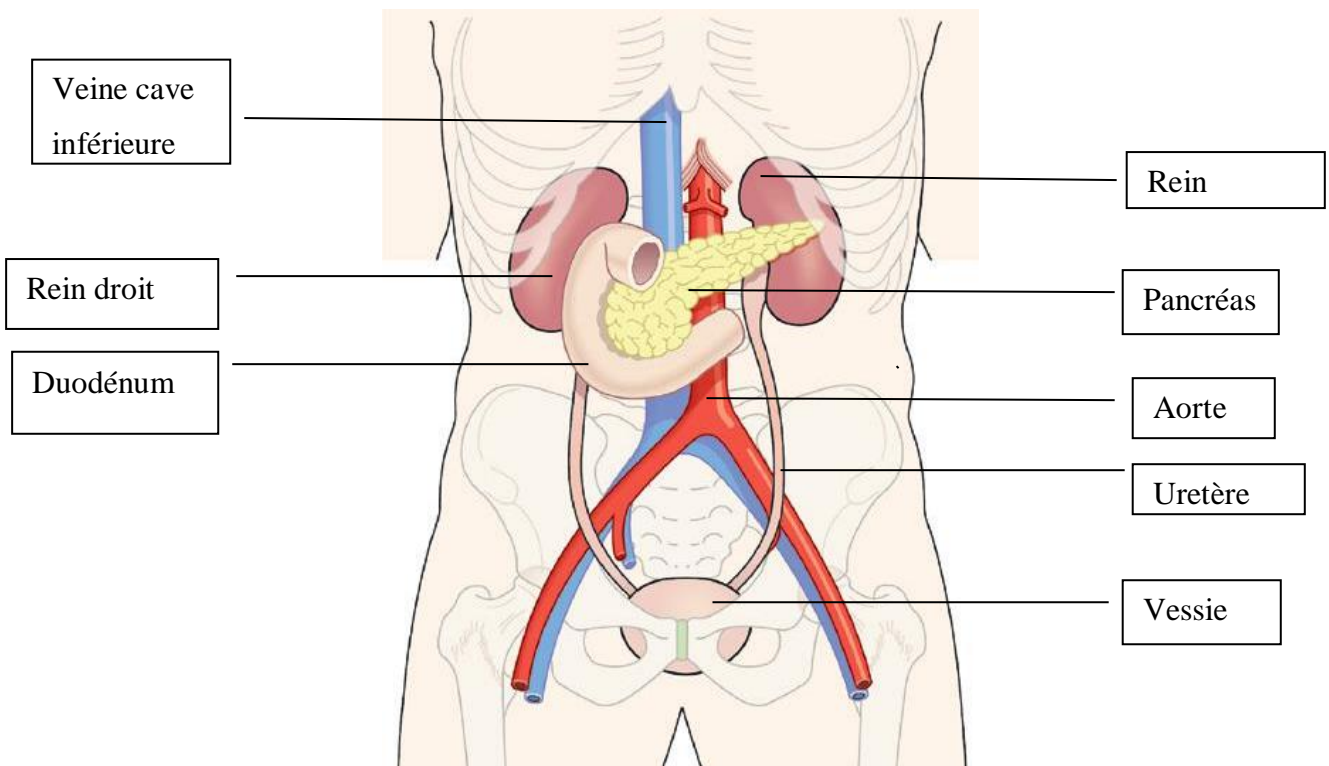


Figure 1 : Parties de l'appareil urinaire et quelques structures qui y sont associées (2)

Chaque rein est constitué de :

- deux faces, antérieure (ou ventrale) et postérieure (ou dorsale) (1) ;

- deux bords, un externe (ou latéral) qui est convexe (1), et l'autre interne (ou médial) qui est concave au niveau duquel se situe le hile rénal (1).
- deux pôles, supérieur (ou crânial) et inférieur (ou caudal) (1).

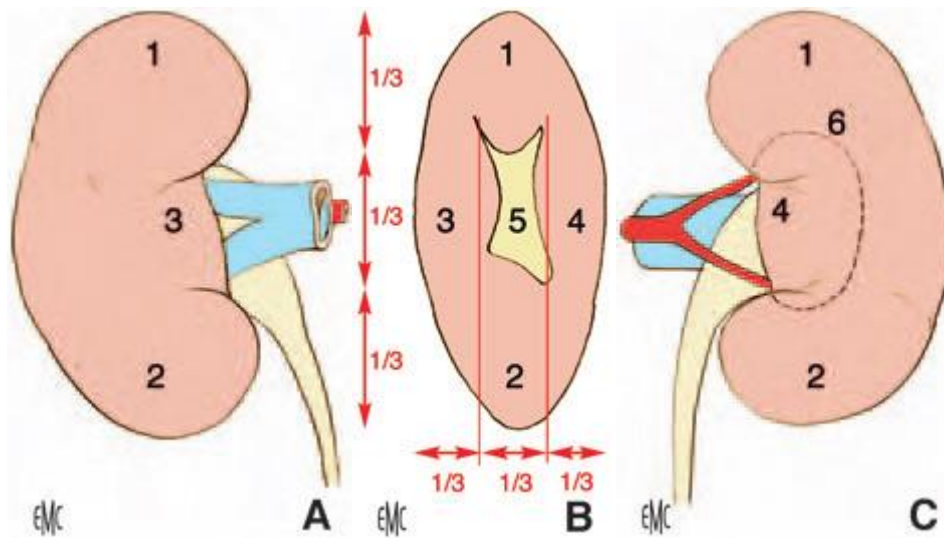


Figure 2 : Morphologie externe du rein droit (1)

*A : face antérieure, B : Bord médial avec le hile rénal, C : Face postérieure avec projection des limites du sinus rénal*

*1 : Pôle supérieur ; 2 : Pôle inférieur ; 3 : lèvre antérieure du hile ; 4 : lèvre postérieure du hile ; 5 : hile ; 6 : Projection du sinus rénal*

### **1.1.2 Description interne**

Le rein est entouré d'une capsule fibreuse qui adhère au parenchyme rénal lieu de résidence de l'unité fonctionnelle du rein : le néphron (1).

Ce parenchyme est constitué de deux parties : la médulla et le cortex (1).

Le cortex : est la partie la plus superficielle de couleur rougeâtre épaisse d'environ 1cm (1).

La médulla : est la zone externe de couleur rouge foncé, formée par les pyramides de Malpighi sous forme de stries, à leur sommet s'ouvre la papille qui correspond à l'extrémité des calices s'ouvrant sur le bassinet (1).

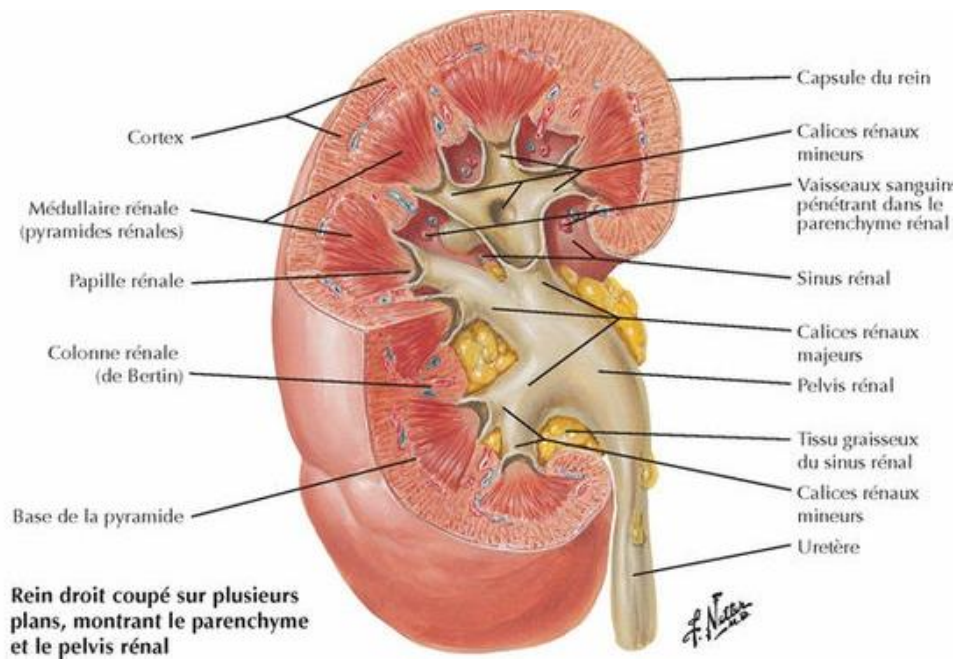


Figure 3 : Coupe frontale du rein droit (4)

### 1.1.3 Structure du néphron

Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein (3). Il y a entre 800000 à 1.5 millions de néphrons dans chaque rein (3).

Chaque néphron comprend un corpuscule et un tubule qui le suit ; le tubule est composé de différents segments spécialisés (figure 4), qui permettent la modification de la composition de l'ultrafiltrat glomérulaire aboutissant à l'urine définitive (5) :

- Le corpuscule rénal (corpuscule de Malpighi) est une sphère contenant un réseau capillaire appelé le glomérule ce dernier est entouré par la capsule de Bowman (2).
- Le tubule est composé de différents segments, à savoir le tubule contourné proximal (qui fait suite au glomérule), l'anse de Henlé qui comprend une branche descendante et une branche ascendante, le tubule contourné distal et le canal collecteur (2).

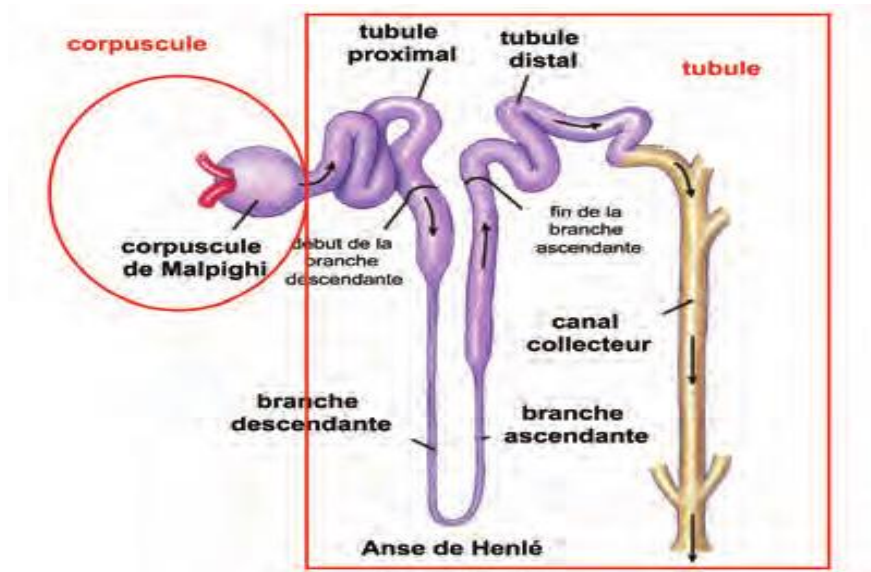


Figure 4 : Schéma du néphron (6)

#### 1.1.4 Vascolarisation

Chaque rein reçoit le sang par l'artère rénale issue de l'aorte abdominale ; l'artère rénale donne naissance aux artères segmentaires puis aux artères interlobaires (2,7). Celles-ci vont alors se diviser en artères arquées puis en artères interlobulaires qui se ramifient pour vasculariser les glomérules par l'artériole afférente (2,7). Après la filtration, le sang artériel quitte le glomérule via l'artériole efférente (7). Les artérioles efférentes donnent naissance aux *vasa recta* qui vont irriguer les tubules de la région médullaire (2,7). Le drainage veineux est assuré par une veine rénale qui transporte le sang filtré du rein vers la veine cave inférieure (figure 3) (2,7).

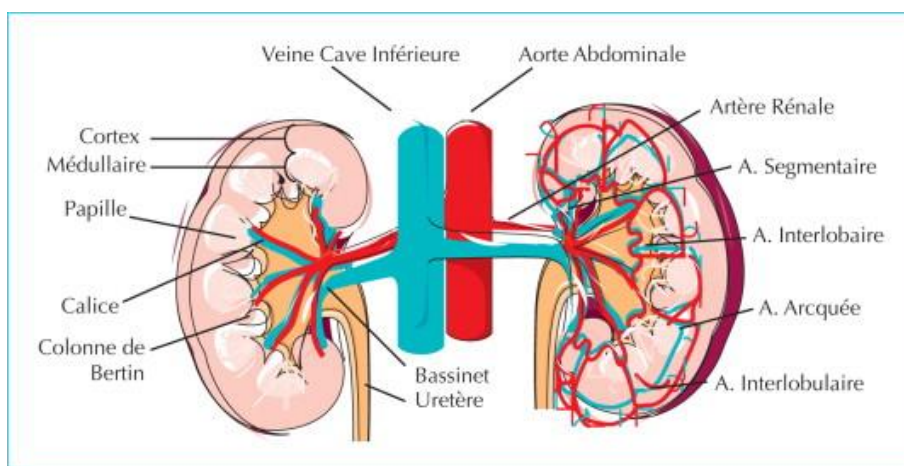


Figure 5 : Anatomie et vascularisation rénale (7)

## 1.2 Les fonctions du rein

### 1.2.1 La fonction de filtration glomérulaire

C'est un transport unidirectionnel passif par lequel l'eau et les solutés dissous dans le plasma traversent la barrière de filtration glomérulaire, séparant le plasma dans le capillaire glomérulaire de l'espace de Bowman aussi appelé chambre urinaire, aboutissant à la formation de l'ultrafiltrat glomérulaire (ou urine primitive) (5,6).

La barrière de filtration glomérulaire est constituée de 3 couches de dedans en dehors (5) (figure 6) :

- Une couche de cellules endothéliales présentant de nombreux pores de 50 à 100 nm de diamètre (5,6).
- La membrane basale glomérulaire constituée de collagène, glycoprotéines : chargée négativement (5,6)
- Des prolongements cytoplasmiques (pédicelles) des podocytes, cellules d'origine épithéliale qui reposent sur la membrane basale glomérulaire (5,6).

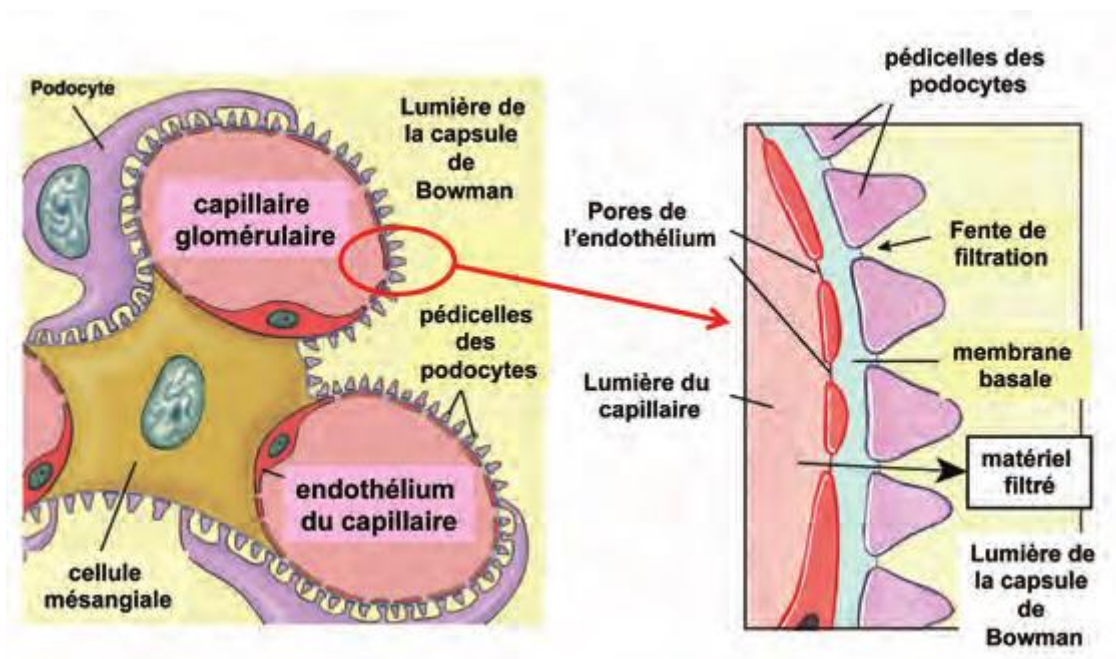


Figure 6: Détails de la barrière glomérulaire (6)

la barrière glomérulaire trie donc selon la taille /PM et selon la charge (6) (La diffusion est meilleure si la molécule est chargée positivement et de petite taille) (5) ; la limite de la filtration glomérulaire chez l'homme correspond à un poids moléculaire de 68 000 Da (5) .

La composition du filtrat glomérulaire est presque similaire à celle du plasma sanguin dépourvue des molécules de grande taille et des cellules du sang (6).

Le débit de filtration glomérulaire est très élevé. Chez l'homme le débit de filtration est de 120ml/min par 1.73 m<sup>2</sup> pour les deux reins ce qui correspond à 180L par jour (5,8).

## ***1.2.2 Les fonctions tubulaires de réabsorption et sécrétion***

### ***1.2.2.1 La réabsorption tubulaire***

La réabsorption tubulaire est un processus conçu pour réabsorber certains composants de l'urine primitive : elle permet le transfert des substances de la lumière tubulaire vers le tissu interstitiel et les capillaires péri-tubulaires (2).

Cette réabsorption permet un équilibre hydroélectrolytique et acido-basique de l'organisme.

- Au niveau du tube contourné proximal :

La plupart des réabsorptions du filtrat se déroulent dans le tubule contourné proximal, dont les parois sont revêtus de microvillosités pour augmenter la surface d'absorption (2).

La réabsorption est totale pour le glucose, les acides aminés et les protéines de faible masse moléculaire (6).

Les bicarbonates sont également entièrement réabsorbés tant que leur concentration plasmatique est inférieure à 27 mmol par litre (transport saturable) (5).

La réabsorption du phosphate est régulée dans ce segment par l'hormone parathyroïdienne (5).

La réabsorption des autres ions Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> , Ca<sup>2+</sup> et de l'eau est importante vu qu'elle correspond à 75% des quantités filtrées (6).

Dans cette partie du néphron, il existe une réabsorption importante d'acide urique, via des transporteurs spécifiques (5).

- Au niveau de L'Anse de Henlé

C'est une structure en forme d'épingle à cheveux présentant une branche descendante et une autre ascendante (5,6):

La branche descendante de l'anse est très perméable à l'eau et peu au sodium, alors que la branche ascendante est perméable au sodium mais pas l'eau (6) ; la branche ascendante assure également la réabsorption des autres cations notamment  $\text{Ca}^{2+}$  et surtout  $\text{Mg}^{2+}$  (6).

En descendant l'urine devient concentrée, en montant l'urine devient diluée car le sodium ainsi sorti de la branche ascendante est réabsorbé mais pas l'eau (figure 7) (5,6).

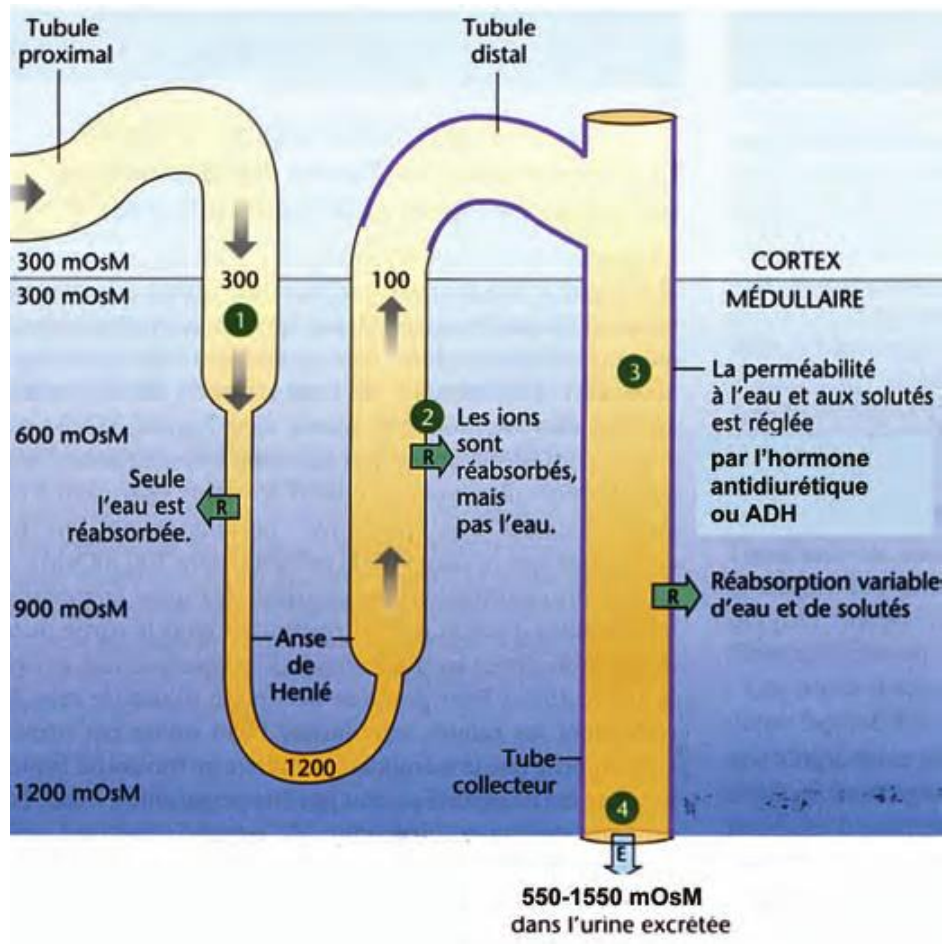


Figure 7 : Représentation schématique des réabsorptions d'eau et de solutés dans les 2 branches de l'anse de Henlé et dans le canal collecteur de Bellini (6)

- Au niveau du tube contourné distal

Dans la partie initiale, il y a réabsorption de sodium par cotransport  $\text{Na}^+ / \text{Cl}^-$ , près de 10% du sodium y est réabsorbé ; dans la deuxième partie, il y a réabsorption du sodium, réabsorption favorisée par l'aldostérone (6).

- Au niveau du tube collecteur

Il y a une réabsorption passive de l'eau, mais seulement en présence de l'hormone antidiurétique (ADH) qui ouvre les pores permettant la réabsorption (6). Il y a également des échanges entre le sodium et le potassium (6).

### ***1.2.2.2 La sécrétion tubulaire***

La sécrétion tubulaire permet l'élimination dans l'urine des substances indésirables qui n'ont pas (ou insuffisamment) été filtrées par le glomérule (3,5,6). Le processus de sécrétion est très important au niveau du tube contourné proximal ; il concerne les ions H<sup>+</sup> et d'ammoniac (3,5,6). Il y a aussi sécrétion de nombreuses substances organiques (sels biliaires, acide oxalique...) ainsi que de nombreux médicaments. Chez l'insuffisant rénal cette élimination diminue et nécessite une adaptation posologique en fonction du degré d'insuffisance rénale (3,5,6).

La sécrétion tubulaire permet aussi d'éliminer l'urée qui est produite au niveau hépatique par dégradation des protéines, la créatinine qui provient au niveau musculaire de la dégradation de la créatine et l'acide urique qui est une molécule issue de la dégradation des purines (3,5,6).

## ***1.2.3 Fonctions endocrines du rein***

### ***1.2.3.1 Vitamine D***

Le rein intervient dans la synthèse de la vitamine D sous forme active [1,25 (OH) 2-vitamine D<sub>3</sub>] ou calcitriol (5). Elle est produite dans les cellules tubulaires proximales, à partir de son précurseur hépatique, la 25 (OH) vitamine D<sub>3</sub>, sous l'effet de la 1α-hydroxylase sous le contrôle de la parathormone (3,5). La forme active de la vitamine D stimule l'absorption de calcium et de phosphore au niveau digestif (3,5), leur réabsorption au niveau rénal et favorise la formation osseuse (3).

### ***1.2.3.2 Érythropoïétine (EPO)***

Les reins sont responsables de la synthèse et de la libération de l'érythropoïétine. Il s'agit d'une glycoprotéine produite par des cellules interstitielles péri-tubulaires fibroblastiques en réponse aux variations de la pression partielle tissulaire en O<sub>2</sub> (5). L'EPO produite en réponse à l'hypoxie cellulaire, stimule la production des globules rouges par la moelle osseuse (5).

### 1.2.3.3 Système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

La rénine est une enzyme protéolytique synthétisée par l'appareil juxtaglomérulaire des reins (5,6). C'est une enzyme qui permet le clivage de l'angiotensinogène hépatique en angiotensine I (3) ; l'enzyme de conversion transforme l'angiotensine I libérée en angiotensine II (5,6) (figure 8).

L'angiotensine II est un puissant vasoconstricteur qui déclenche aussi la libération d'aldostérone favorisant la rétention de sodium (3).

La sécrétion de la rénine est stimulée en cas d'hypovolémie ou la baisse de la pression artérielle (5,6) ; cette sécrétion est également sous le contrôle du système nerveux autonome sympathique (5,6).

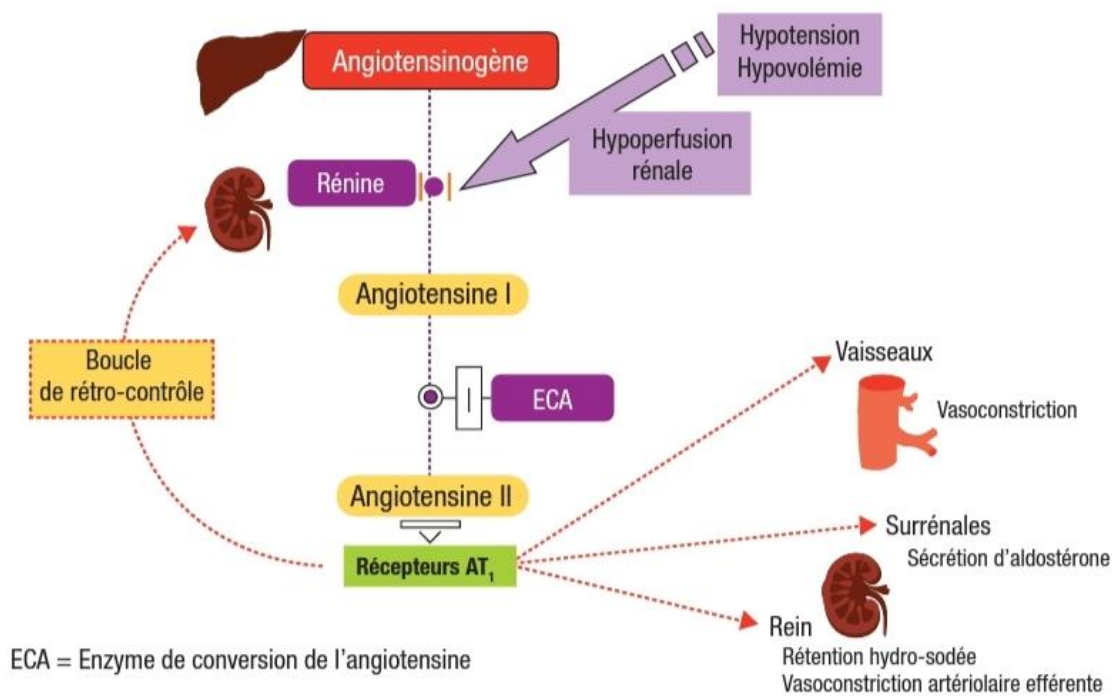


Figure 8 : Physiologie du Système Rénine Angiotensine Aldostérone (SRAA) (5)

### **1.3 Evaluation de la fonction rénale**

L'évaluation de la fonction rénale fait appel à la mesure ou l'estimation du (DFG) qui correspond au volume d'ultrafiltrat glomérulaire par unité de temps (9). La baisse du (DFG) est un signe de diminution du nombre de néphrons fonctionnels, et définit l'insuffisance rénale (9).

La fonction rénale est évaluée selon plusieurs paramètres :

#### ***1.3.1 Les marqueurs exogènes***

Une mesure directe du DFG est possible à l'aide de substances exogènes non métabolisables et éliminées uniquement par filtration glomérulaire, telles que l'inuline ou une substance radiomarquée pour une mesure ultérieure comme l'iohexol ou l'EDTA qui sont très faiblement aussi sécrétées mais c'est une méthode difficile et coûteuse (10).

#### ***1.3.2 La créatinémie***

Le DFG est le plus souvent estimé à partir de la créatinine sérique. La créatinine est produite par le métabolisme musculaire (11,12) ; elle est éliminée exclusivement par la filtration glomérulaire sans réabsorption ni sécrétion tubulaire (11,12). La concentration de créatinine dans le plasma et l'urine peut être obtenue par chromatographie et méthodes enzymatiques pour obtenir différentes valeurs (11). Au vu de sa technologie existante et de son faible coût, la méthode de Jaffé est la plus courante, mais il y a un problème de manque de spécificité (11).

#### ***1.3.3 La clairance de la créatinine***

La créatinine plasmatique est excrétée par le corps dans l'urine après filtration glomérulaire libre (9). La clairance rénale de la créatinine est le volume de sérum totalement épuré de la créatinine lors de son passage par le rein. C'est la somme des clairances par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire. Elle est exprimée en mL par min (12). La clairance de la créatinine correspond au DFG car la créatinine n'est pas sécrétée, ni réabsorbée dans les tubules (12).

Le dosage de la créatinine excrétée peut être effectué par le recueil urinaire (10). La quantité totale de créatinine dosée peut être mise en relation avec la concentration sérique et le temps, ce qui donne le volume de sang épuré de créatinine par unité de temps (10) :

$$\text{Cl créa [ml/min]} = \frac{\text{créa}_{\text{urine}}[\mu\text{mol/L}] \times \text{volume urinaire(mL)}}{\text{créa}_{\text{sérum}}[\mu\text{mol/L}] \times \text{durée de collecte(min)}}$$

Pratiquement, cette formule est rarement utilisée car elle nécessite la collecte d'urine sur 24 heures ; elle est difficile à appliquer et sujette à des imprécisions (10).

En raison des difficultés mentionnées ci-dessus, une estimation de la fonction rénale est également réalisée à partir de différentes formules (12). Les deux principales formules utilisées sont la formule de Cockcroft et Gault (CG), proposée en 1976, ainsi que la formule issue de l'étude Modification of diet in renal disease (MDRD) en 1999 et simplifiée par Levey en 2000 (12). Une nouvelle formule a été développée en 2009 par Levey, appelée CKD-Epi (pour Chronic kidney disease epidemiology collaboration) (12).

#### **1.3.4 Equation de Cockcroft et Gault (13)**

- Avec la créatininémie exprimée en mg/L (13) :

➤ Chez l'homme :

$$\text{DFG (ml/min)} = [(140 - \text{âge})] \times \text{poids} / (7,2 \times \text{créatininémie en mg/l})]$$

➤ Chez la femme :

$$\text{DFG (ml/min)} = [(140 - \text{âge})] \times \text{poids} / (7,2 \times \text{créatininémie en mg/l})] \times 0,85$$

- Avec la créatininémie exprimée en  $\mu\text{mol/l}$  (13):

$$\text{DFG (ml/min)} = [(140 - \text{âge}) \times \text{poids} / \text{créatininémie en } \mu\text{mol/l}] \times k$$

Avec :

- K = 1,23 pour les hommes ; 1,04 pour les femmes
- Age : âge du patient, en années
- Poids : poids du patient, en Kg

Cette formule est une estimation de la clairance de la créatinine (13).

Elle n'est en principe pas validée chez les sujets âgés de plus de 75 ans (sous-estime le DFG) ni chez l'enfant (majore le DFG) (14,15).

Elle n'est pas valable chez les sujets dont l'Indice de Masse Corporelle (IMC) est supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> (surestime le DFG).

Elle n'est pas valable chez les sujets dont l'IMC est inférieur à 18,5 kg/m<sup>2</sup> (minore le DFG) (14,15).

### 1.3.5 Formule abrégée MDRD (aMDRD)

Une étude dite « MDRD » (modification of diet in renal disease), menée pour évaluer l'effet d'un régime pauvre en protéines sur la progression de la maladie rénale (12), a permis d'établir en 1999, à partir de 1 070 patients, une nouvelle formule pour estimer le DFG à partir de la créatinine sérique (12) :

$$\text{DFG} = 170 \times \text{PCr}^{-0,999} \times \text{âge}^{-0,176} \times 0,762 \text{ (si femme)} \times 1,180 \text{ (race noire)} \times \text{U}^{-0,170} \times \text{Alb}^{+0,318} \quad (10)$$

Avec :

- PCr : créatinine sérique (mg/dL)
- Alb : albuminémie (g/dL)
- U : urée sanguine (mg/dL)
- Âge en années

En 2002, l'ANAES n'a pas retenu cette formule car elle nécessite, en plus du dosage de la créatinine sérique, le dosage sanguin de l'urée et de l'albumine, ce qui augmente les risques de biais (12). En outre, elle n'est pas validée dans une population autre que celle de l'étude MDRD (12). Cette formule MDRD à six variables ne serait pas utilisée en pratique (12).

En 2000, cette équation a été simplifiée par Levy en supprimant les variables urémie et albuminémie (12). En 2006, Levey modifie cette nouvelle formule à quatre variables pour des dosages de créatinine standardisés (12) ;

- Formule simplifiée MDRD pour une créatininémie IDMS (*Isotope Dilution Mass Spectrometry*) :

$$\text{DFG} = 175 \times (\text{Créatininémie})^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times \text{K}_{\text{genre}} \times \text{K}_{\text{ethnie}} \quad (12)$$

- En l'absence d'étalonnage IDMS :

$$\text{DFG} = 186 \times (\text{Créatininémie})^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times \text{K}_{\text{genre}} \times \text{K}_{\text{ethnie}} \quad (12)$$

Avec :

- DFG : Débit de filtration glomérulaire en (ml/min/1.73m<sup>2</sup>)
- Créatininémie en mg/dl (si résultat en µmol/l, diviser par 88,4)
- K<sub>genre</sub> = 1 pour l'homme et 0,742 pour la femme (12,16)
- K<sub>ethnie</sub> = 1,21 pour les sujets afro-américains (12,16).

Les formules MDRD n'ont explicitement pas été validées chez l'enfant, les femmes enceintes, les patients âgés de plus de 70 Ans ni les sujets ayant une fonction rénale normale (10).

### 1.3.6 Equation CDK-EPI

Afin de remédier aux imprécisions des deux formules précédentes ainsi que d'améliorer la précision de l'évaluation des DFG supérieurs à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, le groupe Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, encore une fois placé sous la direction de Levey et coll, a développé une nouvelle formule, publiée en 2009 (11). Cette formule a été élaborée selon les données de 8254 patients puis validée auprès de 3896 autres patients (total 12 150 patients) (11).

Formule CKD-EPI :

$$\begin{array}{l}
 \text{Femme, Cr s} \leq 62 \mu\text{mol/L : DFG} = 144 \times (\text{Cr s} / 62)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{âge}} \\
 \text{Femme, Cr s} > 62 \mu\text{mol/L : DFG} = 144 \times (\text{Cr s} / 62)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{âge}} \\
 \text{Homme, Cr s} \leq 80 \mu\text{mol/L : DFG} = 141 \times (\text{Cr s} / 80)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{âge}} \\
 \text{Homme, Cr s} > 80 \mu\text{mol/L : DFG} = 141 \times (\text{Cr s} / 80)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{âge}}
 \end{array}
 \left. \vphantom{\begin{array}{l} \\ \\ \\ \end{array}} \right\} \text{(x 1,159 pour la race noire)}$$

Abréviations :

- Cr s : créatinine sérique (μmol/L)
- DFG : débit de filtration glomérulaire (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)

### 1.3.7 Equation de Schwartz

Chez les enfants, ni la formule de CG, ni le MDRD ne sont adaptés (9) ; Pour estimer le DFG sans recueil d'urine, et compte tenu de la relation entre la production de créatinine et la masse musculaire (17), on a déduit une formule qui est devenue populaire sous le nom de formule de Schwartz et est utilisée pour estimer le DFG chez l'enfant (17) :

Chez l'enfant, formule décrite par Schwartz (9)

**(DFG) estimé = k x T/Creat P**

T en cm, Creat P en mg/dL

- < 1 an et poids < 2,5 kg k = 0,35
- < 1 an et poids > 2,5 kg k = 0,45
- 2 < âge < 13 ans k = 0,55
- > 13 ans et sexe F k = 0,55
- > 13 ans et sexe M k = 0,7

## 1.4 Pathologies des reins

### 1.4.1 L'insuffisance rénale

L'insuffisance rénale (IR) correspond à une dégradation du fonctionnement des reins qui ne filtrent plus le sang de façon appropriée (18). En cas de dysfonctionnement transitoire et réversible, il s'agit d'un problème d'insuffisance rénale aiguë (IRA), ainsi qu'on parle d'insuffisance rénale Chronique (IRC) lorsque les dommages sont irréversibles et installés depuis plus de trois mois (18).

#### 1.4.1.1 L'insuffisance rénale aiguë

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est définie comme une détérioration soudaine et rapide du fonctionnement rénale (quelques heures à quelques jours) et une baisse récente du débit de la filtration glomérulaire (19,20). La diurèse peut être conservée ou non. Elle est généralement réversible après le traitement (21).

L'IRA peut survenir en cas de fonction rénale normale ou déjà altérée (22).

La détérioration de la fonction excrétrice du rein empêche l'élimination des déchets azotés (rétention des substances du catabolisme protidique : urée, créatinine, acide urique.) et les troubles hydroélectrolytique (rétention d'eau : augmentation du poids, hyponatrémie, hyperkaliémie, acidose métabolique...) (20,23).

La définition internationale arrêtée en 2012 par le groupe Kidney Disease Improving Global Outcome établit trois stades de l'IRA (**tableau 1**) (23).

*Tableau 1 : Stades de l'insuffisance rénale aiguë selon le groupe Kidney Disease Improving Global Outcome, 2012 (23)*

Stade	Créatininémie	Diurèse
1	Augmentation > 26 $\mu\text{mol/L}$ (3 mg/L) en 48 heures ou > 50 % en 7 jours	< 0,5 mL/kg/h pendant 6 à 12 heures
2	Créatininémie $\times 2$ en 7 jours	< 0,5 mL/kg/h $\geq 12$ heures
3	Créatininémie $\times 3$ en 7 jours ou créatininémie > 354 $\mu\text{mol/L}$ (40 mg/L) en l'absence de valeur antérieure ou	< 0,3 mL/kg/h $\geq 24$ heures ou anurie $\geq 12$ heures

Stade	Créatininémie	Diurèse
	nécessité de dialyse	

La sévérité de l'insuffisance rénale aiguë est appréciée par la classification RIFLE (24) :

*Tableau 2 : Évaluation diagnostique de l'IRA selon la classification pRIFLE (24)*

Catégories	Clairance estimée de la créatinine	Volumes urinaires
<i>Risk</i> (R)	Diminution de 25 %	< 0,5 ml/kg/h depuis 8 h
<i>Injury</i> (I)	Diminution de 50 %	< 0,5 ml/kg/h depuis 16 h
<i>Failure</i> (F)	Diminution de 75 % ou < 35 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	< 0,3 ml/kg/h depuis 24 h ou anurique depuis 12 h
<i>Loss</i> (L)	Perte de fonction rénale > 4 semaines	
<i>End-stage</i> (E)	Maladie rénale chronique terminale	

Il existe trois mécanismes physiopathologiques :

- **IRA pré-rénale ou fonctionnelle ou hémodynamique** : caractérisé par une diminution du débit de perfusion rénale (18,21) due à :
  - L'hypovolémie vraie : pertes digestives (vomissements, diarrhée, drainage), rénales (diurèse osmotique, traitement diurétique), cutanées (transpiration, brûlures) ; hémorragie (25).
  - L'hypovolémie relative : troisième secteur, hémorragie non extériorisée, insuffisance cardiaque gauche congestive, insuffisance hépatique, syndrome hépatorénal (25).
  - L'hypotension : état de choc, traitement antihypertenseur (25).
  - L'hypoperfusion rénale sélective : sténose bilatérale des artères rénales sous IEC, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (25).

Le traitement est celui de l'étiologie (remplissage vasculaire, traitement d'un éventuel état de choc, traitements spécifiques cardiaques), associé aux corrections métaboliques nécessaires (26).

- **IRA organique** : C'est la conséquence d'une atteinte parenchymateuse rénale glomérulaire, tubulaire, interstitielle ou vasculaire (21).

Le traitement repose sur l'étiologie.

- **IRA post-rénale ou obstructive** : Due à la présence des obstacles au niveau des voies urinaires. Ces obstacles peuvent être internes (calculs, Tumeur urothéliale, boule vésicale) ou compression externe (hypertrophie prostatique, abcès pelvien, tumeur pelvienne, fibrose rétropéritonéale) (18,21). Ces obstacles ralentissent l'écoulement de l'urine, ce qui entraîne l'augmentation de la pression hydrostatique urinaire au sein de la capsule de Bowman et, par conséquence, provoque la diminution de la pression de filtration glomérulaire (18).

Le traitement urgent repose sur le drainage urinaire (néphrostomie percutanée, cathéter double J ou sondage urinaire) et la compensation de la polyurie induite (26). Le recours à une épuration extrarénale est rare sauf en cas de menace biologique non contrôlable (26).

#### *1.4.1.2 L'insuffisance rénale chronique*

La maladie rénale chronique (MRC) se caractérise par une perte progressive et irréversible des fonctions rénales (18) en rapport avec la destruction d'un certain nombre de néphrons (réduction néphronique) quel que soit le processus lésionnel (21,27). Elle se définit en pratique par une diminution du DFG  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  et/ou de présence de marqueur(s) d'atteinte rénale dont albuminurie, hématurie, leucocyturie, anomalies morphologiques ou histologiques ou marqueurs de dysfonction tubulaire persistant plus de 3 mois (21,27). L'insuffisance rénale chronique (IRC) résulte soit de l'évolution d'une maladie rénale chronique (MRC), soit de la non-récupération après une agression rénale aiguë (21,27). On distingue cinq stades de maladie rénale chronique (IRC) selon le degré d'altération du DFG (Tableau 3).

Le stade terminal correspondant au stade d'épuration extrarénale (21).

*Tableau 3 : Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique (29)*

Stade	DFG (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Définition
1	$\geq 90$	Maladie rénale chronique* avec DFG

		normal ou augmenté
2	Entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3A	Entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
3B	Entre 30 et 44	
4	Entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

(\*) : Avec marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois (et à deux ou trois examens consécutifs) (29).

➤ **Signes cliniques et biologiques :**

Les premiers signes et symptômes de l'insuffisance rénale chronique peuvent apparaître à partir d'un taux de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml/min. Parmi ceux-ci, on peut mentionner :

- Signes cliniques
  - Une hypertension artérielle, avec des valeurs souvent supérieures à 140/90 mmHg, qui peut parfois se manifester par des maux de tête ou des vertiges (28) ;
  - Une anémie se manifestant par une tendance à la fatigue et à un « essoufflement » à l'effort (28) ;
  - Des troubles osseux, avec des os qui ont tendance à se fragiliser (28) ;
  - Une rétention hydrosodée qui peut provoquer des œdèmes, ainsi qu'une rétention de potassium qui peut être à l'origine de troubles du rythme cardiaque (28) ;
  - Aux stades plus avancés, les patients présentent souvent des troubles digestifs (nausées, vomissements), une perte de poids, des démangeaisons (28).
- Marqueurs biologiques :

Les examens biologiques retrouvent : une augmentation de la créatinémie, de l'urémie, de l'uricémie, de la kaliémie et de la phosphorémie, ainsi qu'une baisse des taux de bicarbonates avec acidose métabolique secondaire (23). Une hypocalcémie est également présente (23) ; elle est associée à une diminution de la vitamine D active qui entraîne une hyperparathyroïdie

(23). Une anémie normochrome normocytaire arégénérative, due principalement au défaut d'excrétion d'érythropoïétine, est aussi retrouvée. Les patients sont à risque de dyslipidémie mixte (23).

Prise en charge de la MRC :

Tableau 4 : Prise en charge de la MRC en fonction du stade (27)

Stade		Conduite à tenir
1 et 2		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnostic étiologique et traitement</li> <li>• Ralentissement de la progression de la maladie rénale (détection des facteurs de risque)</li> <li>• Éviction des substances néphrotoxiques</li> <li>• Prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaires</li> <li>• Prise en charge des comorbidités</li> </ul>
3A		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idem stade 1 et 2</li> <li>• Diagnostic, prévention et traitement des complications de la MRC et des maladies associées</li> </ul>
3B		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idem stade 1, 2 et 3A</li> <li>• Diagnostic, prévention et traitement des complications de la MRC et des maladies associées +++</li> <li>• Préservation du capital veineux</li> <li>• Vaccination contre l'hépatite B</li> </ul>
4		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idem stade 1, 2 et 3</li> <li>• Information et préparation au traitement de suppléance</li> </ul>
5		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inscription sur la liste de transplantation rénale lorsqu'elle est possible</li> <li>• Traitement de suppléance par dialyse : le patient doit être informé et préparé à la technique choisie. Le début de la dialyse est indiqué en fonction de la symptomatologie clinique et biologique</li> </ul>

## **1.4.2 Les néphropathies**

On distingue trois catégories de néphropathie selon la lésion initiale prédominante. Chacune de ces néphropathies peut être aiguë ou chronique selon la vitesse et la durée d'évolution de la maladie. Dans 20 % des cas, l'étiologie de la néphropathie reste indéterminée (21).

### **1.4.2.1 Les néphropathies glomérulaires**

Elles représentent plus de 40 % des insuffisances rénales chroniques (IRC) et 10 % des insuffisances rénales aiguës (IRA) organiques (21). Le diabète et l'hypertension artérielle sont les causes les plus fréquentes (21). Il existe cinq syndromes clinico-biologiques qui peuvent déterminer l'orientation du diagnostic de la glomérulonéphropathie, qui peut ensuite être confirmée par une biopsie rénale et des études anatomopathologiques selon la situation (21).

- **Syndrome néphrotique** : Il est défini par une protéinurie chez l'adulte supérieure à 3g/24 heures (enfants > 50 mg/kg/jour), albuminémie inférieure à 30 g/L et le plus souvent une hyperlipidémie avec augmentation du cholestérol et/ou des triglycérides (30). Si le syndrome néphrotique ne s'accompagne pas d'hématurie microscopique, d'hypertension ou d'insuffisance rénale organique, on parle de syndrome néphrotique pur. Il est qualifié d'impur s'il est associé à un ou plusieurs de ces signes (30). Les étiologies sont multiples, on distingue les glomérulonéphrites chroniques primaires, souvent d'origine auto-immune, des glomérulonéphrites chroniques secondaires à de nombreuses maladies à retentissement rénal (30).

- **Le syndrome de glomérulonéphrite, rapidement progressive (GNRP)**, est une urgence néphrologique qui associe : insuffisance rénale rapidement progressive, protéinurie glomérulaire, hématurie microscopique sans hypertension artérielle (21). Il correspond dans la majorité des cas à une glomérulonéphrite avec prolifération extracapillaire (31). L'affection peut être primitive, ou déclenchée par des anticorps anti-MBG, ou dépendante d'une vascularite aiguë nécrosante, ou satellite d'un état infectieux bactérien (31). L'insuffisance rénale peut nécessiter une séance d'épuration extrarénale d'urgence (31).

- **Le syndrome néphritique**, associant de façon brutale : insuffisance rénale aiguë, rétention hydrosodée avec hypertension artérielle, protéinurie glomérulaire, hématurie macro- ou microscopique. La cause la plus fréquente est la glomérulonéphrite post-infectieuse (21).

Il s'agit d'une manifestation clinique de l'apparition soudaine (ou de l'aggravation) d'une maladie glomérulaire. Elle conduit à une rétention rénale sélective du sodium, associée à une diminution soudaine du DFG et au maintien de la réabsorption rénale du sodium. Les lésions glomérulaires sont inflammatoires (31). Le syndrome néphritique aigu associe l'installation en moins de 48 heures des signes suivants (31) : œdèmes généralisés ; HTA hypervolémique hyporéninémique avec souvent œdème pulmonaire ; protéinurie ; hématurie : microscopique abondante (> 100 000/min) ou macroscopique (31); insuffisance rénale souvent modérée (créatininémie 150–300 µmol/L), parfois sévère oligoanurique. Le syndrome néphritique aigu est rapidement réversible (31).

- **Le syndrome d'hématurie macroscopique récidivante**, évocateur de maladie de Berger (21).

- **La protéinurie glomérulaire**, isolée le plus souvent > 1 g/24 h (21).

#### *1.4.2.2 Les néphropathies tubulaires et interstitielles*

Elles représentent plus de 15 % des IRC et 75 % des IRA organiques (21).

En situation aiguë, les formes interstitielles se manifestent par une IRA, potentiellement anurique, associée habituellement à une leucocyturie, parfois une hématurie et une éosinophilurie inconstante (21) :

- Les causes de néphropathie interstitielle aiguë sont toxiques médicamenteuses souvent immuno-allergiques (la plupart des antibiotiques sont pourvoyeurs), infectieuses (bactériennes, virales, parasitaires) ou associées à une maladie systémique dysimmunitaire (21).

- Les formes tubulaires sont représentées par la nécrose tubulaire aiguë de cause ischémique par hypoperfusion rénale (hypovolémique, cardiogénique, septique) ou toxique (aminosides, cisplatine, produits de contraste iodés, IEC, anti-inflammatoires non stéroïdiens, amphotéricine B) (21,26). Elle se manifeste par une insuffisance rénale aiguë souvent oligurique, le sédiment urinaire est pauvre et la protéinurie faible, dite tubulaire (21).

- En cas de chronicité, on parle de néphropathie tubulo-interstitielle, car le plus souvent les deux compartiments sont atteints (21). Elle se manifeste par une insuffisance rénale lentement progressive, une leucocyturie aseptique, des signes de tubulopathie, une absence d'hypertension artérielle (21). Il existe différentes causes : pyélonéphrites à répétitions,

lithiases et maladies métaboliques, uropathies malformatives, obstruction chronique, toxiques, médicaments, maladies kystiques dont la polykystose rénale héréditaire (10 % des maladies rénales chroniques ou MRC) (21). Les néphropathies tubulaires sont le plus souvent responsables d'IRA avec anurie (70 % des IRA organiques), mais peuvent aussi plus rarement être chroniques (21).

#### ***1.4.2.3 Les néphropathies vasculaires et hypertensives***

Elles représentent plus de 25 % des IRC et 10 % des IRA organiques (21).

On distingue les néphropathies ischémiques (sténose de l'artère rénale, néphroangiosclérose, embols de cristaux de cholestérol) (21), thrombotiques (microangiopathie thrombotique, syndrome des antiphospholipides, embolie de l'artère rénale, thrombose de la veine rénale) et inflammatoires (vascularites) (21). L'hypertension artérielle est au premier plan, associée à une insuffisance rénale aiguë ou chronique et un sédiment urinaire pauvre sans protéinurie marquée (21).

## **2 RAPPEL SUR LA PHARMACOCINETIQUE DES MEDICAMENTS**

### **2.1 Définition**

La pharmacocinétique c'est l'étude du devenir d'un médicament dans l'organisme, elle est importante pour définir la manière dont le médicament est administré, y compris la voie d'administration, la dose et la vitesse d'administration (32). Elle permet aussi de connaître l'impact potentiel des caractéristiques du sujet (âge, pathologies...) ou des médicaments associés (32).

### **2.2 Etapes de la pharmacocinétique**

Il existe quatre étapes dans la pharmacocinétique d'un médicament :

#### ***2.2.1 L'absorption***

L'absorption orale d'un médicament est une étape clé dans sa pharmacocinétique, car elle influence directement sa biodisponibilité (33). La fraction absorbée correspond à la fraction de la dose administrée ayant atteint la circulation générale (33).

L'absorption signifie le plus souvent l'absorption orale de médicaments administrés par voie orale, mais elle peut également signifier l'absorption par voie transdermique, rectale, sous-

cutanée, intramusculaire, buccale, intranasale ou autre, chaque voie étant affectée par des facteurs différents (34).

L'administration par voie orale peut être affectée par la stase gastrique et la gastroparésie en cas de maladie rénale, plus probablement par l'urémie, ce qui retarde l'acheminement vers l'intestin grêle (34).

### **2.2.2 Distribution**

La distribution des médicaments est le processus par lequel un médicament quitte de manière réversible la circulation sanguine pour pénétrer dans l'interstitium (liquide extracellulaire) et/ou dans les cellules des tissus (35). L'acheminement d'un médicament du plasma vers l'interstitium dépend principalement du débit sanguin, de la perméabilité capillaire, du degré de liaison du médicament aux protéines plasmatiques et tissulaires, et de l'hydrophobie relative du médicament (35).

Le volume de distribution (Vd) du médicament est également très important pour déterminer la dose à administrer. Il indique la capacité du médicament à pénétrer dans les différents organes (33). Le Vd de manière abstraite représente le volume fictif de liquide ou de tissus nécessaire pour obtenir une concentration homogène de médicament égale à celle retrouvée dans le sang pour une dose donnée (33). Le Vd dépend de la liaison du médicament aux protéines tissulaires et de liaison aux protéines plasmatiques (33). Cependant, ce n'est que la fraction de médicament non liée aux protéines plasmatiques tissulaires, qui peut passer à travers des membranes cellulaires et produire l'effet désiré (33). De plus, seulement La partie libre peut être extraite du sang par le foie et/ou les reins, et biotransformée et/ou excrétée dans l'urine ou la bile (33).

### **2.2.3 Métabolisme**

Le processus de métabolisme consiste à rendre hydrosolubles des molécules lipophiles afin d'en favoriser l'élimination de l'organisme (34).

L'altération métabolique des médicaments implique deux types de réactions biochimiques qui se déroulent de manière séquentielle (35):

→ Réactions de phase I « conversion métabolique » : Ce sont souvent des oxydations, des réductions ou des hydrolyses (35) et leurs produits sont fréquemment plus réactifs et parfois plus toxiques que les médicaments d'origine (35).

→ Réactions de phase II « conjugaison » : Ce sont des réactions de conjugaison qui donnent des composés inactifs ; elles se traduisent par le transfert de groupes polaires sur la molécule par l'acide glucuronique (glucuronoconjugation), la glycine (glycoconjugation), le sulfate (sulfoconjugation) ou d'autres radicaux (méthyle, acétyle...) (35).

La biotransformation a lieu en grande partie dans le foie, mais elle ne se limite pas à cet organe. Le rein est également un site de biotransformation (34).

Le rein a également la capacité de biotransformer les médicaments par les enzymes du cytochrome (CYP)P450, notamment 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4, ainsi que par la N-acétyl-transférase, la glutathion-transférase et la peptidase rénale (34). Le rein possède en fait des niveaux de ces enzymes similaires à ceux du foie, en fonction du poids, mais comme il est plus petit, sa capacité globale est inférieure à celle du foie (34).

#### **2.2.4 Elimination**

L'excrétion des médicaments et des métabolites se fait généralement dans l'urine, mais une petite quantité est excrétée dans les fèces et de très petites quantités dans la sueur, les larmes, la bile, les poumons et la peau (34).

##### **2.2.4.1 L'élimination rénale**

Le rein est constitué de nombreux néphrons, chacun composé du glomérule, du tubule contourné proximal, de l'anse de Henlé, du tubule contourné distal et des tubules du canal collecteur ; il y a également les artérioles afférents et efférents. Physiologiquement, la clairance est déterminée par le flux sanguin vers le rein, la capacité de filtrage au niveau du glomérule, puis toute sécrétion dans le tubule proximal ainsi que la réabsorption dans le tubule distal (34).

- Filtration :

Les médicaments liés aux protéines plasmatiques ne sont pas filtrés puisque les protéines restent dans la circulation capillaire glomérulaire (36). La filtration des médicaments qui ne sont pas liés aux protéines dépend de leur taille et de leur charge(36).

- Sécrétion tubulaire proximale :

Les médicaments qui n'ont pas été transférés dans le filtrat glomérulaire quittent les glomérules par les artérioles efférentes, qui se divisent pour former un plexus capillaire entourant la lumière néphrétique dans le tubule proximal (35). La sécrétion se produit principalement dans les tubules proximaux par deux systèmes de transport actif nécessitant de l'énergie, l'un pour les anions (par exemple les formes déprotonées des acides faibles) et l'autre pour les cations (par exemple les formes protonées des bases faibles) (35). Chacun des systèmes de transport présente une faible spécificité et peut transporter de nombreux composés ; ainsi, une concurrence entre les médicaments pour les transporteurs peut se produire au sein de chaque système de transport (35).

- Réabsorption tubulaire distale :

Lorsqu'un médicament se déplace vers le tubule contourné distal, sa concentration augmente et dépasse celle de l'espace périvasculaire. Le médicament, s'il est inchangé, peut diffuser hors de la lumière néphrétique et retourner dans la circulation systémique (35). La manipulation du pH de l'urine pour augmenter la forme ionisée du médicament dans la lumière peut être utilisée pour minimiser la quantité de rétrodiffusion, et donc augmenter la clairance d'un médicament indésirable (35). En règle générale, les acides faibles peuvent être éliminés par alcalinisation de l'urine, tandis que l'élimination des bases faibles peut être augmentée par acidification de l'urine. Ce processus est appelé piégeage des ions (35).

#### ***2.2.4.2 L'élimination biliaire***

La seconde voie d'élimination est la sécrétion biliaire. Cette sécrétion permet d'éliminer les molécules métabolisées ou non par les hépatocytes (32). Ce phénomène d'élimination intestinale peut être contrebalancé par un cycle entéro-hépatique ; La bile contenant la molécule, souvent sous forme d'un dérivé conjugué, est déversée au niveau duodénal (32). Les substances conjuguées peuvent subir une hydrolyse (déconjugaison) et redonner naissance à la molécule initiale (32). Elle est alors à nouveau résorbée et rejoint en partie la circulation générale. On constate alors un effet rebond au niveau des concentrations plasmatiques (un second pic plasmatique) (32).

### **3 LA NEPHROTOXICITE MEDICAMENTEUSE**

#### **3.1 Définition de la néphrotoxicité médicamenteuse**

De par ses fonctions de filtration, de réabsorption et d'excrétion, le rein est considéré comme une cible d'élection pour la toxicité médicamenteuse (37,38). De plus, en raison de l'importance du débit sanguin (20 % du débit cardiaque) qui perfuse les reins ; de leur activité métabolique élevée, ainsi que les cellules épithéliales rénales peuvent être exposées à des concentrations médicamenteuses beaucoup plus élevées (300 à 1000 fois) que dans les autres tissus (37,38).

La néphrotoxicité d'origine médicamenteuse est alors définie par la présence de toute lésion rénale causée directement ou indirectement par un médicament (39). Elle peut se manifester par des altérations de l'hémodynamique rénale, des lésions et des obstructions tubulaires, une néphropathie glomérulaire ou interstitielle ou tubulaire (40).

#### **3.2 Mécanismes de néphrotoxicité médicamenteuse**

Il existe une forte prédominance des mécanismes aigus lors de l'atteinte du rein par des toxiques (18). Ceux-ci persistent pendant la durée traitement mais peuvent conduire à une atteinte rénale chronique, voire une IRC terminale si l'atteinte est trop importante (18).

##### ***3.2.1 Atteintes rénales aiguës***

De manière semblable aux IRA, les néphrotoxicités médicamenteuses aiguës peuvent être classées en atteintes fonctionnelles, organiques ou par obstacle selon la molécule (18).

##### ***3.2.1.1 Atteinte médicamenteuse pré-rénale ou fonctionnelle***

Certains médicaments peuvent provoquer une insuffisance rénale aiguë en réduisant le volume ou la pression, ou les deux, du sang délivré au rein (41).

Chez un jeune adulte en bonne santé, environ 120 ml de plasma sont filtrés sous pression à travers le glomérule par minute, ce qui correspond au débit de filtration glomérulaire (DFG) (42).

Le rein auto-régule la pression intra-glomérulaire en modulant le tonus artériel afférent et efférent afin de préserver le DFG et le débit urinaire. Par exemple, chez les patients présentant une hypovolémie, la perfusion rénale dépend des prostaglandines circulantes pour vasodilater les artérioles afférentes, permettant ainsi plus de flux sanguin à travers le

glomérule. En même temps, la pression intra-glomérulaire est maintenue par l'action de l'angiotensine II sur l'artériole efférente (42).

Les médicaments à activité anti-prostaglandine (par exemple, les anti-inflammatoires non stéroïdiens) ou ceux ayant une activité anti-angiotensine-II (par exemple, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) peuvent interférer avec la capacité des reins à l'autorégulation de la pression glomérulaire des reins et diminuer le DFG (42). D'autres médicaments, tels que les anti-calcineurines (par exemple, la cyclosporine, le tacrolimus) provoquent une vasoconstriction dose-dépendante des artérioles afférentes, conduisant à une insuffisance rénale chez les patients à risque (42).

### ***3.2.1.2 Atteinte médicamenteuse rénale ou organique***

- **Nécrose tubulaire aigue (directe) :**

La toxicité tubulaire directe est causée par une altération de la perméabilité membranaire ou d'un endommagement direct dans le cytosol suite à une endocytose (43). Elle est caractérisée, en histopathologie, par une nécrose de l'épithélium tubulaire proximal. Les cellules nécrotiques tombent dans la lumière tubulaire, l'obstruent et provoquent une IRA (44).

Ces processus se produisent généralement dans le tube contourné proximal, car c'est là que les substances filtrées sont essentiellement concentrées et réabsorbées.

Les médicaments liés à ce mécanisme pathologique comprennent, sans s'y limiter, les aminosides, l'amphotéricine B, le cisplatine, le méthotrexate, le foscarnet, les médicaments antiviraux et les agents de contraste iodés. La néphrotoxicité est généralement dose-dépendante (43).

- **Néphrite interstitielle aigue allergique :**

Les NIA sont généralement secondaires à un mécanisme immuno-allergique. Ainsi, les manifestations extrarénales (fièvre, éruption cutanée, éosinophilie) sont des caractéristiques de ce type d'atteinte rénale qui surviennent quelques semaines après le début du traitement ou bien dans les 3 à 5 jours suivant une seconde administration (44). Les manifestations rénales peuvent être une éosinophilurie et une pyurie stérile (44). L'atteinte rénale est habituellement réversible en quelques jours à quelques mois, à l'exception des anticalcineurines pour

lesquelles la néphrite interstitielle est chronique et généralement irréversible. La NIA représente 3 à 15 % des IRA médicamenteuses (44).

- **Microangiopathie thrombotique :**

La microangiopathie thrombotique peut causer une insuffisance rénale aiguë sévère. En général, la pathologie de la microangiopathie thrombotique est la présence de thrombus hyalins dans la microvasculature de nombreux organes (41). Les changements dans le rein comprennent la thrombose des artérioles afférentes et un épaissement de la paroi capillaire glomérulaire au microscope électronique en raison d'une occlusion des lumières artériolaires par des thrombus fibrineux (41).

Les deux principales formes de MAT sont le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et le syndrome hémolytique et urémique (SHU). Les médicaments classiquement responsables de MAT iatrogènes sont les thérapies ciblées tels que ( la ciclosporine, le tacrolimus...) (14).

- **Atteinte glomérulaire d'origine immunologique :**

La glomérulonéphrite est une affection inflammatoire causée principalement par des mécanismes immunitaires et est souvent associée à une protéinurie de type néphrotique. Des médicaments tels que l'interféron alpha, le lithium, les anti-inflammatoires non stéroïdiens , ont été rapportés comme agents causals (42).

- **Atteinte rénale aiguë indirecte induite par des médicaments**

Les médicaments peuvent aussi affecter les reins sans action allergique ou toxique directe (43). C'est le cas par exemple des médicaments induisant la rhabdomyolyse (43). Elle entraîne une diminution massive du volume circulant par le biais d'une translocation liquidienne vers les muscles endommagés et une obstruction des tubules par précipitation de la myoglobine (43).

### ***3.2.1.3 Atteinte post-rénale ou obstructive***

L'obstruction créée par le médicament ou bien par ses métabolites peut être située au niveau tubulaire ou bien plus bas dans l'appareil urinaire et provoquer des lithiases. Les facteurs de risque les plus fréquents sont une insuffisance rénale préexistante, des antécédents lithiasiques et un manque d'hydratation (44).

Des cristaux insolubles se forment dans le tubule distal en fonction de la concentration du médicament par rapport au pH urinaire (43) et sont souvent observés sous méthotrexate, antibiotiques (ampicilline, ciprofloxacine, sulfonamides) et virostatiques (aciclovir, foscarnet..) (43). Le dépôt des cristaux provoque une obstruction dans les tubules, ce qui est à l'origine d'une réaction inflammatoire supplémentaire (43).

### **3.2.2 Atteinte rénale chronique**

L'insuffisance rénale chronique d'origine médicamenteuse se présente sous la forme d'une élévation lente et progressive de la concentration de créatinine et, au microscope, d'une néphrite tubulo-interstitielle (45). La néphrite tubulo-interstitielle se caractérise par une fibrose interstitielle, une atrophie tubulaire et une inflammation (45). Alors qu'une néphrite tubulo-interstitielle aiguë répétée ou prolongée peut conduire à une maladie tubulo-interstitielle chronique, seuls quelques médicaments, comme le lithium et les AINS, sont associés à une néphrite tubulo-interstitielle chronique sans épisodes aigus (45).

### **3.3 Les principales classes pharmacologiques néphrotoxiques**

Plusieurs médicaments peuvent être à l'origine d'une néphrotoxicité médicamenteuse, l'accent sera mis sur ceux qui étaient les plus cités dans la littérature.

#### **3.3.1 Les anti-infectieux**

##### **3.3.1.1 Amphotéricine B :**

L'amphotéricine B est fréquemment utilisée dans le traitement d'infections fongiques graves et potentiellement mortelles (40). L'amphotéricine B appartient à la classe des antibiotiques polyéniques, caractérisés par une structure comprenant une région hydrophile et une région lipophile, ce qui lui permet de s'incorporer à la membrane cellulaire (46).

L'utilisation thérapeutique est souvent limitée par une néphrotoxicité dose-dépendante (47). Deux mécanismes pathogéniques ont été suggérés pour expliquer l'IRA lors de l'utilisation de l'AmB (47). L'effet antifongique de l'AmB est lié à sa capacité à modifier la perméabilité de la membrane des cellules fongiques, ce qui entraîne la mort cellulaire. L'AmB peut se lier aux molécules de cholestérol dans les membranes cellulaires, modifiant ainsi la perméabilité de la membrane (47). Cet effet peut être toxique pour les cellules tubulaires rénales et entraîner une nécrose tubulaire aiguë (NTA) et un dysfonctionnement tubulaire. Le dysfonctionnement

tubulaire se manifeste par une acidose tubulaire rénale, des défauts de concentration urinaire et des troubles électrolytiques (47).

Le deuxième mécanisme de l'IRA est la vasoconstriction rénale avec une réduction du débit sanguin rénal et du taux de filtration glomérulaire qui en découle (46).

Parmi les facteurs de risque de la néphrotoxicité de l'amphotéricine B on trouve :

Une dose élevée (la toxicité est rare à  $< 0,5$  mg/kg/jour ou une dose cumulée  $< 600$  mg)(41) une insuffisance rénale sous-jacente et une perfusion rapide (42).

La prévention est la clé de la prise en charge de la néphrotoxicité de l'amphotéricine B. Cette dernière repose essentiellement sur :

- L'hydratation saline avant et après l'administration de la dose (42).
- L'envisagement de l'administration en perfusion continue sur 24 heures (42).
- L'utilisation d'une formulation liposomale (42).
- La limitation de la durée du traitement (42).

### **3.3.1.2 Les aminosides**

Les aminosides sont des antibiotiques bactéricides, utilisés dans les infections sévères en raison de leur large spectre (41), ils sont filtrés au niveau glomérulaire et sont réabsorbés par endocytose par les tubules proximaux (41).

La néphrotoxicité est habituellement cliniquement asymptomatique. La polyurie, due à un défaut de concentration des urines, peut être l'un des signes précoces (44,48). C'est l'élévation de l'urée et de la créatinine sanguines qui fait découvrir l'atteinte rénale, qui survient généralement entre le 5<sup>ème</sup> et le 8<sup>ème</sup> jour du traitement (44,48).

#### Mécanismes de néphrotoxicité

- L'atteinte tubulaire :

Les lésions tubulaires rénales sont principalement secondaires à la liaison des aminosides aux récepteurs situés sur la bordure en brosse des cellules tubulaires rénales et à leur accumulation dans le lysosome (44). Cette accumulation conduit à la libération d'enzymes qui détruisent les cellules tubulaires. Les examens histologiques mettent en évidence d'importantes lésions tubulaires siégeant principalement dans la partie proximale du néphron (figure) (44).

Les tubules perdent leur bordure en brosse, l'épithélium tubulaire est en partie nécrosé, les lumières sont élargies et encombrées de débris cellulaires (44). En plus de l'atteinte tubulaire,

une atteinte glomérulaire ainsi qu'une atteinte vasculaire ont été signalées, ce qui peut expliquer la baisse du débit de filtration glomérulaire et de l'excrétion rénale (44).

- L'atteinte glomérulaire :

Le glomérule est la première partie du néphron à entrer en contact avec des agents chimiques (49). La gentamicine a des effets glomérulaires qui affectent la filtration. La gentamicine entraîne une contraction des cellules mésangiales, ce qui entraîne une réduction du K<sub>f</sub> (coefficient d'ultrafiltration) et du DFG (49) ; la gentamicine provoque également une prolifération des cellules mésangiales, parallèlement à une augmentation de l'apoptose de ces cellules, qui se compensent en principe (49) ; malgré le fait que la gentamicine ne génère pas de changements morphologiques significatifs dans les glomérules, dans les traitements à forte dose, une légère augmentation de leur taille, une altération de leur forme ronde et de leur densité, et un gonflement diffus de la barrière de filtration associé à une infiltration de neutrophiles ont été détectés (49).

- L'atteinte vasculaire :

La gentamicine entraîne une réduction du débit sanguin rénal, qui est la conséquence d'une résistance accrue du lit vasculaire rénal plutôt que celle d'une pression de perfusion plus faible (49). Une baisse du débit sanguin rénal provoque une chute du DFG et sensibilise les cellules tubulaires à la mort cellulaire par réduction de la disponibilité de l'oxygène et de l'ATP (49). La réduction du débit sanguin rénal résulte initialement de l'activation du TGF par la réabsorption tubulaire handicapée, afin d'empêcher une perte massive de liquide et d'électrolytes et progressivement, en supplantant l'adaptation au TGF, par la production de vasoconstricteurs dans l'arbre vasculaire rénal et le compartiment mésangial, et par les effets directs de la gentamicine sur les cellules vasculaires (49).

L'atteinte due à la néphrotoxicité est habituellement réversible lors de l'arrêt du traitement (44).

#### Facteurs de risques

Les facteurs de risques de néphrotoxicité aux aminosides peuvent être dus, d'une part à l'antibiotique lui-même : (la toxicité étant une toxicité directe) (50) il convient alors de mentionner une dose quotidienne élevée, une durée du traitement (supérieur à 10j), traitements répétés d'aminoglycosides à quelques mois d'intervalle (42). D'autre part, il

convient de tenir compte des caractéristiques du malade : âge (avancé), le sexe, l'état physique, infectieux, l'état d'hydratation et l'état hémodynamique (41,50).

L'accumulation intra - corticale rénale des aminosides est variable selon le type d'aminoside (50). Chez l'homme, il a été démontré que l'accumulation dans le cortex de certains aminosides pourrait être différente selon le mode d'administration (50). Ainsi, la concentration corticale de l'Amikacine est par exemple trois fois plus basse lorsqu'elle est administrée en perfusion intraveineuse continue que lorsque la même quantité de cet antibiotique est administrée deux fois par jour (50). Il n'en est pas de même pour la Gentamicine ou la Tobramycine, pour lesquelles les concentrations corticales sont de même importance quel que soit le mode d'administration. De plus, la capacité de captation des aminosides est variable selon le type d'aminoside (50):

Elle est faible pour l'Amikacine et importante pour la Gentamicine. De même, plusieurs études expérimentales tendent à démontrer que la Gentamicine serait la plus toxique et l'Amikacine la moins toxique des aminosides (50).

Certains médicaments peuvent augmenter le risque de néphrotoxicité des aminosides (50). L'association de céphalosporine de première génération en particulier (Céphaloridine ou Céphalotine) entraîne une plus grande fréquence d'atteintes rénales. Plus récemment l'attention a été attirée sur le risque accru de l'association Méthicilline, Clindamycine, Amphotéricine, Vancomycine, anti-inflammatoires non stéroïdiens et Cyclosporine A à un aminoside (50).

La prévention de la néphrotoxicité due aux aminosides repose principalement sur :

- la sélection de cette classe de médicaments pour des situations bien définies, en choisissant le médicament et la dose appropriés dans le but d'obtenir un effet thérapeutique mais pas au prix d'une toxicité (51).
- L'utilisation de la dose la plus faible pour la plus courte durée possible (52).
- L'utilisation de l'AMG en dose unique quotidienne plutôt qu'en dose fractionnée, en particulier chez les personnes à haut risque (52).
- Une surveillance de la fonction rénale (créatinine sérique tous les deux jours) doit être effectuée pour une détection précoce de la néphrotoxicité (52).

- L'évitement d'associer les AMG à d'autres néphrotoxines potentielles (amphotéricine, cisplatine, diurétiques, produits de contraste, etc.) (52).
- Une hydratation adéquate pendant le traitement par AMG, en particulier chez les personnes âgées (52).

### **3.3.1.3 Vancomycine**

La vancomycine (VCM), un antibiotique glycopeptidique, est couramment utilisée dans le cadre des soins intensifs car c'est un agent de première ligne dans le traitement des infections graves à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (47). La néphrotoxicité liée au vancomycine est généralement due à une nécrose tubulaire aiguë (NTA) ou à une néphropathie interstitielle aiguë. Des concentrations minimales élevées (>15 mg/L), une longue durée de traitement et l'administration concomitante d'autres néphrotoxines (par exemple, les AG) ont été décrites comme des facteurs de risque significatifs pour le développement de la néphrotoxicité. Le mécanisme néphrotoxique exact de la (NTA) liée au VCM n'est pas encore connu. Compte tenu de son utilisation répandue, les cliniciens doivent être conscients de ce risque et surveiller l'apparition d'une néphrotoxicité chez les patients (47).

### **3.3.1.4 Les polymyxines**

Les polymyxines sont des antibiotiques de dernier recours qui sont réapparues pour traiter les infections causées par des bactéries Gram-négatives multirésistantes (MDR) et ultrarésistantes (XDR) (53). Cependant, la néphrotoxicité associée à la polymyxine est devenue le principal problème de sécurité (53).

La néphrotoxicité induite par les polymyxines est le principal facteur limitant la dose et peut survenir chez jusqu'à 60 % des patients après administration intraveineuse (54). Après avoir été filtrées par les glomérules, les polymyxines s'accumulent dans les tubules rénaux proximaux par endocytose médiée par les récepteurs, principalement la mégaline et le PEPT2 (54). Il est suggéré qu'ensuite, une série d'événements interconnectés se produisent, notamment l'activation des récepteurs des voies apoptotiques mitochondriales, des dommages mitochondriaux, un stress du réticulum endoplasmique, un stress oxydatif et un arrêt du cycle cellulaire. L'utilisation d'antioxydants peut atténuer la néphrotoxicité induite par la polymyxine, élargissant ainsi la fenêtre thérapeutique (54).

Certains facteurs de risque de néphrotoxicité ont été identifiés : doses élevées, durée de traitement prolongée, âge avancé, insuffisance rénale préexistante, hypoalbuminémie, association à d'autres médicaments néphrotoxiques (55).

### **3.3.1.5 Sulfamides antibactériens**

Sulfaméthoxazole (SMX)/triméthoprim (TMP) comme pour tous les sulfamides, le SMX est très allergisant et peut être responsable de néphrites interstitielles aiguës. La formation de calculs rénaux, quoique rare, est bien documentée (48). C'est le principal métabolite du SMX, le N4 acétylsulfaméthoxazole, moins soluble que la molécule-mère qui précipite (48). La précipitation est favorisée par les fortes posologies actuellement utilisées, notamment dans le traitement de la pneumocystose (48). De plus, l'association TMP + SMX peut être à l'origine d'une élévation de la créatininémie sans modification du DFG, par une inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine par le TMP (48). Généralement, l'augmentation est inférieure à 30 mmol/l en cas de fonction rénale normale de base, mais peut être plus importante en cas d'insuffisance rénale sous-jacente (48). Enfin, l'association TMP + SMX peut être responsable d'une hyperkaliémie suite à l'inhibition de la sécrétion du potassium dans le tube collecteur cortical (48).

La prévention de la néphrotoxicité due au Sulfaméthoxazole (SMX)/triméthoprim (TMP) se base principalement sur :

- Le maintien d'une hydratation adéquate (~3 l/jour) (51)
- L'alcalinisation de l'urine (6-12 g de bicarbonate de soude) (51)
- Détection de l'hématurie / effectuer une échographie (51).

### **3.3.1.6 Autres antibiotiques**

- Les pénicillines et les céphalosporines sont des agents antimicrobiens couramment utilisés et il a été constaté, bien que rarement, qu'ils provoquaient des néphrites interstitielles aiguës et des nécroses tubulaires aiguës (47) .
- Ciprofloxacine, un antibiotique de la famille des fluoroquinolones couramment prescrit, a été signalé comme pouvant provoquer une néphrite interstitielle aiguë et une cristallurie (47).

- Rifampicine agent antituberculeux dont l'atteinte rénale est caractérisée par une néphrite interstitielle aiguë par hypersensibilité (37) on peut aussi observer une atteinte glomérulaire (18). L'atteinte rénale est parfois sévère, nécessitant souvent le recours à la dialyse. Mais l'IRA est habituellement réversible et l'évolution généralement favorable. La fonction rénale récupère généralement en 1 à 3 mois (48).

### 3.3.1.7 *Les antiviraux*

- Aciclovir :

L'aciclovir (antiviral) est un produit cristallin, relativement insoluble dans les urines en particulier dans la partie distale des tubules où le flux urinaire est diminué. Ce phénomène peut être à l'origine d'une insuffisance rénale de type obstructif due à la précipitation de cristaux d'aciclovir dans la lumière tubulaire (44). En dehors d'une insuffisance rénale de type obstructif, l'aciclovir peut entraîner une atteinte interstitielle aiguë et une nécrose tubulaire aiguë. Une cristallurie isolée est un signe précoce de néphropathie cristalline à l'aciclovir (44). L'insuffisance rénale secondaire à la précipitation de cristaux, semble dépendre de la dose administrée et de la voie d'administration (44). L'insuffisance rénale peut être anurique. Le délai d'apparition de l'insuffisance rénale est généralement très rapide et se situe entre 24 h et 96 h après le début du traitement (44). Son évolution est favorable après l'arrêt de l'aciclovir et l'augmentation des apports hydriques. De rares cas d'insuffisance rénale sévère ont nécessité une épuration extrarénale (44).

- Foscarnet :

Sa principale toxicité liée à la dose est la néphrotoxicité. Une augmentation de la créatinine sérique se produit chez 50 % des patients et est généralement réversible après l'arrêt du traitement (40).

L'IRA s'explique par un effet néphrotoxique direct principalement sur les cellules tubulaires proximales avec vacuolisation et nécrose (44). Les manifestations rénales sont observées en général entre la 2<sup>ème</sup> et la 3<sup>ème</sup> semaine du traitement et corrélées à la dose cumulative du médicament qui est en rapport avec les concentrations plasmatiques du foscarnet et la durée du traitement (44). Dans 10 à 15 % des cas, la mise en place d'une hémodialyse temporaire peut être nécessaire. La protéinurie est en règle générale inférieure à 1 g/jour (44).

L'insuffisance rénale disparaît généralement après dix jours d'arrêt du médicament mais dans certains cas le retour de la créatininémie à la normale peut prendre quelques mois (44), notamment chez les sujets ayant une insuffisance rénale préexistante (44).

### ***3.3.2 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens***

Les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont largement utilisés pour soulager la douleur et les signes d'inflammation. Leur efficacité et leur relative sécurité en font l'un des médicaments en vente libre les plus vendus dans le monde (47).

L'incidence mondiale des effets indésirables rénaux serait d'environ 1 à 5 % (47).

Cependant, l'usage répandu fait des AINS parmi les causes les plus fréquentes de lésions rénales d'origine médicamenteuse. Les AINS peuvent entraîner une variété de complications rénales (47).

Le type le plus courant d'insuffisance rénale aiguë induite par les AINS résulte d'un effet vasoconstricteur entraîné par l'inhibition des prostaglandines vasodilatatrices au niveau de l'artériole glomérulaire afférente, ce qui peut entraîner une réduction du débit sanguin rénal et de la filtration glomérulaire (41,43).

La réduction de l'excrétion de sodium qui suit la réduction de la synthèse rénale des prostaglandines peut entraîner une élévation de la pression artérielle systémique, en particulier chez les patients âgés (41).

Ils sont également à l'origine de cas rapportés de néphrite interstitielle aiguë (22).

Enfin, il semble essentiel de rappeler que l'usage prolongé (> 2 ans) et journalier d'AINS (22) est associé à un risque accru de développer une insuffisance rénale chronique (IRC) secondaire à une néphrite interstitielle chronique (22). Des épisodes de nécrose papillaire ont été rapportés avec l'ibuprofène, l'indométhacine, la phénylbutazone, fénoprofène et l'acide méfénamique (22).

Il est important de reconnaître les facteurs de déclenchement de la néphrotoxicité (52) : insuffisance rénale sous-jacente ; hypovolémie ; âge supérieur à 60 ans ; utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'ARAI, d'AINS, de ciclosporine ou de tacrolimus (42) ; et de prendre des mesures correctives pour minimiser le potentiel néphrotoxique tels que :

- Éviter l'utilisation chronique des AINS.

- Éviter les associations d'analgésiques et surveillez l'utilisation des médicaments lorsque leur consommation est obligatoire.

-Arrêter les AINS si les patients présentent des signes d'insuffisance rénale et assurer une hydratation adéquate avant et pendant le traitement (52).

### **3.3.3 Les antihypertenseurs**

- **Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II :**

Ces groupes de médicaments sont largement utilisés dans le traitement de l'hypertension et de l'insuffisance cardiaque congestive et pour retarder la progression de la néphropathie diabétique (47). L'angiotensine II provoque la constriction des artérioles afférentes et efférentes, mais l'effet est plus prononcé sur l'artériole efférente. Une filtration glomérulaire (FG) est cependant maintenue grâce à l'action vasoconstrictrice exercée par un taux intrarénal élevé d'angiotensine II (47).

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) antagonisent l'activité de l'angiotensine II, induisant ainsi une vasodilatation de l'artère efférente ce qui interfère avec l'autorégulation rénale du DFG. Bien que cet effet soit bien toléré chez la plupart des patients, dans certaines situations, la perte d'autorégulation du DFG peut précipiter ou potentialiser l'IRA (47).

Ces situations comprennent :

- 1) sténose bilatérale de l'artère rénale ou sténose de l'artère rénale dans un rein solitaire (47) ;
- 2) l'hypovolémie ;
- 3) l'utilisation concomitante d'AINS, de cyclosporine et de tacrolimus (47).

Les IEC ou les ARA II doivent être suspendus si le patient présente ou risque de présenter une hypovolémie. En outre, l'administration simultanée d'AINS et d'IEC ou d'ARA II doit être évitée, en particulier en cas d'IRC ou d'hypovolémie préexistante (47). Une thérapie combinée impliquant à la fois des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes

des récepteurs de l'angiotensine II est associée à un plus grand nombre d'effets indésirables, notamment un risque plus élevé d'IRA et d'hyperkaliémie (47)

- **Diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse**

Les diurétiques inhibent dans chaque segment du néphron la réabsorption du sodium ce qui induit une natriurèse élevée ; les diurétiques peuvent provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle favorisée par une hypovolémie (38) .l'IRA survient lors d'un traitement excessif ou à forte dose, le risque est augmenté en cas de déshydratation ou en cas d'association à d'autres médicaments ( Ains, IEC, ARA II) (38,47).

### ***3.3.4 Les produits de contraste iodé***

La néphropathie induite par les agents de contraste iodés (NIACI) est généralement définie comme une élévation de la créatinine sérique d'au moins 44  $\mu\text{mol/l}$  ou d'au moins 25 % du niveau basal à l'intérieur d'une période de 96 heures suivant l'exposition à un agent de contraste (56).

Les produits de contraste iodés sont presque exclusivement éliminés par les reins. Après injection intravasculaire, ils sont filtrés par les glomérules puis concentrés dans la lumière intratubulaire avant d'être excrétés dans l'urine (57).

La (figure 9) illustre les différents mécanismes impliqués dans la néphrotoxicité des produits de contraste iodés.

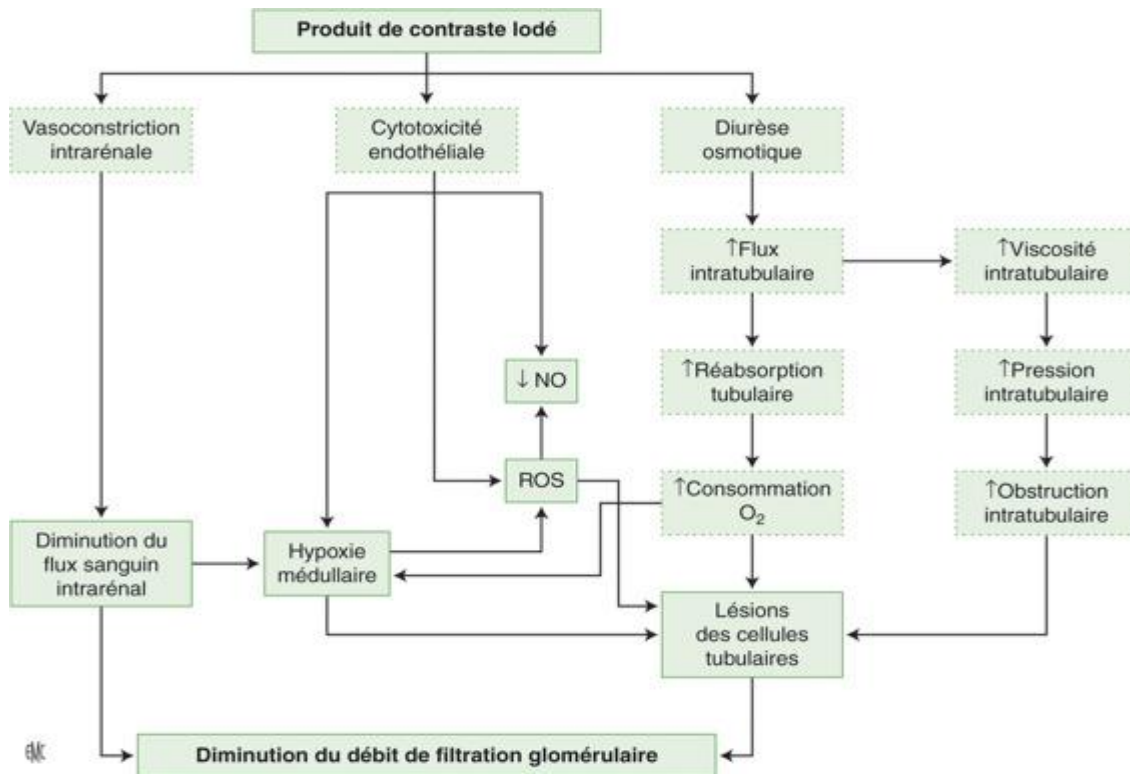


Figure 9 : Mécanismes impliqués dans la toxicité rénale des produits de contraste iodés (57)

ROS : radicaux libres de l'oxygène ; NO : monoxyde d'azote (57).

L'injection de produit de contraste iodé est suivie rapidement de modifications de l'hémodynamique intrarénale. Après une phase transitoire de vasodilatation et d'augmentation du flux sanguin rénal, une augmentation durable des résistances vasculaires intrarénales a été observée, suivie d'une diminution du débit sanguin (57). Cela entraîne une diminution du débit de filtration glomérulaire et une ischémie intrarénale, en particulier dans la partie externe de la médulla. En effet, cette partie du rein, déjà peu oxygénée dans les conditions physiologiques, est très sensible aux variations d'apport en oxygène, du fait de son éloignement du réseau vasculaire des vasa recta et de sa forte consommation d'énergie due à l'activité intense de réabsorption des cellules tubulaires du segment S3 et de la partie ascendante de l'anse de Henle (57).

De plus, les produits de contraste iodés induisent une diurèse osmolaire qui, en augmentant l'apport de fluides délivrés au tubule, augmente l'activité de réabsorption des cellules tubulaires de l'anse de Henle, ce qui exacerbe encore l'hypoxie dans cette partie de la médulla (57).

L'hypoxie induit la formation de radicaux libres de l'oxygène (ROS) toxiques, directement ou via le monoxyde d'azote (NO), pour les cellules tubulaires et surtout pour les cellules endothéliales, aggravant ainsi encore l'hypoxie (57).

En outre, les produits de contraste iodés seraient également directement cytotoxiques pour les cellules tubulaires et endothéliales rénales, induisant apoptose et nécrose. Le degré de cytotoxicité serait directement lié à la durée d'exposition des cellules au produit de contraste iodé (57).

Enfin, après filtration glomérulaire, les produits de contraste iodés se concentrent dans la lumière tubulaire (57), d'autant plus que l'eau est réabsorbée par les tubules, ce qui augmente son osmolarité et donc la viscosité et la pression dans la lumière tubulaire (57). L'obstruction intratubulaire aggrave encore les lésions des cellules épithéliales, entraînant à nouveau une diminution du débit de filtration glomérulaire (57).

En présence d'une fonction rénale normale, les produits de contraste iodés sont rapidement excrétés en quelques heures (57). Cependant, chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la demi-vie peut dépasser 10 heures. De plus, après filtration glomérulaire, la concentration de produit de contraste iodé dans la lumière tubulaire rénale peut atteindre plus de 100 fois celle observée dans le sérum (57). Par conséquent, on comprend le risque accru de néphrotoxicité en cas d'insuffisance rénale et l'importance de la prévention en maintenant un débit urinaire élevé avant, pendant et après la procédure (57).

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 (22).

➤ Facteurs de risque de NIACI liés à la condition médicale préexistante des patients :  
Différents facteurs liés à la condition médicale préexistante ont été associés à la NIACI (56). Parmi ceux-ci, une maladie rénale chronique, un diabète avec insuffisance rénale, une insuffisance cardiaque ou un âge avancé (plus de 70 ans) (56).

➤ Facteurs de risque de NIACI liés à la procédure radiologique et à l'agent de contraste :

Divers éléments de la procédure radiologique en elle-même, dont le type d'agent de contraste utilisé, contribuent au risque de NIACI. Les agents de contraste d'osmolarité et viscosité élevée, voie d'injection intra-artérielle, répétition rapprochée, dose totale très élevée (56).

Afin de réduire les risques d'accidents dus à l'injection de produits de contraste il est recommandé de :

- Évaluer le risque et envisager des méthodes alternatives (57)

Il est indispensable avant toute injection de produit de contraste iodé d'identifier les patients à risque et d'estimer leur fonction rénale (clairance de la créatinine selon la formule *Modification of Diet in Renal Disease* [MDRD] ou *Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration* [CKD-EPI]) (57).

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min, le rapport bénéfice/risque de la procédure doit être soigneusement évalué et d'autres méthodes alternatives (imagerie par résonance magnétique [IRM], ultrasons, Doppler, etc.) doivent être envisagées (57).

- Interrompre certains traitements associés (57)

Il paraît logique de suspendre avant l'examen les autres médicaments potentiellement néphrotoxiques : les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les aminosides, la vancomycine, l'amphotéricine, etc...(57).

Les diurétiques sont également suspendus, parallèlement à l'expansion volémique (57). En situation d'insuffisance cardiaque, le plus important est le maintien de la meilleure volémie efficace possible (57). Dans ces conditions, l'arrêt éventuel des diurétiques ne doit être considéré qu'avec l'accord du cardiologue (57).

D'une façon générale, il n'est pas recommandé d'arrêter les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les sartans/antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA-2), avant l'administration de produit de contraste iodé (57).

Chez les diabétiques traités par metformine, cette dernière doit être interrompue avant l'injection de produit de contraste iodé, non pas parce que la metformine est néphrotoxique par elle-même (57) mais parce que, si une insuffisance rénale aiguë se développe, il existe un risque plus important d'acidose lactique potentiellement mortelle (57).

- Préférer les produits de contraste iodés iso-osmolaires ou non ioniques faiblement osmolaires. Les produits de contraste iso-osmolaires peuvent mieux protéger contre les lésions rénales aiguës induites par le contraste que les produits de contraste iodés non ioniques faiblement osmolaires (58).
- Avant l'injection de produits de contraste, il est recommandé de procéder à des perfusions intraveineuses de solutions salines normales isotoniques ou de bicarbonate de sodium (58).
- L'utilisation de la N-acétylcystéine (600 mg x 2/j la veille et le jour de l'examen) reste très discutée (59).

### **3.3.5 Les hypolipémiants**

Les fibrates et inhibiteurs de la 3-Hydroxy-3-méthyleglutaryl coenzymeA (HMG-CoA) réductase (statines) sont des agents hypolipémiants myotoxiques, susceptibles d'engendrer une rhabdomyolyse avec IRA secondaire (cas rapportés en cas d'association d'un fibrate et d'une statine, plus particulièrement la rosuvastatine). Ce risque est en outre majoré par une IRC pré-existante (22). Il est recommandé de mesurer les taux de créatinine sérique avant d'administrer des fibrates et de réduire la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique sous-jacente (22). Dans les situations où il peut y avoir des interactions avec d'autres médicaments, la surveillance à distance de la créatinine sérique peut être utile, surtout s'il existe une IRC sévère (22).

### **3.3.6 Les immunosuppresseurs**

- **Les inhibiteurs de la calcineurine :**

Cyclosporine et tacrolimus sont des agents immunosuppresseurs inhibant la calcineurine, enzyme clé impliqué dans l'activation lymphocytaire T (22). 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 (22).

Plusieurs formes distinctes de toxicité rénale liées à ces agents sont à mentionner, dont les principaux sont la vasoconstriction des artères afférentes, l'hypertension, la microangiopathie thrombotique, et l'induction de la fibrose et de l'atrophie tubulo-interstitielle (39) ; il est suggéré que l'effet hémodynamique est plus prononcé avec la cyclosporine. La présentation

clinique est également très variée et peut entraîner une diminution du débit de filtration glomérulaire à la fois de façon aiguë, par ischémie rénale aiguë, et progressivement au fil des ans, avec des lésions artérielles et interstitielles (39).

### **3.3.7 Chimiothérapie**

Les médicaments de la chimiothérapie jouent un rôle central dans le traitement de divers néoplasmes (47). Malheureusement, ils peuvent entraîner de graves complications multi systémiques. La néphrotoxicité est fréquente avec de nombreux agents anticancéreux et peut entraîner un large éventail de complications rénales (47).

- **Cisplatine :**

Le cisplatine est fortement néphrotoxique et provoque une diminution de la filtration glomérulaire et une atteinte tubulaire proximale (60). Des cas de syndromes hémolytique et urémique secondaires à l'administration de cisplatine ont été rapportés (60). Généralement, l'atteinte rénale est précoce, s'installant dès le deuxième jour (60) ; elle est le plus souvent modérée et réversible après la première cure mais peut devenir plus importante et irréversible après plusieurs cures. La néphrotoxicité semble donc dépendre de la dose totale cumulée (60). Toutefois, un cas d'insuffisance rénale aiguë (IRA) irréversible a été rapporté chez un patient ayant reçu une seule injection de cisplatine (160 mg) (60). La prévalence de l'IRA est de l'ordre de 5 à 10 % (60). Dans la majorité des cas, l'évolution est favorable avec une récupération de la fonction rénale en 2 à 4 semaines ; dans de rares cas, un recours à l'hémodialyse temporaire est nécessaire (60). Toutefois, quelques cas d'une insuffisance rénale irréversible sont décrits (60). De plus, même chez un patient paraissant indemne sur le plan rénal après un traitement par cisplatine, une insuffisance rénale peut apparaître à distance (5 à 11 ans) (60). L'hypomagnésémie est un autre effet secondaire rénal ; elle survient après une fuite rénale de magnésium liée à des lésions tubulaires, mais aussi après une diminution de l'absorption intestinale du magnésium. L'hypomagnésémie est très fréquente (75 % des malades), souvent prolongée et difficile à compenser (60).

Selon les recommandations sur la prévention de la toxicité rénale du cisplatine, la fonction rénale doit être évaluée avant chaque administration du cisplatine et 3 à 5 jours après son administration idéalement par la formule MDRD (44). Les mesures de prévention reposent sur l'hydratation : il est essentiel de maintenir une diurèse abondante (44). Idéalement chez le

patient hospitalisé, l'hyperhydratation doit être réalisée à l'aide de sérum salé isotonique et doit être débutée au moins 12 h avant l'administration de cisplatine (44), poursuivie durant l'administration et maintenue pendant les 24 h suivant l'administration. Avant et après l'injection du médicament, le volume du sérum salé à perfuser est généralement de 500 à 1 000 mL par tranche de 2 à 4 h à ajuster en fonction de l'état cardiaque et de la diurèse du patient. La diurèse induite par une telle hydratation doit être au moins de 100 mL/h (44). Si le patient présente une oligo-anurie malgré cette hydratation, un avis néphrologique est nécessaire, l'utilisation des diurétiques est déconseillée (44). S'il s'agit d'un patient non-hospitalisé qui reçoit la chimiothérapie en hôpital de jour, il est conseillé de recommander une hydratation abondante, per os, de préférence à l'aide d'une eau riche en sodium la veille et le lendemain de la chimiothérapie (2 à 3 litres par jour) (44). Le jour de la chimiothérapie une hydratation par voie IV sera envisagée (44).

- **Ifosfamide**

L'ifosfamide agit par interaction directe sur l'ADN en formant des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles par l'intermédiaire de ses radicaux alkyles (61). Cette action conduit à des modifications profondes chimiques ou enzymatique de l'ADN, ainsi qu'à la formation de ponts alkyles intrabrin ou interbrins, avec pour conséquence une inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN entraînant la destruction cellulaire (61). L'atteinte rénale peut se manifester par une nécrose tubulaire aiguë à l'origine d'une insuffisance rénale aiguë, par un syndrome de Fanconi à l'origine d'anomalies hydroélectrolytiques (hypophosphorémie, hypokaliémie, glycosurie, acidose métabolique) (61), par une néphrite interstitielle, une atteinte glomérulaire ainsi que par une cystite hémorragique (61), même lorsqu'il est utilisé en association avec le mercapto-2-éthane-sulfonate de sodium. La toxicité tubulaire de l'ifosfamide dépend de la dose, une dose cumulée de 100 mg/kg est significativement associée à une atteinte rénale clinique. L'atteinte tubulaire est très prolongée, potentiellement progressive et peut conduire à l'insuffisance rénale chronique terminale à distance du traitement (61).

La prévention de l'uro- et de la néphrotoxicité de l'ifosfamide repose essentiellement sur l'hydratation et l'administration de mercapto-2-éthane-sulfonate de sodium (61). En pratique, l'hydratation orale ou parentérale doit assurer une diurèse d'au moins 3 L/j pendant les

24 premières heures suivant le début du traitement et de 2 L/j (61) pendant les deux jours suivants (61). Le mercapto-2-éthane-sulfonate de sodium est utilisé en association avec l'ifosfamide afin de neutraliser la toxicité vésicale et rénale de l'acroléine et du chloracétaldéhyde, deux métabolites uro- et néphrotoxiques de l'ifosfamide (61). Il a également été rapporté l'intérêt de l'utilisation de N-acétylcystéine pour la prévention de la néphrotoxicité de l'ifosfamide (61). La créatininémie doit être surveillée au long terme afin de dépister une insuffisance rénale chronique retardée éventuelle (61).

- **Méthotrexate :**

Le méthotrexate est majoritairement (60 à 90 %) excrété par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire (61). Le mécanisme de l'atteinte rénale liée au méthotrexate réside en une précipitation du médicament et/ou de son métabolite (le 7-OH méthotrexate) (38,61) dans le tubule rénal, provoquant une obstruction tubulaire (favorisée par un pH urinaire inférieur à 7) et une nécrose tubulaire aiguë. Ainsi, plusieurs cas de néphrotoxicité ont été rapportés lors de l'utilisation du méthotrexate à fortes doses (61). La néphrotoxicité du méthotrexate dépend de la dose administrée et non de la dose cumulative (nombre de cures) (61). À faibles doses (inférieures à 25 mg/semaine), l'administration du méthotrexate peut également être responsable d'une diminution significative de la fonction rénale (61). L'insuffisance rénale aiguë peut être oligurique ou non oligurique. Dans la plupart des cas, l'évolution de l'atteinte rénale est favorable, la fonction rénale récupérant en 1 à 3 semaines (61).

La prévention de la néphrotoxicité du méthotrexate en oncologie repose sur une hydratation intense, une alcalinisation urinaire afin d'obtenir un pH supérieur à 7,5 (61), associée à de fortes doses de leucovorine (61), de l'ordre de 50 mg quatre fois par jour (61), 24 heures après administration du méthotrexate, afin de limiter la défaillance multiviscérale (61). Dans la mesure du possible, les traitements par d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques doivent être interrompus (61), notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens, qui peuvent modifier la sécrétion tubulaire du méthotrexate (61). Un suivi des concentrations sanguines en méthotrexate peut aussi être mis en place (61). En effet, l'insuffisance rénale aiguë au cours d'un traitement par de fortes doses de méthotrexate met en jeu le pronostic vital du fait de l'exacerbation des autres toxicités du méthotrexate relatives à la rétention tissulaire causée par la dysfonction rénale(61).

### **3.3.8 Normothymiques**

- **Lithium**

Le lithium, largement utilisé en psychiatrie, s'agit d'un sel qui est distribué dans toute l'eau du corps et son élimination est principalement rénale (95-99 %), par filtration glomérulaire (80 %) (62). Il est réabsorbé au niveau du tubule proximal (avec le Na<sup>+</sup>) et une quantité significative diffuserait dans le tubule distal, selon certains auteurs (62). Le taux d'excrétion du lithium correspond à environ 25 % de la clairance à la créatinine. Sa pharmacocinétique est influencée par l'âge, la fonction rénale et les variations pharmacodynamiques individuelles (62).

Les lésions rénales aiguës induites par le lithium peuvent être présentes dès 8 semaines après le début du traitement et entraîner une réduction de la capacité de concentration urinaire. Le diabète insipide néphrogénique est l'effet indésirable le plus fréquent du traitement au lithium. Le lithium s'accumule dans le canal collecteur et inhibe l'enzyme glyco-gène synthase kinase de type 3 $\beta$  responsable du transport de l'eau et du sodium. La cellule devient alors insensible aux actions de l'aldostérone et de la vasopressine et il s'ensuit une diurèse hydrique et sodique (39).

Le lithium provoque également une maladie rénale tubulo-interstitielle chronique après 10 à 20 ans de traitement, qui peut être détectée précocement en surveillant régulièrement la fonction rénale (39).

### **3.4 Facteurs de risques**

La néphrotoxicité survient le plus souvent chez les patients à risque. Il est donc nécessaire d'analyser si possible la balance bénéfice/risque et de corriger ces facteurs de risque avant de prescrire un médicament potentiellement néphrotoxique (63).

#### **3.4.1 Facteurs de risque liés au patient**

Les patients présentent des facteurs de risque liés à des caractéristiques non modifiables telles que l'âge, le sexe, la race et la composition génétique des gènes de réponse immunitaire et des enzymes de métabolisation des médicaments et des voies de transport qui renforcent la néphrotoxicité des médicaments (64). Les comorbidités telles que les maladies du foie, les cardiopathies et l'IRC, ainsi que les maladies aiguës telles que la déplétion du volume

intravasculaire, les perturbations métaboliques et l'IRA, sont également des facteurs de risque importants de néphrotoxicité médicamenteuse (64).

- Age avancé et sexe féminin

L'âge avancé et le sexe féminin, associés à une diminution de la masse musculaire (diminution de la créatinine sérique et surestimation du débit de filtration glomérulaire [DFG]) et à une diminution de l'eau corporelle totale (augmentation de la concentration sérique) entraînant une posologie inadéquate et un surdosage plasmatique des médicaments, favorisant ainsi la néphrotoxicité (63).

- Hypovolémie

L'hypovolémie vraie (vomissement, diarrhée, diurétiques) ou relative (insuffisance cardiaque congestive, insuffisance hépatique, syndrome néphrotique) augmente le risque de néphrotoxicité en raison d'une insuffisance rénale fonctionnelle et d'une exposition médicamenteuse (molécule mère et/ou métabolites) accrue des cellules tubulaires (63). L'hypoalbuminémie augmente la fraction non liée du médicament dans le sérum, ce qui expose les cellules rénales à des concentrations médicamenteuses plus élevées (63). Ainsi, le patient cirrhotique avec insuffisance hépatocellulaire est particulièrement exposé à la néphrotoxicité 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) (63). Par ailleurs, l'hypoalbuminémie augmente le risque de néphropathie induite par le cisplatine et les aminosides (63).

- Comorbidités

L'insuffisance rénale aiguë et l'insuffisance rénale chronique sous-jacente sont également des facteurs de risque importants qui augmentent la vulnérabilité aux lésions néphrotoxiques (64). La diminution du DFG et l'augmentation de la sécrétion tubulaire de substances endogènes (et de médicaments) augmentent le risque d'effets néphrotoxiques liés aux médicaments (64).

D'autres types de maladies systémiques et rénales peuvent également accroître les effets néphrotoxiques des médicaments (64). Le syndrome néphrotique et la cirrhose augmentent le risque néphrotoxique par de multiples mécanismes, notamment une altération de la perfusion rénale due à une réduction du volume sanguin circulant efficace, une hypoalbuminémie avec

augmentation des taux de médicaments libres circulants et une insuffisance rénale non reconnue (64).

Les comorbidités multiples (cancer, diabète, hypertension...), la polymédication particulièrement fréquente chez les personnes âgées et certains troubles acido-basiques (urine acide ou alcaline) peuvent favoriser la formation de cristaux de médicament dans les reins (63). Par exemple : le diabète semble augmenter le risque de néphrotoxicité causée par les aminoglycosides, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (63) ; Le sepsis est un facteur de risque majeur de néphrotoxicité, non seulement en raison des modifications hémodynamiques systémiques et rénales associées, mais également en raison de l'effet synergique expérimental entre l'endotoxine et les substances toxiques (63) ;

Les patients atteints de myélome multiple présentent un risque accru de développer une néphrotoxicité, en particulier lorsqu'ils reçoivent des médicaments qui favorisent le dépôt intratubulaire (63).

- Polymorphisme génétique :

Les facteurs de risque non modifiables comprennent la constitution génétique sous-jacente du patient. Certaines données suggèrent que les voies métaboliques, les protéines de transport et les transporteurs de médicaments varient entre les populations de patients en raison de l'effet de la composition génétique (64). Plusieurs enzymes qui composent le système enzymatique du cytochrome P450 (CYP450) hépatique présentent des polymorphismes génétiques qui sont associés à une réduction du métabolisme des médicaments et à une toxicité ultérieure pour les organes cibles (64).

Les polymorphismes des gènes codant pour des protéines impliquées dans le métabolisme et l'élimination ultérieure des médicaments par le rein ainsi que dans les voies de réparation après une lésion médicamenteuse sont corrélés à divers niveaux de sensibilité aux médicaments (64). Les polymorphismes dans les gènes codant pour ERCC1, une enzyme clé dans la voie de réparation de l'ADN par laquelle les cellules réparent les lésions de l'ADN induites par le platine, peuvent être associés à une néphrotoxicité accrue (64). Les polymorphismes des enzymes glutathion-S-transférase cytosoliques, qui ont normalement

pour fonction de détoxifier les molécules réactives telles que le cisplatine, augmentent le risque de néphrotoxicité en cas d'exposition à ce médicament (64).

Les mutations de perte de fonction dans les transporteurs sécrétoires apicaux qui réduisent l'efflux de médicaments de la cellule vers l'urine, et les mutations dans les kinases qui régulent les protéines porteuses de médicaments, peuvent entraver l'élimination des médicaments et favoriser la néphrotoxicité en élevant les concentrations intracellulaires de médicaments (64). Il est probable que les patients diffèrent dans la fonction et la régulation des récepteurs, canaux, transporteurs et transporteurs qui régulent le métabolisme et l'élimination des médicaments par les reins (64).

Les altérations génétiques du système immunitaire d'un patient peuvent également accroître le risque de néphrotoxicité des médicaments par le biais de lésions inflammatoires (64). Le médicament administré ou son métabolite peuvent former des adduits qui modifient leur structure physique, ce qui accroît leur immunogénicité (64). Il existe une hétérogénéité dans la réponse des patients aux médicaments et aux agents exogènes, un exemple étant la réponse allergique accrue de certains individus par rapport à d'autres (64). Ainsi, des différences dans les gènes de réponse immunitaire innée de l'hôte peuvent prédisposer certains patients à développer une réaction allergique à un médicament (64). En fait, la variabilité des réponses immunitaires a été démontrée chez les patients qui développent une NIA d'origine médicamenteuse, qui semble être un processus dirigé par les cellules T (64). Ainsi, la vulnérabilité accrue à une réponse allergique dans le rein et le développement associé de la NIA reflètent une autre forme de néphrotoxicité des médicaments (64).

### ***3.4.2 Facteurs de risque liés aux médicaments***

- Composé pharmacologique

La toxicité des agents thérapeutiques et diagnostiques peut être relatif au composé pharmacologique lui-même, et le potentiel de toxicité peut être augmenté par le microenvironnement rénal (63). La chimiothérapie, par exemple, cible la destruction des cellules malignes par divers mécanismes afin d'empêcher 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 (63). En général, de nombreux médicaments sont intrinsèquement néphrotoxiques par divers mécanismes, tels que les

produits de contraste, les aminosides, l'amphotéricine, les AINS, les IEC/ARA2, les antiviraux et les médicaments anticancéreux (63).

- Dose des médicaments

La néphrotoxicité dépend principalement de la dose pour les médicaments cristallisants et pour les médicaments à action directe tubulaire ou sur l'hémodynamique intra-rénale (63).

- Combinaisons de médicaments

Les associations de médicaments potentiellement néphrotoxiques peuvent augmenter le risque de lésions rénales, par exemple :

vancomycine+pipéracilline/tazobactam (64)

vancomycine + aminoglycosides (63)

aminoglycosides+céphalosporines (63)

cisplatine+aminoglycosides (64)

céphalosporine + acyclovir (65)

AINS+produits de contraste iodés (64)

AINS + diurétiques (34)

AINS + IEC/ARAI (34)

La voie d'excrétion par le rein représente également un risque de néphrotoxicité des médicaments. Les médicaments entrent en compétition avec les substances produites de façon endogène (et d'autres médicaments) pour les protéines de transport et les transporteurs d'influx/efflux, ce qui peut augmenter la concentration intracellulaire des médicaments et le risque de lésion rénale. Ces interactions entre médicaments augmentent les lésions rénales et la toxicité globale des médicaments(64).

- Voie d'administration et durée de traitement

La voie d'administration du médicament (artérielle/ veineuse/ voie orale) affecte la NTx sur la base de la concentration de médicament maximale atteinte (63). Des doses élevées et des traitements prolongés de certains médicaments néphrotoxiques augmentent aussi le risque de lésions rénales par une exposition excessive du rein, même chez les patients présentant un risque sous-jacent minime ou nul. Plusieurs médicaments tels que les aminoglycosides, les platines, l'amphotéricine B et la colistine entrent dans cette catégorie (64).

- Caractéristiques du médicament (Solubilité, charge)

Les médicaments et les métabolites qui sont insolubles dans l'urine peuvent provoquer une néphropathie cristalline aiguë en précipitant dans les lumières tubulaires distales. Ce processus est encore renforcé par la réduction du débit urinaire, le pH de l'urine (selon le pKa du médicament), le dosage trop élevé du médicament et les vitesses de perfusion rapides. En plus d'obstruer le flux urinaire, les cristaux précipités induisent une inflammation dans l'interstitium environnant (64).

Une caractéristique intéressante des médicaments qui renforce la néphrotoxicité est la charge positive des aminoglycosides polycationiques, qui sont attirés par les phospholipides de la membrane du tube proximal, chargés négativement (64). Cela facilite la liaison du médicament au complexe récepteur de la mégaline/cubiline. Par exemple, la néphrotoxicité des aminoglycosides est en partie liée à leur charge cationique - la néomycine a une charge cationique plus élevée et est plus néphrotoxique que l'amikacine, qui a une charge cationique plus faible (64).

### ***3.4.3 Facteurs de risque liés au rein***

Un débit sanguin rénal élevé expose le rein à une concentration importante de médicaments. En outre, la charge de travail cellulaire excessive de l'anse de Henle et de nombreuses cellules tubulaires dans un environnement relativement hypoxique augmente également le risque de lésion néphrotoxique (64). Les lésions rénales peuvent être induites par une toxicité directe ainsi que par des dommages ischémiques dus à la réduction de la production de prostaglandine et à l'augmentation de la production de thromboxane. En plus du métabolisme hépatique, un grand nombre de médicaments subissent une biotransformation par les systèmes enzymatiques rénaux, notamment le CYP450 et les monooxygénases contenant des flavines. Le métabolisme des médicaments en métabolites toxiques et en espèces réactives de l'oxygène par le rein surcharge les antioxydants locaux et favorise les lésions tubulaires, comme on l'observe avec les aminoglycosides, le cisplatine et plusieurs autres médicaments (34).

L'excrétion des médicaments par les transporteurs actifs des cellules tubulaires proximales constitue une autre voie importante de lésion rénale (34). L'absorption par les cellules tubulaires de médicaments potentiellement néphrotoxiques par les systèmes de transport apical et basolatéral est à la base du développement des lésions rénales (34). L'absorption apicale de médicaments via l'endocytose ou la pinocytose conduit à une accumulation de

médicaments. Cela déclenche une cascade de lésions conduisant à la mort des cellules, qui se présentent cliniquement sous la forme d'une tubulopathie proximale et/ou d'une insuffisance rénale aiguë (34).

Le transport basolatéral des médicaments via les transporteurs d'anions organiques humains (hOAT) et les transporteurs de cations organiques humains (hOCT) conduisent également à l'accumulation de médicaments (34).

### 3.5 Médicaments et terrains particuliers

#### 3.5.1 Patients âgés

D'un point de vue clinique et pharmaceutique, les personnes âgées ont souvent de multiples comorbidités qui nécessitent la prise de plusieurs médicaments (38). Une autre particularité de la population âgée concerne la présentation clinique des problèmes médicaux qui est souvent atypique (38).

Plusieurs changements physiologiques liés à l'âge peuvent affecter la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des médicaments chez les personnes âgées. Par exemple, on sait qu'avec l'âge, la proportion de graisse augmente et l'espace hydrique diminue, ce qui peut affecter le volume de distribution et la demi-vie de plusieurs médicaments (38). En plus de ces facteurs, les personnes âgées ont une tendance accrue à la vasoconstriction due à des taux circulants excessifs d'angiotensine II et d'endothéline et présentent des taux plus élevés de biomarqueurs modifiés par l'oxydation. Ces facteurs se combinent pour augmenter l'exposition des patients aux concentrations excessives de médicaments et au risque de néphrotoxicité (64).

D'un point de vue pharmacocinétique, certains changements liés à l'âge peuvent altérer l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'élimination d'un médicament, Le tableau 5. présente les modifications pharmacocinétiques qui ont un impact clinique connu. Les changements pharmacocinétiques peuvent être associés à différentes pathologies du sujet âgé, par exemple : gastrite atrophique qui entraîne une diminution de l'absorption ou insuffisance rénale consécutive à un diabète (38).

*Tableau 5 : les modifications pharmacocinétiques liés à l'âge qui ont un impact clinique connu (38)*

Étape	Modification	Pertinence clinique
Absorption	↓ des protéines responsables	↓ de l'absorption des médicaments absorbés

	du transport actif	par transport actif (calcium, fer, vitamine B 12 )
Distribution	↑ de la masse adipeuse	↑ du Vd et ↑ du t 1/2 des médicaments lipophiles (ex . benzodiazépines, antipsychotiques)
	↓ de l'eau corporelle totale (↓ de la masse maigre)	↓ du Vd et ↑ de la Cp des médicaments hydrophiles (ex . digoxine, lithium, paracétamol, aminoglycosides)
	↓ de l'albumine sérique	↑ de la fraction libre du médicament (généralement compensée par une ↑ de l'élimination) (ex : AINS)
Métabolisme	↓ de la masse hépatique et du flux sanguin hépatique	↓ de la clairance hépatique et ↑ de la Cp des médicaments avec coefficient d'extraction élevé (ex . morphine, métoprolol, vérapamil)
	↓ de l'activité enzymatique (grande variabilité interindividuelle)	↓ des réactions de phase I
Elimination	↓ de la filtration glomérulaire	↓ de l'élimination et ↑ du t 1/2 pour les médicaments ou métabolites actifs éliminés par voie rénale

En fait, un déclin physiologique de la fonction rénale survient avec l'âge. Il est bien établi que nous perdons 1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de DFG par an à partir de 30-40 ans, ce qui entraîne une diminution de la fonction rénale d'environ 30 % à 40 % à 70 ans (66). Cependant, cette diminution de DFG peut entraîner des modifications de la pharmacocinétique des médicaments nécessitant d'adapter les posologies pour assurer une bonne efficacité et une bonne tolérance (66). Ainsi, même si la diminution de la fonction rénale n'est pas synonyme de maladie rénale, une prise en charge appropriée doit être prévue lors de l'utilisation des médicaments (66).

En effet chez le sujet âgé, il est donc nécessaire d'estimer sa fonction rénale, c'est-à-dire son débit de filtration glomérulaire (DFG) (38).

#### Évaluation de la fonction rénale chez la personne âgée :

Les formules aMDRD et CKD-EPI (Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration) permettent une évaluation rapide et fiable du DFG (66), avec des variables comprenant l'âge, le sexe et la créatininémie. Le résultat du DFG est exprimé en mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, soit pour une surface corporelle normalisée de 1,73 m<sup>2</sup> (66)

#### **3.5.2 Sujets diabétiques**

Le diabète sucré est la principale cause de maladie rénale chronique (34). La néphropathie diabétique se développe chez 35 à 45 % des patients atteints de diabète de type 1 et 20 % des patients atteints de diabète de type 2 (34).

#### Physiopathologie :

La néphropathie diabétique est causée par de multiples mécanismes d'agression. Tout d'abord, l'hyperglycémie provoque une augmentation de la pression osmotique, qui accroît le débit sanguin artériolaire afférent et la pression capillaire glomérulaire (34).

De plus, les diabétiques ont une réactivité accrue à l'angiotensine II, qui provoque une vasoconstriction et augmente la pression des capillaires glomérulaires(34). L'augmentation de la pression glomérulaire et une augmentation de la protéinurie entraînent une hypertrophie mésangiale et des lésions cellulaires, contribuant à la glomérulosclérose (34). Comme le nombre de néphrons fonctionnels diminue, les néphrons restants tentent de compenser en augmentant leur capacité de filtration, ce qui est appelé hyperfiltration. L'hyperfiltration contribue à la sclérose progressive des glomérules et à l'insuffisance rénale (34).

Les autres facteurs de risque de progression de la néphropathie diabétique sont l'hypertension, l'hypercholestérolémie, l'albuminurie, l'augmentation de l'IMC, l'âge avancé et le tabagisme (34).

#### Prise en charge :

- Tout d'abord, même si les preuves des bénéfices sont minimes, les interventions sur le mode de vie sont très importantes dans cette population. Il est recommandé aux patients diabétiques d'avoir un poids sain, de faire régulièrement de l'exercice et d'avoir un régime équilibré pauvre en sodium et en glucides (34).

De nombreuses études montrent que l'hyperglycémie est liée au développement de l'IRC et à sa progression.

- Il existe actuellement un nombre croissant d'options thérapeutiques pour le diabète permettant d'atteindre l'objectif d'HbA1c. La metformine est un traitement efficace qui est souvent sous-utilisé chez les patients atteints d'IRC en raison du risque d'acidose lactique. Plus récemment, on suggère son utilisation jusqu'à un DFG de 30 mL/min, surtout si le patient est conscient de retenir le médicament en période de déshydratation (34). Les inhibiteurs de SGLT-2 et les agonistes du GLP-1 ont maintenant des essais montrant qu'ils ont un effet protecteur sur les reins ainsi que des avantages cardiovasculaires. Cependant, les inhibiteurs du SGLT-2 ne sont pas indiqués dans les cas d'IRC de stade 4 et 5. Les sulfonylurées sont utilisées chez les patients atteints d'IRC depuis des décennies. Elles sont associées à un risque accru d'épisode hypoglycémique, d'autant plus que la molécule mère et son métabolite peuvent s'accumuler. L'utilisation des thiazolidinediones a diminué en raison du risque de rétention hydrique et d'exacerbation de l'insuffisance cardiaque. Les inhibiteurs de la DPP-4 peuvent nécessiter un ajustement de la posologie en fonction de la fonction rénale et les cliniciens doivent être vigilants quant à l'augmentation possible du risque d'insuffisance cardiaque. Enfin, l'insuline devient souvent la seule option thérapeutique possible pour les patients diabétiques ayant une faible fonction rénale. Le risque d'épisode hypoglycémique dans cette population est assez élevé, étant donné qu'une fonction rénale réduite prolonge la demi-vie de l'insuline (34).

- Le contrôle de la pression artérielle permet de gérer la protéinurie et de réduire les maladies cardiovasculaires. On recommande généralement une pression artérielle de 130/80 (34). Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) sont généralement considérés comme des agents de première intention, car ils contribuent à la gestion de la pression artérielle et à la diminution de la protéinurie(34).

◀ Prévention de la néphropathie diabétique

La prévention primaire et secondaire de la néphropathie diabétique consiste en :

- Un contrôle glycémique optimal par de multiples injections d'insuline ou par une pompe, qui réduit le risque de néphropathie chez les patients atteints de diabète de type 1. L'intérêt d'un contrôle glycémique strict est probable dans le diabète de type 2 (67). Il est recommandé que la cible métabolique pour la plupart des patients soit une HbA1c  $\leq 7\%$ , en particulier dans l'IRC de stade 3 et seulement  $\leq 8\%$  dans l'IRC de stade 4 ou 5 (HAS 2013). La cible de 6,5% est réservée aux patients dont le diabète est nouvellement diagnostiqué et sans complications (67).
  - Le traitement anti-hypertenseur qui prévient la néphropathie diabétique ou ralentit sa progression. Chez le diabétique de type 2 hypertendu, les bloqueurs du système rénine-angiotensine (IEC ou ARAII) diminuent le risque développer une microalbuminurie. Pour les patients sans microalbuminurie ([A/C] < 30 mg/g), une cible tensionnelle < 140/90 mmHg est acceptée(67).
  - L'arrêt du tabac, souvent négligé, diminuerait de 30 % le risque de survenue et d'aggravation de la microalbu-minurie dans les 2 formes de diabète (67).
- ◀ En cas de néphropathie diabétique débutante et avérée
- Chez les patients diabétiques de type 1 ou de type 2, les IEC sont indiqués dès que l'albuminurie est  $\geq 30$  mg de créatininurie y compris chez les sujets normotendus, car il a été démontré qu'ils ralentissent la progression de la néphropathie diabétique. Les ARAII sont indiqués en cas d'intolérance aux IEC. Le double blocage par les IEC et les ARAII n'est pas recommandé comme traitement de première intention (67).
  - Des précautions doivent être prises au cours de la prescription d'IEC ou d'ARA2 :
    - ◀ Recherche d'une sténose de l'artère rénale chez les diabétiques de type 2 (en cas d'HTA résistante) (67);
    - ◀ Surveillance biologique régulière et rapprochée de la kaliémie et de la créatininémie(67) ;
    - ◀ Un avis néphrologique est souhaitable en cas d'anomalie de l'un de ces paramètres.

■ La cible tensionnelle optimale est  $\leq 130/80$  mmHg dès que le rapport  $[A/C] \geq 30$  mg/g de créatininurie, (30 mg/g), avec un IEC ou un ARA2 et avec pour objectifs soit une réduction de l'albuminurie en dessous de 30 mg/g de créatininurie soit une réduction de la protéinurie au moins au-dessous de 0,5 g/24 h chez les patients « macroprotéinuriques » (protéinurie  $> 0,5$  g/j).

■ L'obtention d'un tel niveau tensionnel nécessite des associations comportant 2, 3 voire 4 anti-hypertenseurs (67). Un diurétique doit être associé préférentiellement à l'IEC/ARA2 car il potentialise l'effet anti-hypertenseur et anti-protéinurique. Une restriction sodée modérée (6 g/j) est souhaitable pour tirer un bénéfice du traitement anti-hypertenseur (67).

■ Un excès de protéines alimentaires a un effet délétère sur la protéinurie et l'évolution de la fonction rénale. Un apport d'environ **0,8 g protéines/kg** par jour semble souhaitable. Il existe un risque de dénutrition en l'absence de suivi diététique.

■ L'ensemble des autres facteurs de risque vasculaire doit être pris en charge. Le recours aux agents hypolipémiants (statines) et de l'aspirine (75 mg/j) est justifié en raison de l'incidence élevée des complications cardio-vasculaires dans ce groupe de patients. L'arrêt du tabagisme est impératif (67).

### **3.5.3 Les insuffisants rénaux**

L'insuffisant rénal, dialysé ou non présente par définition une dégradation de sa fonction rénale et donc de sa capacité d'élimination (68). Par conséquent, les patients souffrant d'insuffisance rénale n'excrètent pas le médicament aussi bien que les patients ayant une fonction rénale normale. De plus, l'ensemble du profil pharmacocinétique du médicament peut être altéré par l'insuffisance rénale (68).

#### **■ L'Influence de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique des médicaments :**

Ces modifications sont surtout observées aux stades 4 et 5 de l'insuffisance rénale chronique (69) :

#### **Modification de l'absorption digestive :**

Ainsi l'absorption, et en particulier l'absorption orale, des médicaments peut être modifiée chez le patient insuffisant rénal (68). Il existe de nombreuses variations physiopathologiques comme, par exemple, les modifications du pH gastrique, qui peuvent modifier l'absorption de

certains médicaments administrés par voie orale en modifiant leur état d'ionisation (68). De plus, au niveau intestinal, des modifications de l'intégrité de la paroi intestinale chez les patients insuffisants rénaux ont été rapportées (68), du fait d'une inflammation intestinale asymptomatique observée chez ces patients (68). Cet état inflammatoire chronique entraîne une augmentation de la perméabilité intestinale et donc, potentiellement, de l'absorption des médicaments (68). Par ailleurs, une diminution de l'activité et de l'expression des enzymes intestinales et hépatiques responsables du métabolisme des médicaments a été rapportée chez les patients insuffisants rénaux (68), induisant ainsi une diminution des effets de premier passage intestinal et hépatique (68). L'ensemble de ces modifications conduit à une augmentation de la fraction de médicament inchangé qui atteint la circulation systémique chez les patients insuffisants rénaux par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale (68).

#### **Modification du volume de distribution :**

En cas d'insuffisance rénale, le volume de distribution peut être modifié du fait d'une modification des espaces liquidiens, du fait de l'anémie ou du fait de modifications de la fixation protéique (69). En effet, l'albuminémie des patients insuffisants rénaux est souvent inférieure à celle des sujets sains (68). 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 (68). 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 (68), ce qui entraîne également une réduction de la fixation des médicaments basiques, liés à l'alpha-1 glycoprotéine acide, qui est généralement présente à des concentrations normales ou légèrement augmentées, même chez les patients dont la fonction rénale est altérée(68).

#### **Métabolisme :**

Chez certains patients souffrant d'insuffisance rénale, des modifications importantes du métabolisme peuvent survenir en raison du ralentissement de certaines réactions enzymatiques hépatiques telles que les réductions, les acétylations et les oxydations, notamment via les enzymes du cytochrome P450 (68).

## **Elimination :**

L'excrétion rénale est soumise à trois mécanismes distincts (68) : la filtration glomérulaire, la sécrétion tubulaire et la réabsorption tubulaire. Sont éliminés par filtration glomérulaire les médicaments non-liés aux protéines et dont la taille est suffisamment faible pour traverser la membrane glomérulaire. La sécrétion et la réabsorption tubulaires sont des mécanismes de transport actif impliquant des transporteurs différents selon la nature du médicament (68). Il existe principalement trois types de transporteurs tubulaires rénaux : les transporteurs des anions organiques (OAT : Organic Anion Transporters), les transporteurs des cations organiques (OCT : Organic Cation Transporters) et les transporteurs qui s'apparentent à la glycoprotéine P (68). En cas d'insuffisance rénale, ces trois mécanismes d'excrétion peuvent être plus ou moins altérés, en fonction de la nature de l'atteinte rénale (68). Ainsi, des modifications de l'expression et de l'activité de ces transporteurs ont également été signalées chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, induisant ainsi des changements dans l'excrétion rénale de diverses substances., dont les médicaments (68)

### *L'adaptation posologique chez les insuffisants rénaux :*

Toute prescription médicamenteuse doit être adaptée au DFG (59). Il est désormais admis que la formule aMDRD (abbreviated Modification of Diet in Renal Disease formula) est la formule de choix pour évaluer de façon appropriée la fonction rénale (68). Pour des raisons pratiques et en l'absence d'alternative, la formule de Cockcroft-Gault peut toutefois encore être utilisée, dès lors que le patient concerné n'est pas « âgé » (âge inférieur à 65 ans) et présente un indice de masse corporelle normal (compris entre 18,5 et 25 kg/m<sup>2</sup>) (68). Cependant, d'un point de vue pharmacologique et pharmacocinétique, en particulier pour réaliser une adaptation posologique au niveau de la fonction rénale, il est nécessaire d'utiliser la valeur de la fonction rénale « réelle » du patient concerné, en mL/min. Ainsi, si le calcul de la fonction rénale est réalisé à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault, le résultat peut être utilisé tel quel, en mL/min. En revanche, si, comme cela est recommandé aujourd'hui, la formule aMDRD est utilisée, le résultat exprimé en mL/min/1,73 m<sup>2</sup> doit être converti en mL/min en utilisant la surface corporelle (SC) réelle du patient. La conversion s'effectue à l'aide d'une simple règle de trois : Fonction rénale du patient (mL/min) = [aMDRD x SC du patient] / 1,73(68)

L'adaptation de la posologie des médicaments chez le patient insuffisant rénal peut être réalisée selon 3 méthodes (14) :

- méthode de la dose : qui vise à diminuer la dose unitaire et à maintenir l'intervalle d'administration ; elle doit être appliquée lorsque l'efficacité du traitement nécessite le maintien de la concentration plasmatique du médicament au-dessus d'un certain seuil pendant toute la durée du traitement (14) ;
- méthode de l'intervalle : la méthode "intervalle", qui augmente l'intervalle d'administration tout en maintenant la même dose unitaire ; elle doit être utilisée lorsque l'efficacité du traitement est directement liée au pic plasmatique (C<sub>max</sub>) du médicament et quand la diminution de la dose unitaire ne permet pas d'obtenir un C<sub>max</sub> suffisamment élevé (14) ;
- méthode mixte : la méthode mixte (intervalle + dose) qui modifie à la fois l'intervalle d'administration et la dose unitaire (14) ; elle est nécessaire lorsque la première méthode (dose) ne permet pas d'atteindre des concentrations efficaces ou lorsque la deuxième (intervalle) ne permet pas une couverture thérapeutique suffisante entre deux prises médicamenteuses ; elle est souvent utile pour des raisons de simplicité d'horaire de prescription (14).

### **3.6 Mesures générales de prévention et de surveillance de la néphrotoxicité médicamenteuse**

La néphrotoxicité d'origine médicamenteuse est un événement indésirable fréquent responsable de morbidité et mortalité importantes (58).

Afin de prévenir la néphrotoxicité médicamenteuse il est recommandé de :

- Assurer une hydratation adéquate et éviter autant que possible l'utilisation de médicaments néphrotoxiques (70).
- Corriger la déplétion volémique pour maintenir la perfusion rénale avant l'initiation des agents néphrotoxiques (70).
- Éviter les associations néphrotoxiques (52).
- Corriger les facteurs de risque de néphrotoxicité avant l'instauration du traitement médicamenteux (52).
- Ajuster la posologie des médicaments et limiter la durée du traitement (37).

- Surveiller les taux sanguins des médicaments, s'il y a lieu (aminosides, cyclosporine, tacrolimus), et assurer une hydratation adéquate (37).
- Surveiller la créatininémie et la clairance de la créatinine (37).
- S'il y a un changement dans les paramètres rénaux (augmentation du taux de créatinine sérique, par exemple), cesser immédiatement la prise du médicament en cause pour permettre au patient de récupérer le plus rapidement possible (37).

---

# ***PARTIE PRATIQUE***

---

## **1 INTRODUCTION**

Plusieurs médicaments néphrotoxiques sont délivrés à l'officine, par conséquent le pharmacien d'officine représente un acteur de proximité, bien placé pour aider les patients à un bon usage de ces médicaments.

La prévention de la néphrotoxicité médicamenteuse devrait donc être l'une des préoccupations majeures du pharmacien d'officine. De par sa formation il est capable de repérer les médicaments pouvant induire des effets indésirables rénaux, les situations à risque ainsi que les interactions potentiellement néphrotoxiques et mettre en garde les patients contre les médicaments notoirement connus par leur néphrotoxicité.

L'objectif principal de cette enquête est d'évaluer les conseils et informations délivrés aux patients, ainsi de comparer ces informations avec les données de littérature pour enfin mettre en évidence le rôle du pharmacien d'officine dans la prévention de la néphrotoxicité médicamenteuse.

L'objectif secondaire de cette enquête consiste à proposer des solutions pour que le pharmacien soit impliqué davantage dans la prévention de cette néphrotoxicité.

## **2 MATERIELS ET METHODES :**

Il s'agit d'une étude descriptive, transversale destinée aux pharmaciens d'officines exerçant au Maroc.

Le questionnaire a été dispensé à l'aide de Google forms et a été partagé sur les réseaux sociaux plus précisément dans les groupes de pharmaciens d'officines au Maroc.

Le questionnaire a été mis en ligne en début septembre 2021 et a été clôturé en début mars 2022.

L'anonymat a été assuré au moment de la collecte des données.

Les résultats ont été analysés à l'aide de google forms, microsoft excel 2016 et SPSS statistics 20.

Le questionnaire a comporté quatre parties :

La première partie était consacrée aux questions générales comme l'emplacement de la pharmacie et la durée d'exercice ainsi que des questions diverses concernant la néphrotoxicité médicamenteuse ;

La deuxième partie comportait des questions relatives à la néphrotoxicité des PDCI ;

La troisième partie était en rapport avec la néphrotoxicité des AINS ;

La quatrième partie concernait la néphrotoxicité des aminosides.

### 3 RESULTATS

85 pharmaciens ont répondu à ce questionnaire ;

#### 1- Situation géographique de la pharmacie :

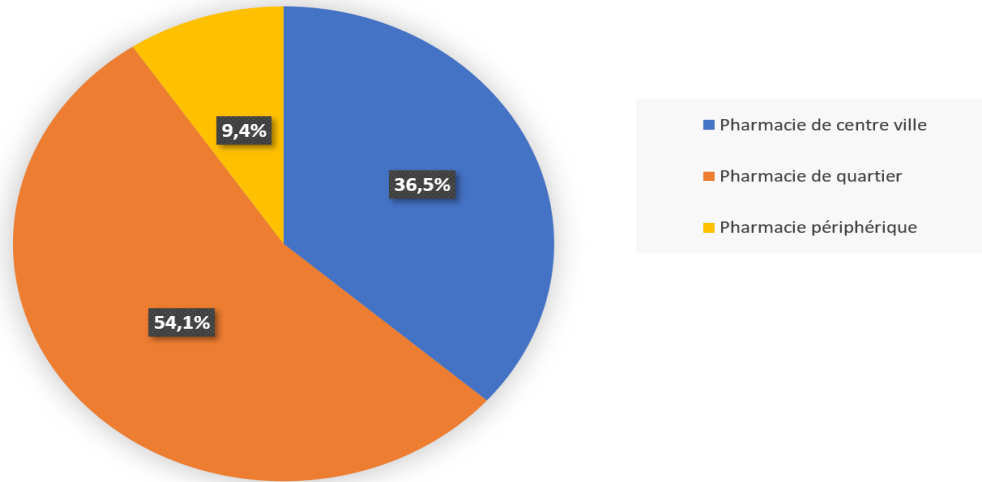


Figure 10 : Répartition des pharmacies selon leur situation géographique

Sur 85 pharmacies 46 sont de quartier, 31 sont de centre-ville et 8 sont périphériques.

#### 2- Ville d'exercice :

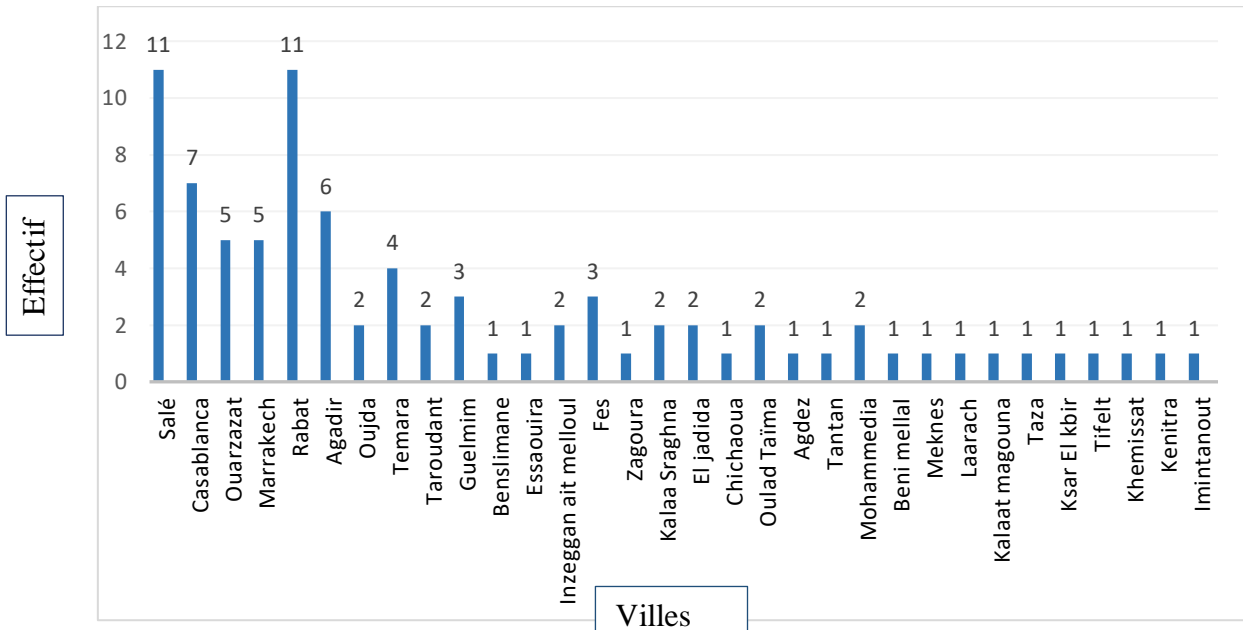


Figure 11 : Répartition des pharmaciens selon leur ville d'exercice

### 3- Ancienneté d'exercice :

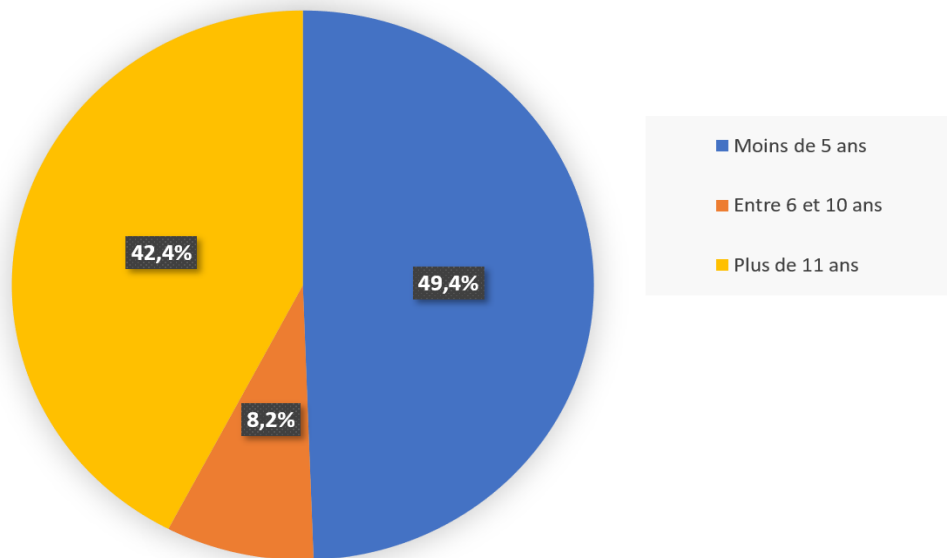


Figure 12 : Répartition des pharmaciens selon leur ancienneté d'exercice

Sur les 85 pharmaciens ayant répondu 42 exerçaient pendant moins de 5 ans, 36 exerçaient pendant plus de 11 ans et 7 exerçaient pendant une durée de 6 à 10 ans.

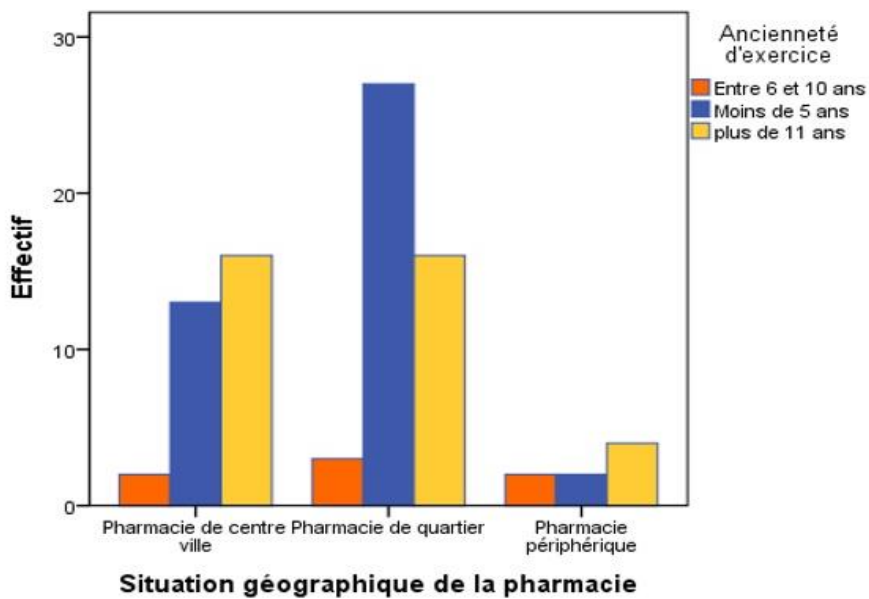
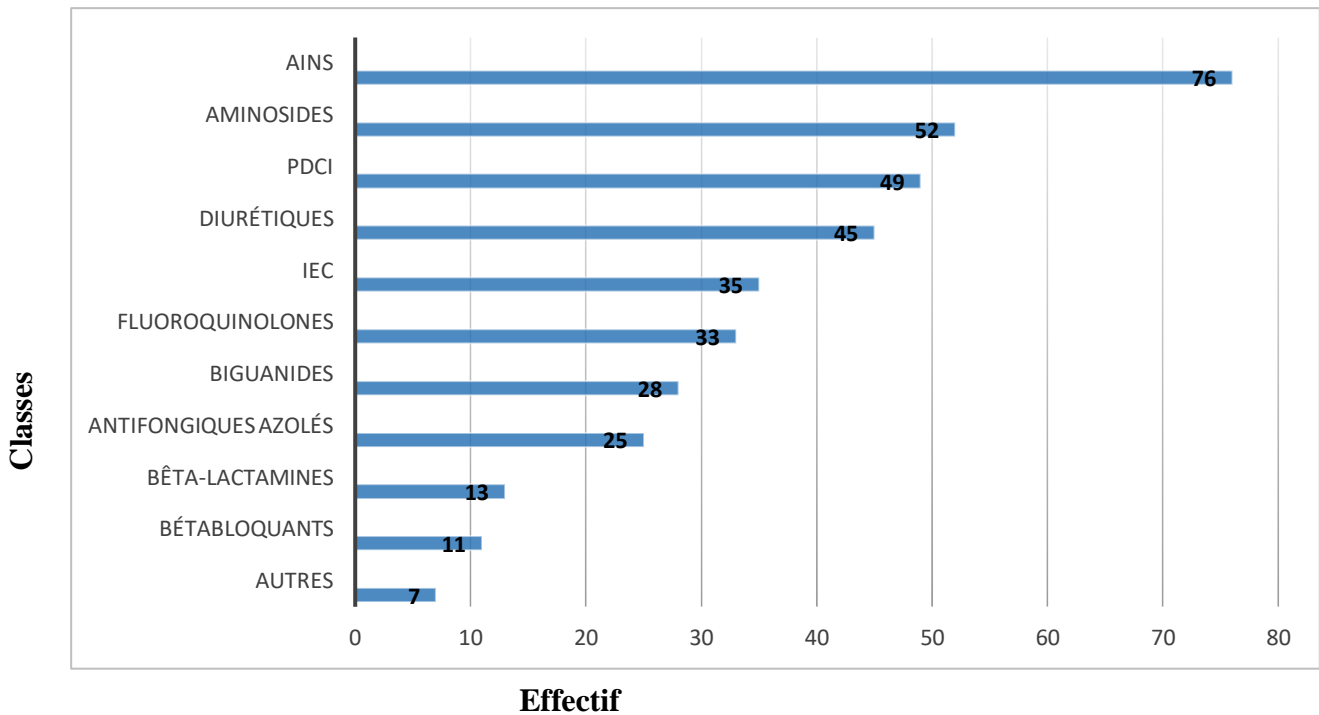


Figure 13 : Répartition des pharmaciens selon leur situation géographique et ancienneté d'exercice

4- Parmi les classes pharmacologiques suivantes lesquelles délivrées à l'officine, selon vous, font l'objet de néphrotoxicité ?



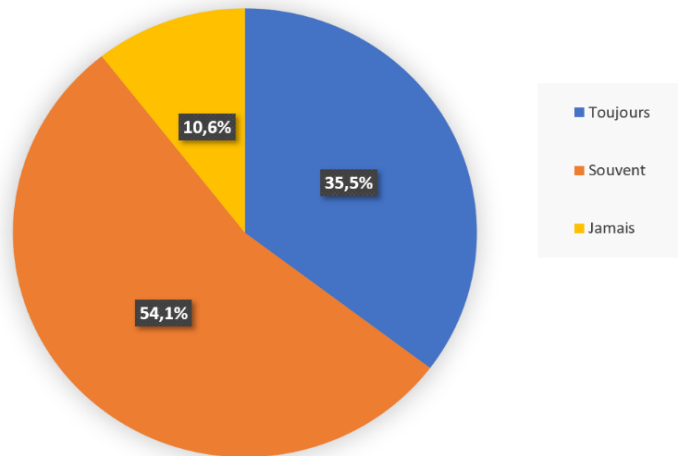
*Figure 14 : Les classes pharmacologiques néphrotoxiques délivrées à l'officine*

Les AINS ont été considérés les médicaments néphrotoxiques les plus délivrés en officine pour lesquels 89,4% des pharmaciens ayant répondu au questionnaire ont voté ; suivi par les aminosides 61.2% et puis les produits de contraste iodés 57.6%.

8.2% des pharmaciens ont ajouté d'autres classes / DCI : les antagonistes de récepteur de l'angiotensine II, inhibiteur de calcineurine, méthotrexate, glycopeptides et paracétamol (les réponses ajoutées sont détaillées en ANNEXE 2).

## **5- Avant la délivrance d'un médicament susceptible d'être néphrotoxique demandez-vous au patient :**

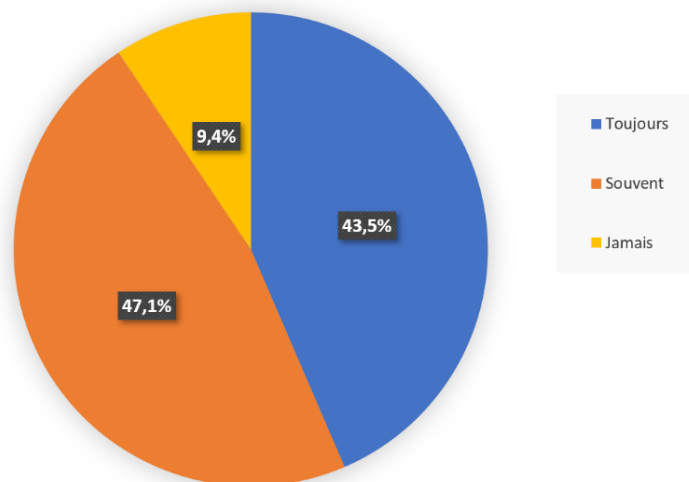
### **5-1. S'il souffre d'une maladie (IR, HTA, diabète) ?**



*Figure 15 : Prévalence des pharmaciens qui demandent au patient s'il souffre d'une maladie préexistante selon la fréquence*

Sur 85 pharmaciens ayant répondu, 30 pharmaciens demandent toujours au patient s'il souffre d'une maladie préexistante, 46 pharmaciens le demandent souvent tandis que 9 pharmaciens ne posent jamais cette question au patient.

#### **5-2. S'il prend d'autres médicaments ?**



*Figure 16 : Prévalence des pharmaciens qui demandent au patient s'il prend d'autres médicaments selon la fréquence*

Sur les 85 pharmaciens ayant répondu 37 pharmaciens demandent toujours aux patients s'ils prennent d'autres médicaments, 40 pharmaciens le demandent souvent et 8 pharmaciens ne posent jamais cette question.

## 6- Les patients avec des maladies rénales chroniques prennent-ils de l'automédication ?

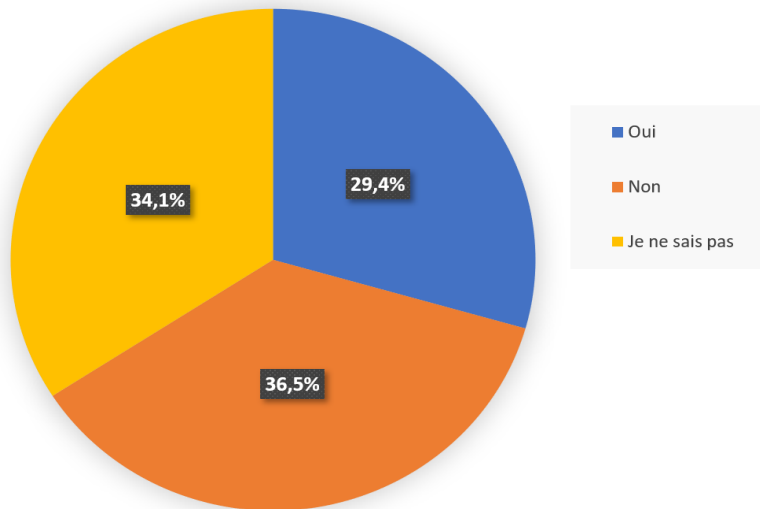


Figure 17 : Prévalence des patients ayant la maladie rénale chronique qui prennent de l'automédication

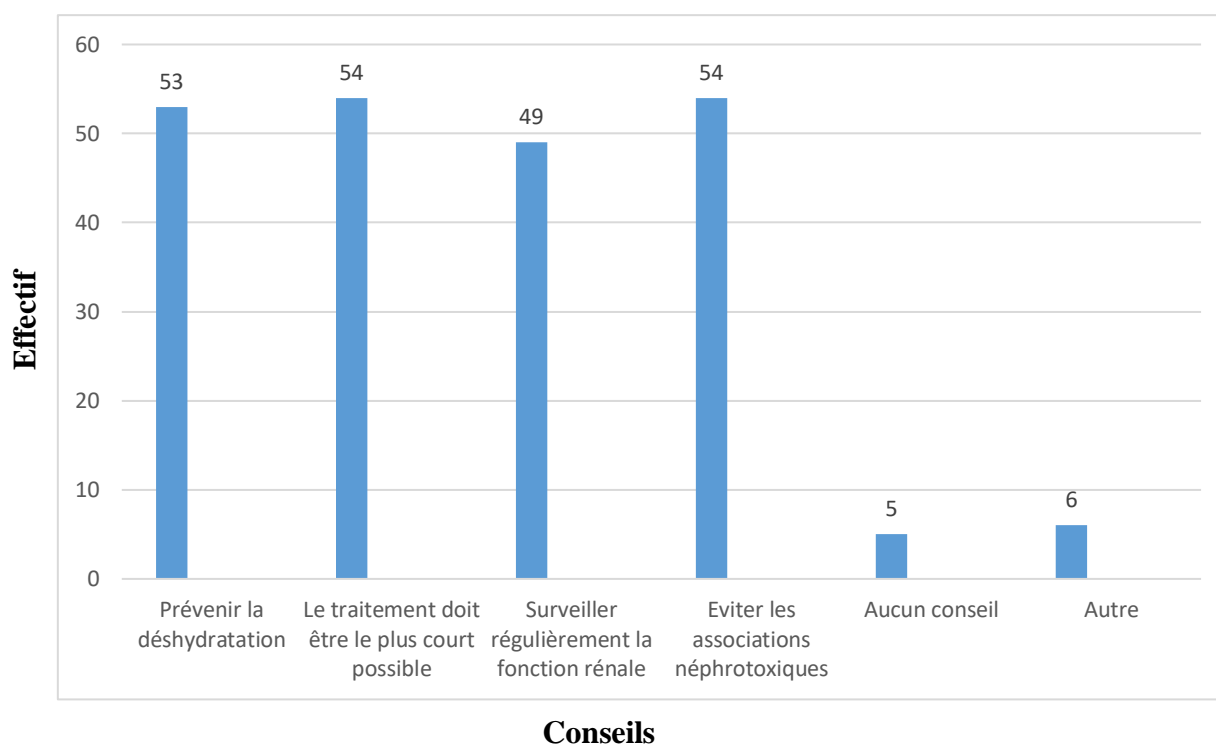
Sur 85 pharmaciens ayant répondu 31 pharmaciens affirment que leurs patients ayant des maladies rénales chroniques ne s'automédiquent pas, 25 pharmaciens affirment que leurs patients le font.

### Si oui précisez :

61 pharmaciens ont répondu à cette question.

Les AINS étaient les plus cités, suivis par les antalgiques, IPP, les antidiarrhéiques, médicaments contre le rhume, antihistaminiques, antibiotiques et multivitamines. (Les réponses détaillées à cette question sont présentées en ANNEXE 3).

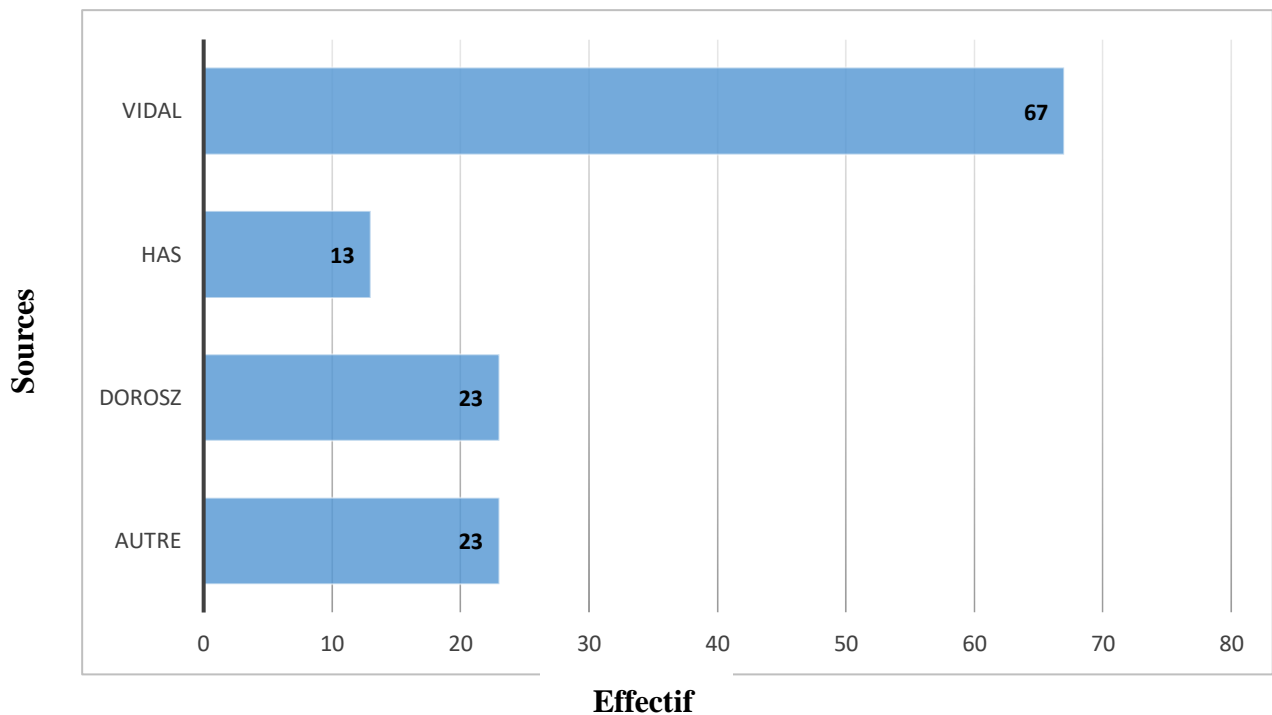
## 7- Quel(s) conseil(s) généralement donnez-vous lors de la dispensation d'un médicament néphrotoxique ?



*Figure 18 : Le(s) conseil(s) donné(s) lors de la dispensation d'un médicament néphrotoxique*

62,4% des 85 pharmaciens interrogés préviennent les patients de la déshydratation, 63,5% des pharmaciens conseillent les patients d'utiliser les médicaments néphrotoxiques pour la plus courte durée possible, 57,6% des pharmaciens conseillent aux patients de surveiller régulièrement leur fonction rénale, 63,5% mettent en garde les patients contre les associations néphrotoxiques, 5,9% des pharmaciens délivrent ces médicaments sans conseils, 7 % des pharmaciens ont ajouté d'autres conseils reposant essentiellement sur le respect des consignes du médecin traitant et la proposition d'autres alternatives que le médicament néphrotoxique prescrit si le patient est insuffisant rénal (les réponses ajoutées sont détaillées en ANNEXE 4).

## **8- Quels sont vos références en matière d'aide aux conseils pharmaceutiques ?**



*Figure 19 : Les références utilisées en matière d'aide aux conseils pharmaceutiques*

82 pharmaciens ont répondu à cette question ; 81.7% d'eux utilisent le Vidal en matière d'aide aux conseils pharmaceutiques, 28% d'entre eux consultent Dorosz et 15.9 % des pharmaciens consultent la HAS et 28% consultent d'autres sources : (RCP, ANSM, DMP, CRAT, sites internet pharmaceutiques, applications spécialisées (posos, 360 médocs), livres, revues scientifiques, programme de gestion ...) (les sources ajoutées sont détaillées en ANNEXE 5).

**9- Vous est-il déjà arrivé de proposer une adaptation posologique pour un médicament néphrotoxique ?**

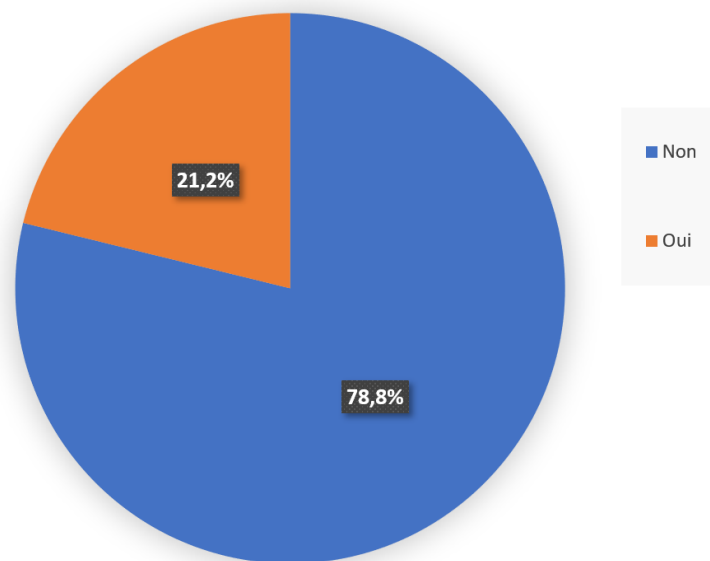


Figure 20 : Prévalence des pharmaciens qui ont déjà proposé ou non une adaptation posologique

18 pharmaciens sur 85 ont déjà proposé une adaptation posologique pour un médicament néphrotoxique, 67 ne l'ont jamais proposé.

◀ **Si oui pour quel(s) médicament(s) ?**

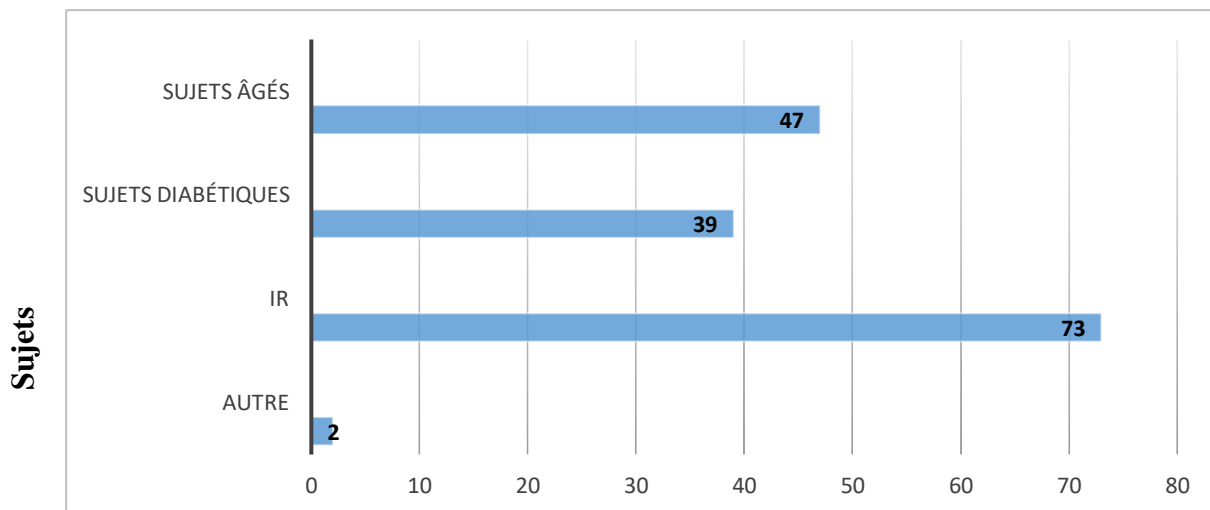
15 pharmaciens ont répondu à cette question : les AINS (diclofénac, ibuprofène, inhibiteurs de COX-1...), antibiotiques (Gentamicine, ceftriaxone, céfixime, ciprofloxacine, amoxicilline) diurétique, tacrolimus, paracétamol ont fait objet de leurs réponses. (Les réponses de cette question sont détaillées en ANNEXE 6)

◀ **Pour quelle pathologie ?**

14 pharmaciens ont répondu à cette question. Les pathologies infectieuses et rhumatismales constituaient la majorité de ces réponses dont les détails sont cités en ANNEXE 7)

**Concernant les produits de contraste iodés**

**10-Quels sujets sont plus confrontés à la néphrotoxicité par produits de contraste iodés ?**



### Effectif

Figure 21 : Les sujets les plus confrontés à la néphrotoxicité médicamenteuse selon les pharmaciens

55.3% des pharmaciens ayant répondu au questionnaire ont voté pour les sujets âgés, 45.9% d'eux pour les sujet diabétiques, 85.9 % pour les insuffisants rénaux. Un pharmacien a ajouté les Enfants, femme allaitante ainsi qu'un autre a ajouté les patients sous biguanides(metformine).

### 11- Le patient a une évaluation de sa fonction rénale avant l'injection de (PDCI) ?

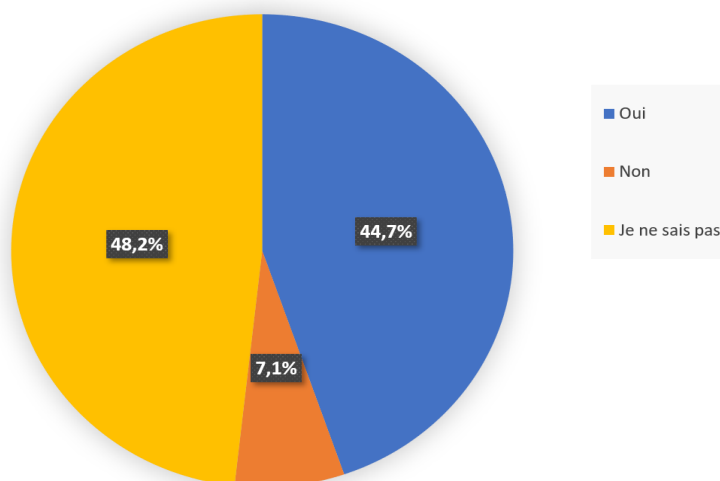
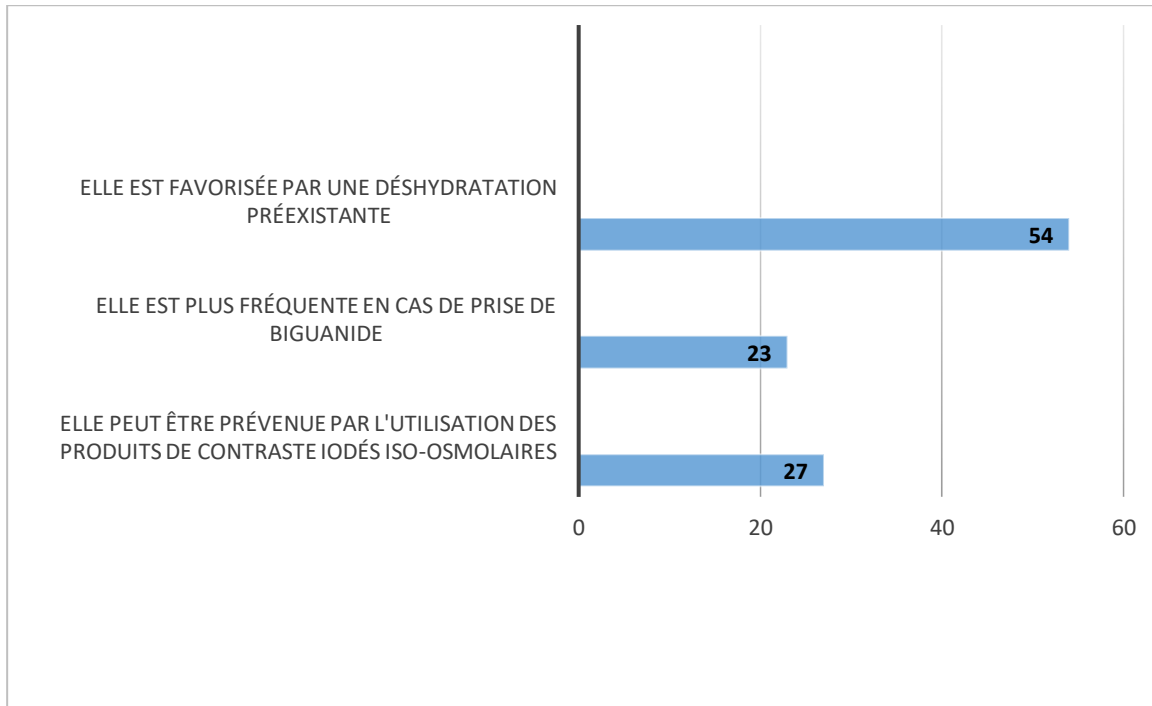


Figure 22 : Prévalence des pharmaciens dont les patients ont eu ou non une évaluation de leur fonction rénale avant l'injection du PDCI

Sur 85 pharmaciens ayant répondu 38 pharmaciens ont affirmé que les patients avaient eu une évaluation de leur fonction rénale avant l'injection de PDCI, 6 pharmaciens ont affirmé que les patients ne l'avaient pas eue.

**12-Concernant l'insuffisance rénale aiguë secondaire aux produits de contraste iodés lesquelles de ces propositions vous semblent vraies :**



*Figure 23 : Causes et prévention de la néphrotoxicité induite par les PDCI*

76 pharmaciens ont répondu à cette question ; 71.1% d'entre eux affirment que la néphrotoxicité des PDCI est favorisée par une déshydratation préexistante, 42.1% des pharmaciens affirment qu'elle peut être prévenue par l'utilisation des PDCI iso-osmolaires et 35.5% des pharmaciens affirment qu'elle est plus fréquente en cas de prise de biguanides.

### 13-Quels conseils accompagnez-vous à la dispensation des produits de contraste iodés ?

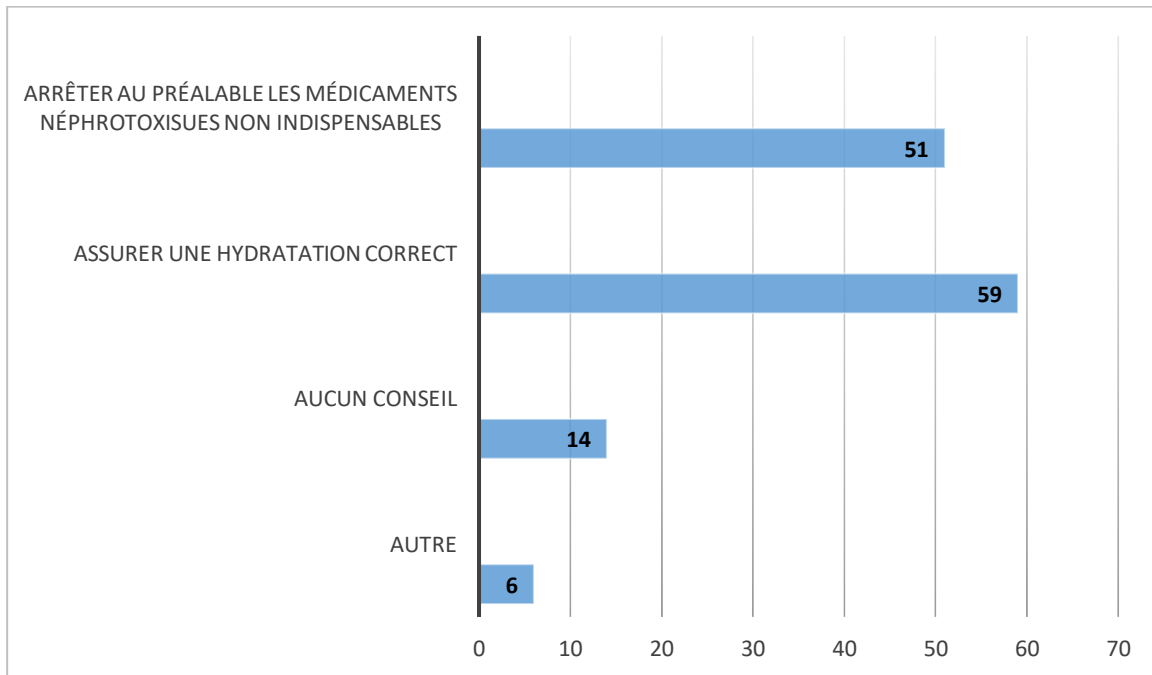
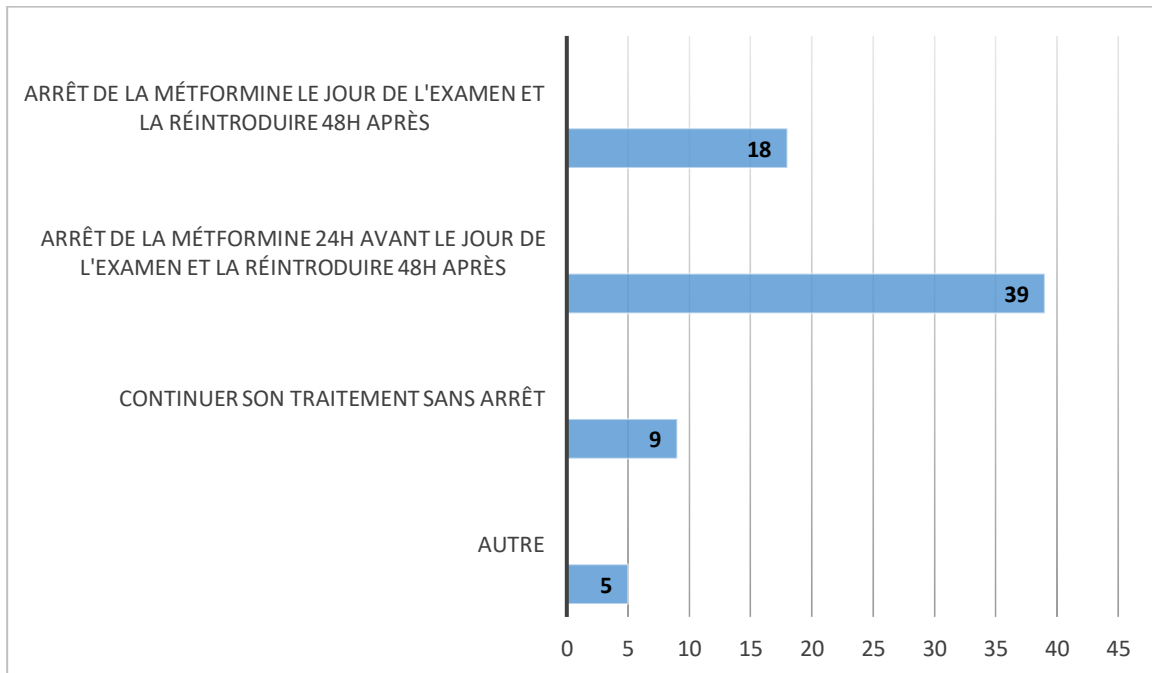


Figure 24 : Les conseils accompagnés à la délivrance des PDCI

60% des 85 pharmaciens ayant répondu au questionnaire conseillent leurs patients d'arrêter au préalable les médicaments néphrotoxiques non indispensables 69.4% conseillent les patients par une hydratation correct 16.5% ne donnent pas de conseils et 7.1% ont ajouté d'autres conseils se manifestant essentiellement dans le respect de l'avis médical, et une réponse à propos de la prise du N-acétyl-cystéine et de vitamine C. (les conseils ajoutés sont détaillés en ANNEXE 8)

**14-Quel est la conduite à tenir devant un patient prenant la metformine à qui on administrera des PDCI ?**

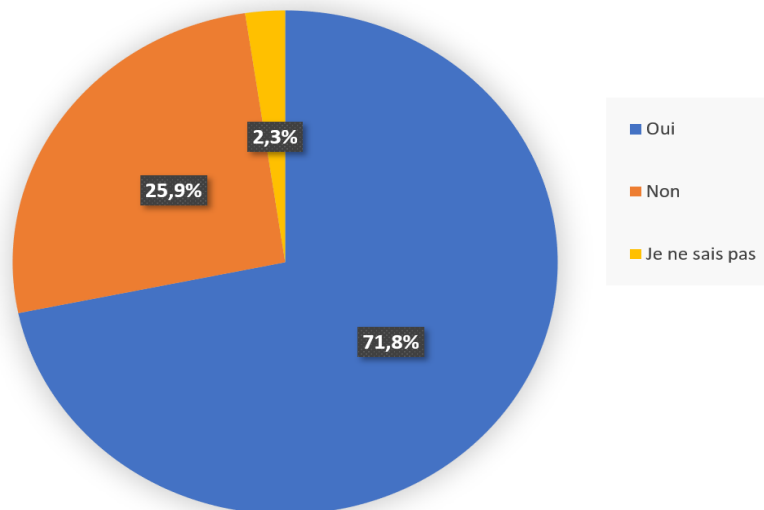


*Figure 25 : Conduite à tenir devant un patient prenant la metformine à qui on administrera des PDCI*

73 pharmaciens ont répondu à cette question 53.4% d'entre eux affirment que la metformine doit être arrêtée 24H avant le jour de l'examen et réintroduite 48h après, 24.7% trouvent que la metformine doit être arrêtée le jour de l'examen et réintroduite 48H après tandis que 12.3% pensent que la metformine peut être prise sans arrêt. Les autres réponses ajoutées consistaient en le respect des consignes du médecin (voir ANNEXE 9)

**Concernant les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**

**15-Parlez-vous de la néphrotoxicité induite par les AINS aux patients ?**

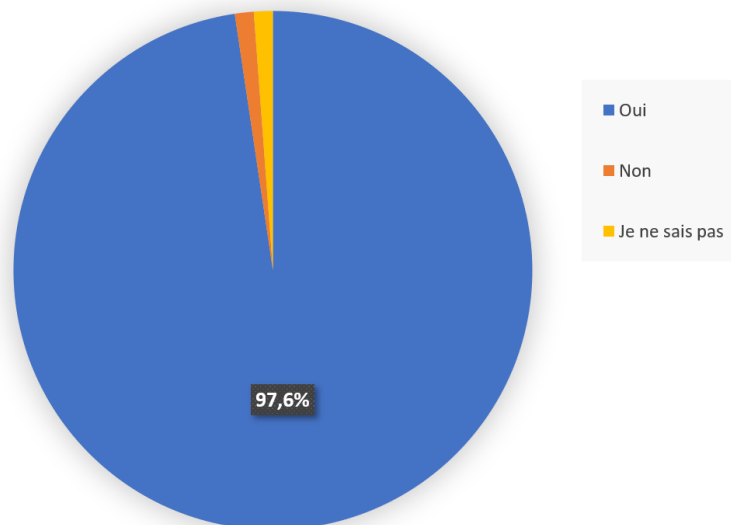


*Figure 26 : Prévalence des pharmaciens qui parlent aux patients de la néphrotoxicité des AINS*

Sur 85 pharmaciens 61 parlent aux patients de la néphrotoxicité médicamenteuse induite par les AINS, en revanche 22 pharmaciens n'en parlent pas.

**16-la prescription des AINS doit être :**

**16-1- limitée dans le temps ?**

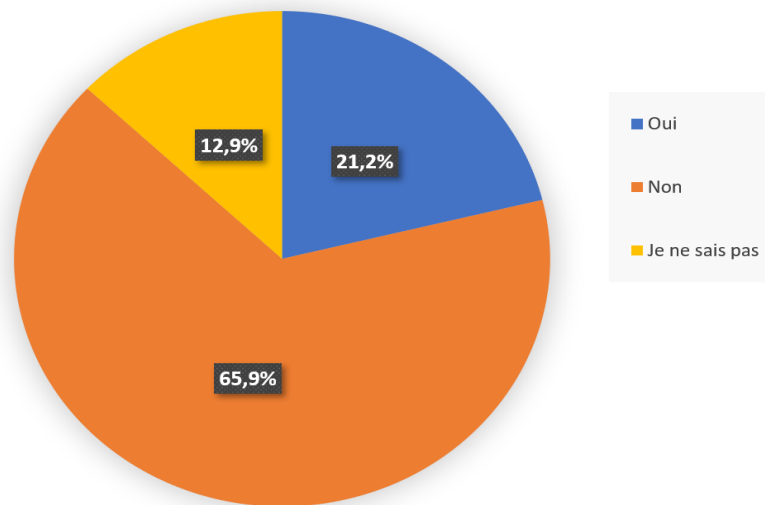


*Figure 27 : Prévalence des pharmaciens qui trouvent que la prescription des AINS doit être limitée ou non dans le temps*

Parmi les 85 pharmaciens ayant répondu 83 pharmaciens affirment que la prescription des AINS doit être limitée dans le temps, un pharmacien pense qu'elle n'est pas censée l'être.

## 16-2- Permisesi patient ayant une IRC ?

---



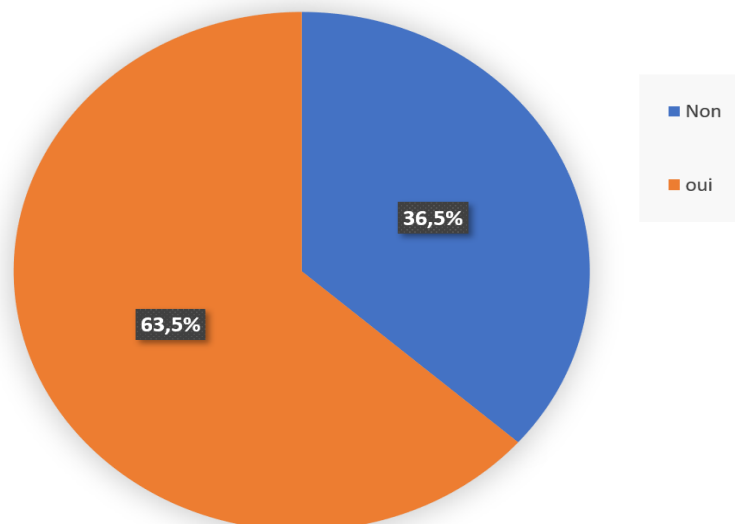
*Figure 28 : Prévalence des pharmaciens qui trouvent que la prescription des AINS*

Parmi les 85 pharmaciens ayant répondu 18 pharmaciens trouvent que la prescription des AINS est permise lors d'une IRC, 56 pharmaciens affirment qu'elle n'est pas permise et 11 pharmaciens ne savent pas.

## 17-La prescription d'un AINS avec un autre médicament vous interpellerait-elle ?

### 17-1- Un diurétique ?

---



*Figure 29 : Prévalence des pharmaciens qui sont interpellés ou non par l'association AINS-diurétique*

Sur les 85 pharmaciens ayant répondu à notre questionnaire 54 d'entre eux sont interpellés par l'association d'un AINS à un diurétique et 31 pharmaciens ne le sont pas.

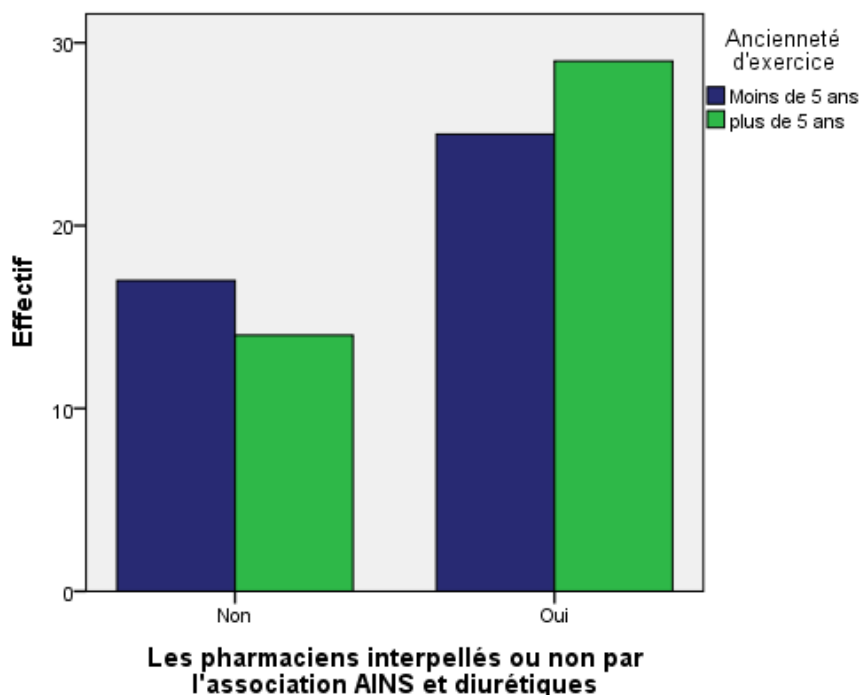


Figure 30 : Prévalence des pharmaciens interpellés ou non par l'association AINS-diurétiques en rapport avec leur ancienneté d'exercice

## 17-2- Lithium ?

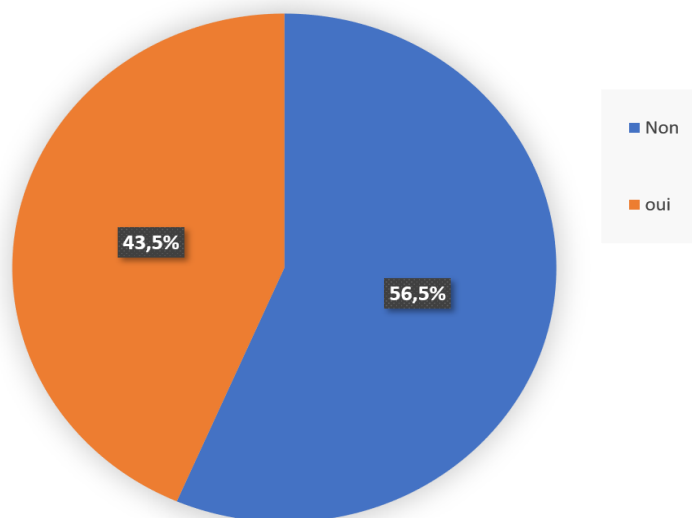


Figure 31 : Prévalence des pharmaciens qui sont interpellés ou non par l'association AINS-lithium

Sur les 85 pharmaciens ayant répondu à notre questionnaire 37 d'entre eux sont interpellés par l'association d'un AINS à un diurétique et 48 pharmaciens ne le sont pas.

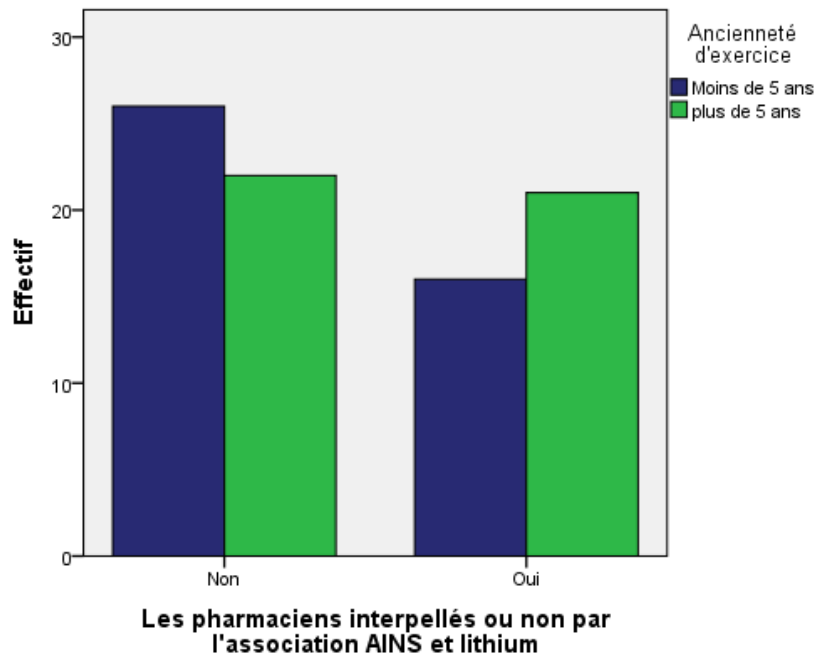


Figure 32 : Prévalence des pharmaciens interpellés ou non par l'association AINS-lithium en rapport avec leur ancienneté d'exercice

**18-Mettez-vous en garde les patients contre l'utilisation concomitante de diurétiques + IEC +/- ARA II et AINS ?**

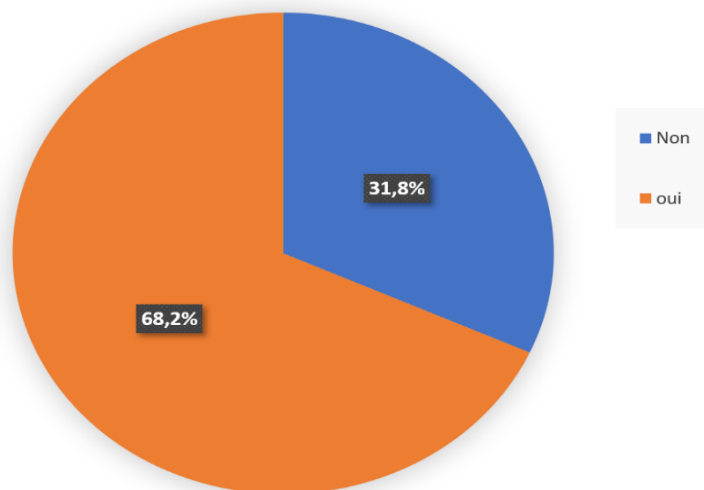


Figure 33 : Prévalence des pharmaciens qui mettent en garde contre l'utilisation concomitante de diurétiques + IEC +/- ARA II et AINS

Parmi les 85 pharmaciens ayant répondu au questionnaire, 58 pharmaciens mettent en garde leurs patients contre l'utilisation concomitante des diurétiques + IEC +/- ARA II et AINS en revanche 27 pharmaciens n'en préviennent pas leurs patients

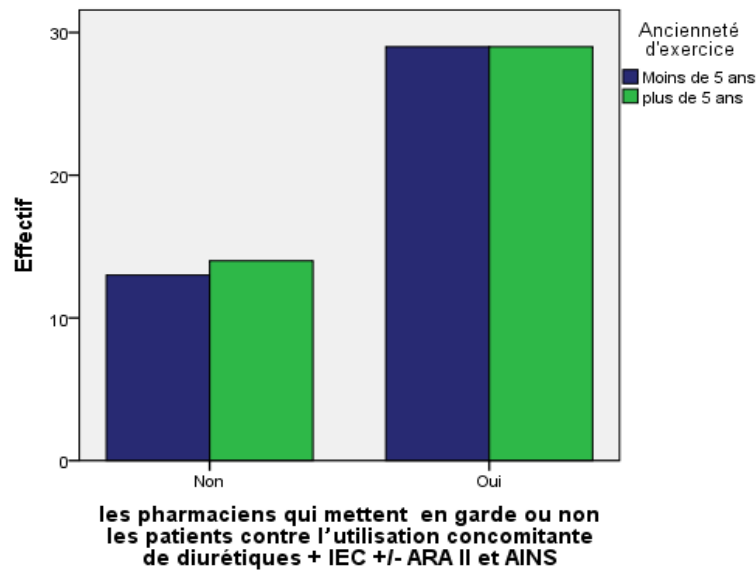


Figure 34 : Prévalence des pharmaciens interpellés ou non par l'association AINS+IEC/ARAII en rapport avec leur ancienneté d'exercice

### Concernant la prescription des aminosides

19-Verifiez vous la possibilité d'une alternative moins néphrotoxique ?

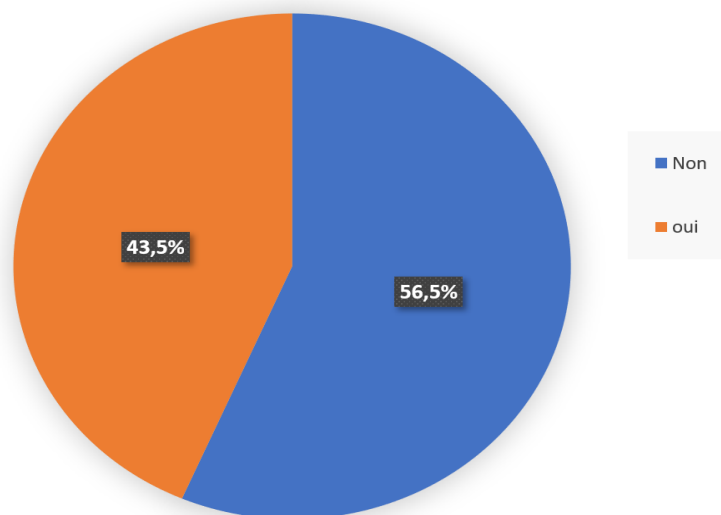


Figure 35 : Prévalence des pharmaciens qui vérifient la possibilité d'une alternative moins néphrotoxique que les aminosides

Parmi les 85 pharmaciens ayant répondu, 37 pharmaciens vérifient la possibilité d'une alternative moins néphrotoxique que les aminosides, en revanche 48 pharmaciens ne le font pas.

## 20-Verifiez vous si la posologie est adaptée à la fonction rénale ?

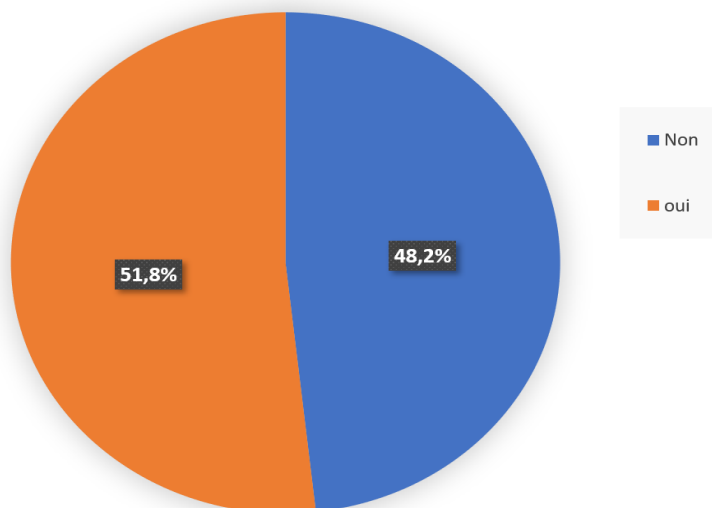


Figure 36 : Prévalence des pharmaciens qui vérifient si la posologie est adaptée à la fonction rénale

Parmi les 85 pharmaciens ayant répondu, 44 pharmaciens vérifient si la posologie est adaptée à la fonction rénale, en revanche 41 pharmaciens ne le font pas.

## 21-Que manque-t-il au pharmacien d'officine pour s'impliquer davantage dans la prévention de la néphrotoxicité médicamenteuse-?

55 pharmaciens ont répondu à cette question. Leurs réponses reposaient essentiellement sur : un cadre légal leur permettant le droit de substitution d'un médicament par une alternative non néphrotoxique ; une formation continue, une bonne coopération avec le médecin, l'interdiction de vente de certains produits sans prescription médicale et la mise à disposition de l'historique du patient afin de faciliter la tâche lors de la dispensation (les réponses sont détaillées en ANNEXE 10).

## 22- Selon vous comment pourrions -nous améliorer le rôle du pharmacien d'officine dans la prévention de la néphrotoxicité médicamenteuse ?

51 pharmaciens ont choisi de répondre à cette question ; la majorité d'eux affirment que le rôle du pharmacien d'officine dans la prévention de la néphrotoxicité médicamenteuse pourrait être améliorée par la présence effective du pharmacien dans son officine, combinée à une formation continue ainsi qu'un bon interrogatoire avec le patient (les réponses sont détaillées en ANNEXE 11).

## 4 DISCUSSION

Le pharmacien d'officine est l'un des professionnels de santé le plus régulièrement en contact des patients, il peut ainsi identifier certaines situations à risque de néphrotoxicité et les prévenir. Certes le taux de participation des pharmaciens à l'enquête a été relativement faible mais ça nous a permis quand même de mettre en évidence son rôle dans la prévention de la néphrotoxicité médicamenteuse et d'avoir un aperçu général sur la pratique actuelle.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les aminosides et les produits de contraste iodés ont représenté une part importante des médicaments néphrotoxiques délivrés à l'officine selon la réponse de la majorité des pharmaciens interrogés. Ces classes ont été de même les plus citées dans la littérature comme possédant des effets toxiques rénaux. Cependant un nombre non négligeable de pharmaciens a cité les bêtabloquants et les antifongiques azolés comme étant des médicaments néphrotoxiques ce qui ne l'est pas selon les données de littérature.

Plusieurs facteurs peuvent aggraver cette néphrotoxicité médicamenteuse, tels que des pathologies préexistantes ainsi que les interactions médicamenteuses potentiellement néphrotoxiques pour lesquels les pharmaciens d'officine doivent être plus vigilants. Dans ce cadre on a remarqué qu'une large majorité des pharmaciens ayant répondu demande toujours ou souvent à leurs patients s'ils souffrent d'une maladie (IR, diabète, HTA) et s'ils prennent d'autres médicaments avant la délivrance d'un médicament susceptible d'être néphrotoxique.

L'automédication est connue pour être une source non négligeable de la iatrogénie surtout chez les patients insuffisants rénaux chronique donc à risque de néphrotoxicité. Ainsi, et comme les résultats l'ont montré, les AINS, néphrotoxiques, ont fait l'objet des médicaments les plus demandés en automédication.

De plus, la majorité des pharmaciens donne les conseils nécessaires aux patients lors de la dispensation des médicaments qui se manifestent essentiellement dans l'hydratation, la restriction de la durée de traitement si possible ainsi que la mise en garde contre les associations médicamenteuses néphrotoxiques.

Les résultats de notre enquête ont montré qu'une grande majorité des pharmaciens (78,8%) n'a jamais proposé une adaptation posologique, ces résultats semblent proches à ceux d'une étude française (71) ou 100 pharmaciens d'officine ont été interrogés dont 75 % sont peu ou pas confiants concernant la réalisation d'adaptation posologique en fonction du stade de la

maladie rénale chronique (71) ; pour les 21.2 % des pharmaciens de notre enquête l'ayant fait c'était généralement pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antibiotiques (gentamicine, ciprofloxacine) une des adaptations était dans le cadre d'une association néphrotoxique avec accord du médecin. En effet, la coordination médecin-pharmacien est nécessaire afin que le patient soit bien prévenu du risque néphrotoxique de certains médicaments.

En ce qui concerne la dispensation des produits de contraste iodés, les pharmaciens ont globalement des connaissances acquises sur ces médicaments et leur risque de néphrotoxicité. La plupart d'entre eux connaît les facteurs de risques cités dans la littérature ; parmi ces facteurs de risque figurent essentiellement une insuffisance rénale préexistante, en particulier chez le patient diabétique, ces deux facteurs de risque se potentialisent (72). L'utilisation de médicaments néphrotoxiques, avant, pendant et/ou après un examen radiologique avec PDCI, tels certains antibiotiques (aminosides) et surtout les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les états de déshydratation, quelle qu'en soit la cause, sont aussi un facteur de risque fondamental, de même que l'âge des patients (> 70 ans), car les sujets âgés ont souvent un taux de filtration glomérulaire diminué par rapport à l'adulte plus jeune, et ils sont fréquemment déshydratés (72).

Les produits de contraste iodés comportent des atomes d'iode qui sont radio-opaques, fixés sur un squelette carboné hydrosoluble. Les produits de contraste iodés sont classés en fonction de leur osmolalité qui représente le nombre de molécules dissoutes dans un volume donné (73). Les produits de contraste hyperosmolaires ont une osmolalité d'environ 2000 mosmol/kg (73). Les PDCI dits à faible osmolalité (terme relatif ambigu) ont une osmolalité légèrement réduite à 600 à 800 mosmol/kg mais encore largement au-dessus de l'osmolalité plasmatique normale. Les PDCI iso-osmolaires ont une osmolalité proche de celle du plasma environ 290–300 mosmol/kg (73).

Globalement, le risque d'insuffisance rénale aiguë post-PDCI est proportionnel à l'osmolalité des produits de contraste utilisés (73). Il paraît que presque un tiers des pharmaciens ayant répondu au questionnaire est au courant que les produits iso-osmolaires sont à privilégier (73). La plupart des études, mais pas toutes, ainsi que la plupart des méta-analyses indiquent que le risque d'IRA post-PDCI est moindre avec les PCI iso-osmolaires (iodixanol)(73).

Un pharmacien a ajouté la prise du N-acetyl cystéine et la vitamine C comme moyens de prévention de la néphrotoxicité médicamenteuse ; ces thérapeutiques sont controversées mais il n'y a toujours pas d'argument scientifique solide soutenant l'efficacité de ces produits pour prévenir la néphrotoxicité des produits de contraste iodés (57).

L'association metformine – PDCI est une contre-indication qui expose au risque d'acidose lactique liée aux concentrations élevées de metformine en rapport avec l'insuffisance rénale fonctionnelle induite par l'examen radiologique (74). Dans ce cadre, concernant les patients sous metformine, la majorité des pharmaciens a suggéré que la metformine doit être arrêtée 24h avant l'examen et réintroduite 48h après ; tandis que les données actuelles de la littérature ne suggèrent plus d'arrêter la metformine 24h avant l'examen mais plutôt elle doit être suspendue le jour de l'examen radiologique pour n'être repris que 48h jours après au minimum (74,75).

Un contrôle de créatininémie est recommandé 24 et 48 heures après l'examen. Plus tard également, si les valeurs ne sont pas revenues à celles de départ après 48 heures, la réintroduction de la metformine est réalisée alors une fois la créatinine revenue à sa valeur initiale, si le contexte clinique n'incite pas à l'interrompre définitivement (76).

En ce qui concerne la dispensation des AINS les pharmaciens d'officine sont généralement au courant de la néphrotoxicité de cette classe pharmacologique et dont l'utilisation doit être limitée dans le temps (77).

Tous les anti-inflammatoires exposent au risque de détérioration de la fonction rénale chez tout insuffisant rénal, même dès le stade 3 (voir tableau III), surtout si ce patient est protéinurique, s'il suit un régime peu salé, s'il est traité par des diurétiques (78).

La majorité des pharmaciens (63,5 %) est interpellée par l'association AINS-diurétique quoiqu'un nombre non négligeable des pharmaciens ne l'est pas, en effet cette association est une précaution d'emploi qui expose à une insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque (âgé, déshydraté, sous diurétiques, avec une fonction rénale altérée), par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales (74). Ces effets sont généralement réversibles. Afin d'en prévenir il est recommandé d'hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l'association (74).

La plupart des pharmaciens ne sont pas interpellés par l'association AINS-Lithium tandis que c'est une association déconseillée qui se caractérise par une augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques par diminution de l'excrétion rénale du lithium (74). Si l'association ne peut être évitée, il est recommandé de surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'anti-inflammatoire non stéroïdien (74).

La majorité des pharmaciens met en garde les patients contre l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens + les antagonistes de récepteur de l'angiotensine II / inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; cette association expose au risque d'une insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque (sujet âgé, déshydratation, traitement associé avec diurétiques, altération de la fonction rénale), par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales (74).

En outre, concernant les aminosides et comme les résultats l'ont montré, peu nombreux sont les pharmaciens qui vérifient la possibilité d'une autre alternative moins néphrotoxiques que les aminosides ; ceux-ci sont des antibiotiques connus par leur effet néphrotoxique et qui doivent être réservés aux situations critiques et utilisés avec les plus grandes précautions surtout en cas d'insuffisance rénale. Le traitement doit être le plus court possible ainsi que la dose doit être adaptée. 51.8 % des pharmaciens vérifient si la posologie est adaptée à la fonction rénale et comme nous avons remarqué auparavant 2 pharmaciens ont déjà fait deux adaptations posologiques pour la gentamicine l'une d'elles était par diminution de la durée de traitement pour une association potentialisant le risque néphrotoxique (aminoside+ céphalosporine).

Globalement, nous pouvons déduire que la majorité des pharmaciens est au courant de la plupart des données de la littérature à propos de la néphrotoxicité de certains médicaments et de certaines associations, tout en donnant les conseils nécessaires aux patients. En revanche il a été signalé que certains pharmaciens ne sont pas au courant de certaines données ainsi qu'ils ne mettent pas suffisamment leurs patients en garde contre cet effet iatrogène qui peut induire des morbidités. En effet, ce rôle de prévention pourrait être amélioré, comme c'était proposé par la majorité des pharmaciens ayant répondu, par des formations continues à ce propos et par une meilleure coordination entre médecin et pharmacien, une amélioration des outils

d'aides d'informations dont ils disposent ainsi qu'un cadre légal permettant aux officinaux d'être impliqué davantage dans la prévention de la néphrotoxicité médicamenteuse ; ceci est le cas par exemple au Canada (79) ou une loi québécoise donne l'autorisation aux pharmaciens d'officines (79) d' « ajuster l'ordonnance d'un médecin en modifiant la forme, la dose, la quantité ou la posologie d'un médicament prescrit » (80).

---

# *CONCLUSION*

---

Plusieurs médicaments néphrotoxiques sont soit prescrits soit disponibles en vente libre dans des officines. En effet, La néphrotoxicité médicamenteuse demeure un problème assez fréquent pouvant affecter tous les segments du rein par différents mécanismes.

Cette néphrotoxicité a des répercussions néfastes sur l'homme se manifestant par des atteintes rénales aiguës dont certaines peuvent se chroniciser augmentant ainsi le nombre de patients IRC. Enfin, une atteinte rénale iatrogène survenant si IRC préexistante peut favoriser l'évolution de cette IRC en IRC terminale.

Il est donc indispensable de prévenir la néphrotoxicité médicamenteuse par plusieurs mesures ; Savoir reconnaître le potentiel néphrotoxique de ces substances est une étape nécessaire dans la prévention de la toxicité rénale iatrogène. De même, les facteurs de risque individuels de chaque patient doivent être identifiés avant l'instauration d'un traitement néphrotoxique.

Ainsi, il est indispensable d'effectuer un suivi de la fonction rénale, en estimant le débit de filtration glomérulaire, il est aussi nécessaire d'effectuer une adaptation posologique du traitement au niveau de la fonction rénale.

Des mesures préventives telles que l'hydratation doivent être mises en œuvre. Les autres traitements néphrotoxiques doivent être évités si possible.

En outre le pharmacien d'officine est un acteur primordial impliqué dans la prévention de la toxicité rénale des médicaments. Dans ce cadre l'enquête que nous avons réalisée nous a montré le rôle que joue le pharmacien d'officine dans cette prévention de par ses connaissances. Ce dernier devrait être prudent lors de la délivrance de ces médicaments néphrotoxiques à ses patients surtout ceux à risque et prendre soin de les informer et les mettre en garde contre cette néphrotoxicité.

---

# *ANNEXES*

---

## Annexe 1 : Questionnaire diffusé aux pharmaciens d'officine

### Rôle du pharmacien d'officine dans la prévention de la néphrotoxicité médicamenteuse

Dans le cadre de la préparation de ma thèse de doctorat en pharmacie relative au sujet « la néphrotoxicité médicamenteuse et rôle du pharmacien dans sa prise en charge » à la Faculté de médecine et de Pharmacie de Rabat.

Nous vous demandons de bien vouloir répondre à ce questionnaire strictement anonyme.

Merci d'avance pour votre participation.

---

\*Obligatoire

1- Situation géographique de la pharmacie : \*

*Une seule réponse possible.*

- Pharmacie de centre ville
- Pharmacie de quartier
- Pharmacie périphérique

2-Ville d'exercice : \*

---

3-Ancienneté d'exercice : \*

*Une seule réponse possible.*

- Moins de 5 ans
- Entre 6 et 10 ans
- plus de 11 ans

4-Parmi les classes pharmacologiques suivantes lesquelles délivrées à l'officine, \*  
selon vous, font l'objet de néphrotoxicité ?

*Plusieurs réponses possibles.*

- Bêtalactamines
- Aminoglycosides
- Fluoroquinolones
- Antifongiques azolés
- Produits de contraste iodés
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- Biguanides
- Diurétiques
- bêtabloquants
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
- Autre : \_\_\_\_\_

5-Avant la délivrance d'un médicament susceptible d'être néphrotoxique  
demandez-vous au patient :

5-1- S'il souffre d'une maladie (IR, HTA, diabète) ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Toujours
- Souvent
- Jamais

5-2- S'il prend d'autres médicaments ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Toujours
- Souvent
- Jamais

6-Les patients avec des maladies rénales chroniques prennent -ils de l'automédication ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui  
 Non  
 Je ne sais pas

Si oui précisez :

\_\_\_\_\_

7-Quel(s) conseil(s) généralement donnez-vous lors de la dispensation d'un médicament néphrotoxique ? \*

*Plusieurs réponses possibles.*

- Prévenir la déshydratation  
 Le traitement doit être le plus court possible  
 Surveiller régulièrement la fonction rénale  
 Eviter les associations néphrotoxiques  
 Aucun conseil  
 Autre : \_\_\_\_\_

8-Quels sont vos références en matière d'aide aux conseils pharmaceutiques ?

*Plusieurs réponses possibles.*

- Vidal  
 Dorosz  
 HAS  
 Autre : \_\_\_\_\_

9-Vous est-il déjà arrivé de proposer une adaptation posologique pour un médicament néphrotoxique ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui  
 Non  
 Je ne sais pas

Si oui pour quel(s) médicament(s) ?

\_\_\_\_\_

Pour quelle pathologie ?

\_\_\_\_\_

#### Cas des produits de contraste iodés (PDCI)

10-Quels sujets sont plus confrontés à la néphrotoxicité par produits de contraste iodés ? \*

*Plusieurs réponses possibles.*

- Sujets âgés  
 Patients diabétiques  
 Insuffisants rénaux  
 Autre : \_\_\_\_\_

11-Le patient a une évaluation de sa fonction rénale avant l'injection de (PDCI) \*  
?

*Une seule réponse possible.*

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

12-Concernant l'insuffisance rénale aiguë secondaire aux produits de contraste iodés lesquelles de ces propositions vous semblent vraies :

*Plusieurs réponses possibles.*

- Elle est favorisée par une déshydratation préexistante
- Elle est plus fréquente en cas de prise de biguanide
- Elle peut être prévenue par l'utilisation des produits de contraste iodés iso-osmolaires

13-Quels conseils accompagnez-vous à la dispensation des produits de contraste iodés ? \*

*Plusieurs réponses possibles.*

- Arrêter au préalable les médicaments néphrotoxiques non indispensables
- Assurer une hydratation correcte 24h avant et 24h après l'examen
- Aucun conseil
- Autre : \_\_\_\_\_

14-Quel est la conduite à tenir devant un patient prenant la metformine à qui on administrera des PDCI ?

*Une seule réponse possible.*

- Arrêt de la metformine le jour de l'examen et la réintroduire 48h après
- Arrêt de la metformine 24h avant le jour de l'examen et réintroduire 48h après
- Continuer son traitement sans arrêt
- Autre : \_\_\_\_\_

Concernant les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

15-Parlez-vous de la néphrotoxicité induite par AINS aux patients ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

16-la prescription des AINS doit être :

16-1- limitée dans le temps ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

16-2- Permise si patient ayant une IRC ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

17-La prescription d'un AINS avec un autre médicament vous interpellera-t-elle ?

17-1- Un diurétique? \*

*Une seule réponse possible.*

Oui

Non

17-2- Lithium ? \*

*Une seule réponse possible.*

Oui

Non

18-Mettez-vous en garde les patients contre l'utilisation concomitante de diurétiques + IEC +/- ARA II et AINS ? \*

*Une seule réponse possible.*

Oui

Non

#### Concernant la prescription des aminosides

19-Verifiez vous la possibilité d'une alternative moins néphrotoxique ? \*

*Une seule réponse possible.*

Oui

Non

Je ne sais pas

20-Verifiez vous si la posologie est adaptée à la fonction rénale ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

**Propositions d'amélioration**

21-Que manque-t-il au pharmacien d'officine pour s'impliquer davantage dans la prévention de la néphrotoxicité médicamenteuse (cadre légal, outil...) ?

---

22-Selon vous comment pourrions -nous améliorer le rôle du pharmacien d'officine dans la prévention de la néphrotoxicité médicamenteuse ?

---

**MERCI POUR VOTRE PARTICIPATION**

---

Google Forms

Annexe 2 : Les autres réponses ajoutées à propos des classes pharmacologiques néphrotoxiques délivrées à l'officine

- Paracétamol
- Glycoprotéines Je me base sur les produits les plus commercialisés
- MTX, allopurinol, inhibiteur calcineurine, antiviraux...
- Paracétamol
- ARA2
- Aminoglycosides et glycopeptides

Annexe 3 : les médicaments pris lors de l'automédication

- AINS
- AINS
- Paracétamol
- Paracétamol
- Ains
- Ains
- Antalgiques, pommades, sirop
- Otc
- AINS. Antibiotiques
- Antalgiques, IPP
- Des antalgiques ou antiallergiques
- Ça dépend de l'individu
- Les AINS
- Du paracétamol, de l'aspirine, des corticoïdes, des anti-inflammatoires
- Antipyrétiques et multi-vitamines
- Patients à faible pouvoir d'achat
- AINS.
- Non dans le sens où personnellement je ne conseille pas pour les malades avec IR
- Antalgiques...
- Antalgique, AINS, antibiotiques
- En cas de céphalées
- Paracétamol, anti inflammatoire, anti diarrhéiques, médicaments contre le rhume, anti histaminiques, ipp
- Paracétamol, AINS, Antibiotiques
- Anti-inflammatoires

Annexe 4 : Les autres réponses ajoutées concernant les conseils généralement donnés lors de la dispensation d'un médicament néphrotoxique

- Voir le néphrologue

- Y a-t-il d'autres alternatives que le médicament néphrotoxique prescrit si le patient est IR
- Prendre conseil de votre médecin et pharmacien
- De se référer toujours au médecin traitant
- Se conformer aux prescriptions du médecin
- Suivi avec médecin traitant

#### Annexe 5 : Les autres sources ajoutées par les pharmaciens ayant répondu

- Le crat
- ANSM, DMP
- Revues scientifiques
- Google et des applications médicaments
- Applications spécialisées.
- Sites internet conforme de la santé
- Livres pédagogiques
- RCP
- Pharmacie.ma
- GMM
- Parcours académique
- 360 medics
- Bibliographie spécialisées
- Internet
- RCP
- Ans, doctissimo
- Résumé des caractéristiques du produit
- Google
- Internet
- Programme de gestion
- RCP
- Posos

#### Annexe 6 : Les médicaments pour lesquels les pharmaciens ont fait une adaptation

- Ciprofloxacine
- L'inhibiteur de la COX-1
- Paracétamol
- Diclofénac, ibuprofène
- Céfixime
- Gentamicine
- Diurétique chez un malade hyperuricémique
- Automédication aux aînés
- Aînés
- Tous

- Gentamicine en association avec ceftriaxone après accord du médecin prescripteur traitement de 3 jours au lieu de 6 jours
- MTX

Annexe 7 : Les pathologies lors desquelles les pharmaciens ont proposé une adaptation posologique

- HTA
- Pathologie infectieuse
- Antiinflammatoire non stéroïdien
- Rhumatisme chronique
- Goûte
- Prostatite
- Maladies inflammatoires
- Polyarthrite rhumatoïde
- Arthrose
- Information chronique
- Pna
- Infections..rhumato ... grippe
- Infection urinaire
- Bronchite

Annexe 8 : Les autres conseils accompagnés à la dispensation des produits de contraste iodés

- Prise d'acétyl cystéine et de vitamine c
- Toujours respecter l'avis médical
- Consulter un néphrologue
- On ne dispense pas ces produits
- Consulter le néphrologue

Annexe 9 : Les autres réponses concernant la conduite à tenir devant un patient prenant la metformine à qui on administrera des PDCI

- Suivre le conseil du médecin traitant
- Je ne sais pas
- Aucune idée
- Renvoi vers le médecin pour décision
- Voir avec le médecin traitant

Annexe 10 : Ce qui manque au pharmacien d'officine pour s'impliquer davantage dans la prévention de la néphrotoxicité médicamenteuse

- Cadre légal
- Un cadre légal
- Une formation continue est la clé pour être toujours à niveau
- Formation continue sur le sujet

- Formation continue
- Cadre légale par rapport aux médecins
- Cadre légal changement des mentalités plus de coopération médecin pharmacien
- Carte du patient et contact facile avec le médecin traitant
- Outil
- La confiance des patients
- Cadre légal et droit de substitution pour avoir la possibilité de changer un médicament connu par sa néphrotoxicité
- Droit de substitution
- Droit de substitution/ logiciel de vente rappelant les interactions médicamenteuses
- Cadre légal
- Bonne communication avec le médecin
- Présence
- Des séminaires éducatifs
- Mise à jour de ses connaissances scientifiques. Formation continue
- Formation continue
- Droit de substituer
- Cadre légal de l'exercice et l'implication des médecins avec le pharmacien
- Cadre légale
- Canaux de communication avec les médecins, formation continue
- Cadre légale droit de substitution par un autre médicament moins néphrotoxique
- Formation continue participer à la recherche et le cadre légale bien sur
- Son implication réelle dans la délivrance et la réactualisation de ses connaissances
- Des formations, tables rondes, sensibilisation aux patients soit par le médecin ou le pharmacien.
- Avoir le droit d'adapter les posologies, et de proposer l'alternative moins néphrotoxique
- Problème de communication avec le prescripteur, manque de formation continue
- La possibilité de demander des analyses manquante et/ou complémentaire. La possibilité d'accéder aux antécédents du patient
- Avoir un dossier patient va faciliter la tâche lors de la dispensation
- Manque de Sources d'information concernant la prise en charge thérapeutique spécifique à chaque particularité d'un état pathologique
- Auto-formation
- Les patients avec un dossier médical
- Des formations dans ce cadre
- La confiance des autorités et une plus grande implication dans la chaîne de santé
- La consultation de documentation
- Cadre légal, textes de loi
- L'interdiction de vente de certains produits sans prescription médicale
- Se conformer à son rôle et coordonner avec le médecin

- Un espace approprié et l'accès au dossier médical du patient (historique et analyses biologiques)
- La formation continue
- La rémunération sur l'acte pharmaceutique
- Droit de substitution
- Des informations précises sur les patients et une forme juridique précise qui donne au pharmacien le pouvoir d'adapter les posologies chez les patients avec une IRC
- Le dossier médical partagé, ou l'historique médicamenteux du patient au sein de la pharmacie d'officine pour pouvoir impliquer le patient dans cette prévention
- Anamnèse
- Des logiciels automatisés dans les IM
- Les outils et le cadre légal
- Cadre légal : car le pharmacien a un rôle limité
- Droit de substitution thérapeutique.
- Le cadre légal, avoir les informations nécessaires sur le passé médical des patients
- On doit demander aux patients de faire toujours le bilan rénal
- Documentation - autorisation d'intervention - peut être donner le droit au pharmacien de déterminer les posologies

Annexe 11 : Propositions pour l'amélioration du rôle du pharmacien d'officine dans la prévention de la néphrotoxicité médicamenteuse

- La formation continue
- Un cadre légal pour que le pharmacien peut jouer ce rôle.
- Tjrs le même conseil qu'en haut
- Le former davantage
- La présence effective du pharmacien dans son officine
- Suivi et conseil sinon on est limités légalement
- Évolution de la législation et plus de coopération médecin pharmacien
- Couverture médicale des citoyens et prise en charge collective entre médecin et pharmacien
- Conseil
- Des formations continues dans ce sujet
- Avec des formations continues
- Relation de confiance avec les patients
- Travail en collaboration avec le médecin prescripteur
- Soi même
- Dans l'ordonnance marquer que patient est insuffisant rénale pour bien lui expliquer
- Impliquer le pharmacien ou avoir son avis avant prescriptions
- Présence dans son officine
- Formation périodique
- Le pharmacien étant le plus proche du patient il connaît bien ses antécédents son traitement ses comportements a risques, il est le plus doué a interpellé quoi que ce soit

comme interactions médicamenteuses ou comme mauvaise habitude chez le patient donc son rôle de prévention des complications néphrotoxicité

- Etablir une fiche client pour une meilleure observance et bon suivi
- Formations continues / collaboration pharmacien -médecin /
- Change d'information entre le pharmacien et le médecin
- Droit de substituer
- Il faut valoriser le rôle des pharmaciens par la formation continue et le soutien du ministère de la santé qui a tendance à ignorer le rôle du pharmacien dans le système de santé
- Autoformation
- Plus de formation continue avec des spécialistes
- Information et formation continue
- Par exemple, introduire le Vidal dans nos logiciels de gestion
- Les patients n'écoutent pas toujours nos recommandations
- Communication médecin pharmacien, communication pharmacien-patient
- Droit de substitution
- Initiation d'une carte vitale pour chaque patient contenant les traitements en cours et les antécédents médicamenteux. La demande d'analyse
- Formation régulière sur la prise en charge des patients considérés comme terrains particuliers suites aux pathologies qu'ils présentent
- Valoriser le rôle du pharmacien en tant que professionnel de santé le plus proche du citoyen marocain et c'est le mieux placé pour conseiller les gens des risques de l'automédication
- Plus de formation pour le pharmacien et l'aide pharmacien
- Lui imposer la présence dans son officine
- Par plus de formation et en l'impliquant dans le suivi et la sensibilisation
- Aider le pharmacien à l'acquisition des programmes de gestion avec interactions médicamenteuses
- Contrôler la présence des pharmaciens dans leurs officines
- Conseil à propos de l'observance et l'automédication
- Être attentif à la dispensation, le suivi des patients et l'écoute
- Par la présence du pharmacien dans l'officine, et la formation des aides pharmaciens
- Avoir un dossier médical du patient avec des tests de fonction rénale quotidienne
- La formation continue, pour pouvoir fournir aux patients un conseil pharmaceutique de qualité, et un travail selon une approche multidisciplinaire (entre le pharmacien, médecin,), qui facilite la prise en charge du patient atteint d'une IEC.
- Amélioration de l'anamnèse et conseil
- Des automates et des logiciels de médicament et produit de santé
- Formation continue et cadre légal
- Formation continue obligatoire
- Faire un très bon interrogatoire avec les patients
- Documentation

---

# *Résumé*

---

## RESUME

**Titre** : La néphrotoxicité médicamenteuse et le rôle du pharmacien d'officine : Enquête auprès des officinaux

**Auteur** : BENADDOU Asmae

**Directeur de thèse** : Professeur BOUSLIMAN Yassir

**Mots clés** : Néphrotoxicité ; Insuffisance rénale ; Médicaments ; Enquête ; Officine

**Introduction** : La néphrotoxicité médicamenteuse demeure une situation fréquente dont la prévention devrait être l'une des préoccupations majeures du pharmacien d'officine. L'objectif de cette étude est de faire une évaluation de la pratique actuelle officinale à ce propos.

**Matériels et méthodes** : Il s'agit d'une étude descriptive, transversale destinée aux pharmaciens d'officines exerçant au Maroc. Le questionnaire a été dispensé à l'aide de Google forms. Il a été mis en ligne en début septembre 2021 et a été clôturé en début mars 2022.

**Résultats et discussion** : 85 pharmaciens ont répondu à ce questionnaire. Les résultats ont montré que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (89,4%), les aminosides (61.17%) et les produits de contraste iodés (57.6%), ont été selon les pharmaciens les trois classes pharmacologiques les plus incriminées dans cet effet néphrotoxique.

La majorité des pharmaciens interrogés est au courant des données de littérature et des principales mesures préventives contre la néphrotoxicité (hydratation, mise en garde contre les interactions et associations néphrotoxiques, une surveillance régulière de la fonction rénale...), cependant certains pharmaciens ne le sont pas. En effet, ce rôle de prévention pourrait être amélioré par des formations continues à ce propos, par une meilleure coordination entre médecin et pharmacien et par une amélioration des outils d'aides d'informations dont disposent les pharmaciens ainsi qu'un cadre légal permettant aux officinaux d'être impliqués davantage dans ce rôle préventif.

**Conclusion** : le pharmacien d'officine devrait être plus prudent lors de la dispensation de ces médicaments néphrotoxiques à ses patients surtout ceux à risque.

## ABSTRACT

**Title** : Drug nephrotoxicity and the role of the dispensing pharmacist: a survey of pharmacists

**Author** : BENADDOU Asmae

**Thesis director** : Professor BOUSLIMAN Yassir

**Keywords** : Nephrotoxicity ; kidney failure ; Drugs ; Survey ; Pharmacy

**Introduction** : Drug nephrotoxicity remains a frequent situation which prevention should be one of the major concerns of the dispensing pharmacist. The objective of this study is to evaluate current practice in this regard.

**Materials and Methods** : This is a descriptive, cross-sectional study aimed at pharmacists practicing in Morocco. The survey was shared using Google forms. It was put online at the beginning of September 2021 and was closed at the beginning of March 2022.

**Results and discussion** : 85 pharmacists responded to this survey. The results showed that non-steroidal anti-inflammatory drugs (89.4%), aminoglycosides (61.17%) and iodinated contrast products (57.6%) were, according to the pharmacists, the three pharmacological classes most incriminated in this nephrotoxic effect.

The majority of the pharmacists interviewed were aware of the literature data and the main preventive measures against nephrotoxicity (hydration, warning against nephrotoxic interactions and associations, regular monitoring of renal function, etc.). However, some pharmacists are not. Indeed, this preventive role could be improved by continuous training on this subject, by better coordination between physicians and pharmacists and by an improvement of the information tools available to pharmacists as well as a legal framework allowing pharmacists to be more involved in this preventive role.

**Conclusion** : The pharmacist should be more cautious when dispensing these nephrotoxic drugs to his patients, especially those at risk.

## ملخص

**العنوان:** السمية الكلوية للأدوية ودور الصيدلاني: استطلاع حول الممارسة الصيدلانية

**الكاتب:** بنعدو أسماء

**تأطير:** الأستاذ بوسليمان ياسر

**الكلمات الأساسية:** السمية الكلوية؛ قصور كلوي؛ أدوية؛ استطلاع؛ صيدلية

**مقدمة:** تعتبر السمية الكلوية للأدوية حالة شائعة يجب أن تكون الوقاية أحد الاهتمامات الرئيسية للصيدلي المجتمعي. الهدف من هذه الدراسة هو إجراء تقييم لممارسة الصيدلة حالياً في هذا المجال.

**الأدوات والأساليب:** يتعلق الأمر بدراسة وصفية مقطعية للصيدلة الذين يمارسون المهنة في المغرب. قُدم الاستبيان باستخدام نماذج Google. تم إطلاقه في أوائل سبتمبر 2021 وتم إغلاقه في أوائل مارس 2022.

**النتائج والمناقشة:** أجاب 85 من الصيدلة على هذا الاستطلاع. النتائج أظهرت أن الأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهابات (89.4%)، أمينوغليكوسيدات (61.17%) ومواد التباين المعالجة باليود (57.6%)، كانت وفقاً للصيدلة الفئات الصيدلانية الثلاث الأكثر مساهمة في هذا التأثير السام على الكلي. غالبية الصيدلة الذين شملهم الاستطلاع على دراية بالمعلومات والتدابير الوقائية الرئيسية ضد السمية الكلوية (الترطيب، التحذير من التفاعلات والتداخلات السامة للكلي، والرصد المنتظم للوظيفة الكلوية...). ومع ذلك، فإن بعض الصيدلة ليسوا كذلك. والواقع أن دور الوقاية هذا عن طريق مواصلة التدريب في هذا المجال، عن طريق تحسين التنسيق بين الطبيب والصيدلي وتحسين أدوات الدعم المعلومات المتاحة للصيدلة، وكذلك الإطار القانوني الذي المشاركة بقدر أكبر في هذا الدور الوقائي.

**الخاتمة:** يجب أن يكون الصيدلي أكثر حرصاً عند صرف هذه الأدوية السامة للكلي لمرضاه خاصة أولئك المعرضين للخطر.

---

# *REFERENCES*

---

1. Henry N, Sèbe P. Anatomie des reins et de la voie excrétrice supérieure. EMC - Néphrologie. janv 2006;1(1):1-10.
2. Waugh A, Grant A. Ross and Wilson anatomy and physiology in health and illness. 12th edition. Elsevier Masson; 2014. 509 p.
3. Bessagnet F, Desmoulière A. Les reins. Actual Pharm. 1 avr 2020;59(595):57-60.
4. Netter H. F. Atlas d'anatomie humaine. 6<sup>ème</sup> édition. Elsevier Masson; 2015. 550 p.
5. ÉLÉMENTS DE PHYSIOLOGIE RÉNALE - Article complet - - [Manuel de NÉPHROLOGIE 8<sup>e</sup> édition] [Internet]. [cité 28 déc 2020]. Disponible sur: <http://cuen.fr/manuel/spip.php?article1>
6. Lacour B. Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales. Rev Francoph Lab. 1 avr 2013;2013(451):25-37.
7. Gueutin V, Deray G, Isnard-Bagnis C. Physiologie rénale. Bull Cancer (Paris). 1 mars 2012;99(3):237-49.
8. Broodbank D, Christian MT. Renal tubular disorders. Paediatr Child Health. 1 juill 2018;28(7):308-17.
9. Flamant M, Boulanger H, Azar H, Vrtovsni F. Mesure et estimation du débit de filtration glomérulaire : quels outils pour la prise en charge de la maladie rénale chronique ? Presse Médicale. 1 mars 2010; 39(3):303-11.
10. Tsinalis D, Binet I. Appréciation de la fonction rénale : créatininémie, urée et filtration glomérulaire. Forum Méd Suisse – Swiss Med Forum [Internet]. 3 mai 2006 [cité 19 août 2021]; 6(18). Disponible sur: <https://doi.emh.ch/fms.2006.05853>
11. Legris MÈ, Desforges K. Ajustement posologique : pour un choix éclairé de la formule d'estimation de la fonction rénale. Pharmactuel. 31 mars 2017;50(1):34-44.
12. creatinine\_document\_de\_cadrage\_2011-06-23\_11-42-53\_469.pdf [Internet]. [cité 4 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-06/creatinine\\_document\\_de\\_cadrage\\_2011-06-23\\_11-42-53\\_469.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-06/creatinine_document_de_cadrage_2011-06-23_11-42-53_469.pdf)
13. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte [Internet]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/irc\\_chez\\_ladulte\\_2002-\\_recommandations.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/irc_chez_ladulte_2002-_recommandations.pdf)
14. Zimmer-Rapuch S, Amet S, Janus N, Deray G, Launay-Vacher V. Adaptation posologique chez les patients insuffisants rénaux chroniques et évaluation de la fonction rénale : focus sur les patients de cardiologie. Ann Cardiol Angéiologie. 1 févr 2015;64(1):1-8.

15. Masson E. Évaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique [Internet]. EM-Consulte. [cité 28 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/222072/evaluation-de-la-fonction-renale-et-de-la-proteinu>
16. Rappels - Généralités [Internet]. SiteGPR. [cité 8 févr 2021]. Disponible sur: <http://sitegpr.com/fr/rein/en-savoir-plus/rappels-generalites/>
17. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. Clin J Am Soc Nephrol CJASN. nov 2009;4(11):1832-43.
18. Leriverend H, Clere N, Faure S. Insuffisance rénale et néphrotoxicité médicamenteuse. Actual Pharm. 1 juin 2016;55(557):23-30.
19. Pateron D, Raphaël M, Trinh-Duc A. Fiche 65 - Insuffisance rénale aiguë. In: Pateron D, Raphaël M, Trinh-Duc A, éditeurs. Méga-Guide Pratique des Urgences [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2016 [cité 15 janv 2022]. p. 477-83. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294747489000658>
20. Hallouët P. FICHE 170 - Insuffisance rénale aiguë. In: Hallouët P, éditeur. Méga Mémo IFSI (Deuxième Édition) [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2016 [cité 15 janv 2022]. p. 1195-8. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294749247501767>
21. Vilaine E, Daire R. Fiche 52 - Les pathologies du rein. In: Aquino JP, éditeur. Guide Pratique du Vieillissement [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2016 [cité 21 avr 2021]. p. 300-5. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978229474904900052X>
22. Nortier J, Hougardy JM, Pozdzik A, Gastaldello K, Le Moine A. Insuffisance (atteinte) rénale aiguë et néphrotoxicité médicamenteuse. Rev Med Brux. 2011;7.
23. Malbos D, Maisons V, Fougere É. L'insuffisance rénale. Actual Pharm. 1 déc 2021;60 (611):41-4.
24. Nobili F. Chapitre 74 - Insuffisance rénale aiguë. In: Bacchetta J, Boyer O, éditeurs. Néphrologie de L'enfant [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2020 [cité 14 janv 2022]. p. 295-9. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294763533000741>
25. Verin AL. Chapitre 3 - Insuffisance rénale aiguë. In: Bléry M, Bellin MF, éditeurs. Echographie en urgence pour le radiologue [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2014 [cité 15 janv 2022]. p. 33-43. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294738425000030>

26. Mathieu E. 5 - Insuffisance rénale aiguë. In: Blétry O, Marroun I, éditeurs. Du Symptôme à la Prescription en Médecine Générale (Deuxième Édition) [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2014 [cité 20 janv 2022]. p. 29-31. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294731587000055>
27. 15-INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE ET MALADIES RÉNALES CHRONIQUES - [Manuel de NÉPHROLOGIE 8 e édition] [Internet]. [cité 4 janv 2022]. Disponible sur: <http://cuen.fr/manuel/spip.php?article16>
28. Signes et symptômes [Internet]. CHUV. [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fr/nephrologie/nep-home/patients-et-famille/maladies-traitees/insuffisance-renale/signes-et-symptomes>
29. [evaluation\\_du\\_debit\\_de\\_filtration\\_glomerulaire\\_et\\_du\\_dosage\\_de\\_la\\_creatininemie\\_dans\\_le\\_diagnostic\\_de\\_la\\_maladie\\_renale\\_chronique\\_chez\\_ladulte\\_-\\_fiche\\_but.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-10/evaluation_du_debit_de_filtration_glomerulaire_et_du_dosage_de_la_creatininemie_dans_le_diagnostic_de_la_maladie_renale_chronique_chez_ladulte_-_fiche_but.pdf) [Internet]. [cité 20 août 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-10/evaluation\\_du\\_debit\\_de\\_filtration\\_glomerulaire\\_et\\_du\\_dosage\\_de\\_la\\_creatininemie\\_dans\\_le\\_diagnostic\\_de\\_la\\_maladie\\_renale\\_chronique\\_chez\\_ladulte\\_-\\_fiche\\_but.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-10/evaluation_du_debit_de_filtration_glomerulaire_et_du_dosage_de_la_creatininemie_dans_le_diagnostic_de_la_maladie_renale_chronique_chez_ladulte_-_fiche_but.pdf)
30. Baudin B. Syndrome néphrotique. Rev Francoph Lab. 1 sept 2013;2013(455):51-6.
31. Peraldi MN. 1 - Néphropathies glomérulaires: Glomerular diseases. In: Kanfer A, Kourilsky O, Peraldi MN, Combe C, éditeurs. Néphrologie et Troubles Hydro-électriques [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2014 [cité 17 déc 2021]. p. 1-59. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294737596000018>
32. Etapes du devenir du médicament [Internet]. [cité 28 déc 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament>
33. Naud J, Dumayne C, Nolin TD, Leblond FA, Pichette V. Pharmacocinétique des médicaments en insuffisance rénale : nouveautés. Néphrologie Thérapeutique. 1 juin 2015;11(3):144-51.
34. Braund R, éditeur. Renal Medicine and Clinical Pharmacy [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cité 2 janv 2022]. (Advanced Clinical Pharmacy - Research, Development and Practical Applications; vol. 1). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-37655-0>
35. Finkel (PharmD.) R, Clark MA, Cubeddu LX. Pharmacology. Lippincott Williams & Wilkins; 2009. 580 p.
36. Hannedouche T. nephro 2.0 [Internet]. <https://nephro.unistra.fr.nephro.2.0>; [cité 23 janv 2022]. Disponible sur: <https://nephro.unistra.fr/19>

37. 055-059Lord-II0602.pdf [Internet]. [cité 2 janv 2022]. Disponible sur: <https://lemedecinduquebec.org/Media/74369/055-059Lord-II0602.pdf>
38. Association nationale des enseignants de pharmacie clinique, éditeur. Pharmacie clinique et thérapeutique. 5e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2018.
39. Sales GTM, Foresto RD. Drug-induced nephrotoxicity. Rev Assoc Médica Bras. 2020;66(suppl 1):s82-90.
40. Sandozi T. A Pharmacological Update of Nephrotoxic Drugs. Int J Nephrol Kidney Fail. 2019;3.
41. X G, C N. How to prevent, recognize, and treat drug-induced nephrotoxicity. Cleve Clin J Med [Internet]. avr 2002 [cité 7 oct 2021];69(4). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11996200/>
42. Naughton CA. Drug-Induced Nephrotoxicity. Am Fam Physician. 15 sept 2008;78(6):743-50.
43. E UD. Insuffisance rénale médicamenteuse dans la pratique clinique quotidienne. 2018 32 [Internet]. 7 août 2018 [cité 12 avr 2021];(32). Disponible sur: <https://medicalforum.ch/fr/detail/doi/fms.2018.03345>
44. Zimmer-Rapuch S, Amet S, Janus N, Deray G, Launay-Vacher V. Néphrotoxicité des médicaments. Rev Francoph Lab. 1 sept 2013;2013(455):75-82.
45. Decloedt E, ChB M. Drug-induced renal injury. :4.
46. Fanos V, Cataldi L. Amphotericin B-Induced Nephrotoxicity : A Review. J Chemother. janv 2000;12(6):463-70.
47. Shirali A, Pazhayattil GS. Drug-induced impairment of renal function. Int J Nephrol Renov Dis. déc 2014;457.
48. Karie S, Launay-Vacher V, Deray G, Isnard-Bagnis C. [Drugs renal toxicity]. Nephrol Ther. févr 2010;6(1):58-74.
49. Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L, Morales AI, Lopez-Hernandez FJ. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. Kidney Int. 1 janv 2011 ; 79(1):33-45.
50. 7709.pdf [Internet]. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: <http://www.santetropicale.com/Resume/7709.pdf>
51. Almeida AF. Drug-Induced Renal Disease – Prevention Strategies. 2005;5.

52. Dhodi DK, Bhagat SB, Pathak D, Patel SB. Drug-induced nephrotoxicity. *Int J Basic Clin Pharmacol.* 25 janv 2017;3(4):591-7.
53. Sisay M, Hagos B, Edessa D, Tadiwos Y, Mekuria AN. Polymyxin-induced nephrotoxicity and its predictors: a systematic review and meta-analysis of studies conducted using RIFLE criteria of acute kidney injury. *Pharmacol Res.* janv 2021;163:105328.
54. Azad MAK, Nation RL, Velkov T, Li J. Mechanisms of Polymyxin-Induced Nephrotoxicity. *Adv Exp Med Biol.* 2019 ; 1145:305-19.
55. Bourguignon L, Goutelle S. Chapitre 13 - Polymyxines. In: Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, Collège National de Pharmacologie Médicale, Verdier MC, éditeurs. *Pharmacologie des Anti-Infectieux* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2018 [cité 19 janv 2022]. p. 109-12. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294753008000136>
56. NI\_09\_14\_NIACI\_VF.pdf [Internet]. [cité 3 janv 2022]. Disponible sur: [https://www.chudequebec.ca/getmedia/fcc5314c-60ab-4569-8a19-17c1f726943c/NI\\_09\\_14\\_NIACI\\_VF.aspx](https://www.chudequebec.ca/getmedia/fcc5314c-60ab-4569-8a19-17c1f726943c/NI_09_14_NIACI_VF.aspx)
57. Pillebout É, Martinez F. Toxicité rénale des produits de contraste radiologiques. *Néphrologie Thérapeutique.* 1 juin 2021;17(3):191-8.
58. Huang WC, Wang MT, Lai TS, Lee KH, Shao SC, Chen CH, et al. Nephrotoxins and acute kidney injury – The consensus of the Taiwan acute kidney injury Task Force. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 5 janv 2022 [cité 21 janv 2022]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929664621005726>
59. 24- IATROGÉNIE EN NÉPHROLOGIE. DIAGNOSTIC ET PRÉVENTION - [Manuel de NÉPHROLOGIE 8 e édition] [Internet]. [cité 4 déc 2021]. Disponible sur: [http://cuen.fr/manuel/spip.php?article26#outil\\_sommaire\\_2](http://cuen.fr/manuel/spip.php?article26#outil_sommaire_2)
60. Zimmer-Rapuch S, Janus N, Amet S, Deray G, Launay-Vacher V. Néphrotoxicité des médicaments anti-cancéreux en hématologie: description, mécanismes et prise en charge. 2010;10.
61. Aloy B, Janus N, Isnard-Bagnis C, Deray G, Launay-Vacher V. Toxicité rénale des anticancéreux. *Néphrologie Thérapeutique.* 1 déc 2021;17(7):553-63.
62. Bélanger S, Boulanger E. AINS Et Lithium | PDF | Rein | Aspirine [Internet]. Scribd. [cité 3 janv 2022]. Disponible sur: <https://fr.scribd.com/document/482842150/AINS-et-Lithium>
63. Izzedine H. Néphrotoxicité médicamenteuse. *Néphrologie Thérapeutique.* mai 2018;14(3):127-34.

64. Perazella MA. Pharmacology behind Common Drug Nephrotoxicities. Clin J Am Soc Nephrol. 7 déc 2018;13(12):1897-908.
65. Vomiero G, Carpenter B, Robb I, Filler G. Combination of ceftriaxone and acyclovir - an underestimated nephrotoxic potential? Pediatr Nephrol Berl Ger. août 2002;17(8):633-7.
66. Aloy B, Desplanques PY, Gurgel S, Deray G, Launay-Vacher V. Médicaments et insuffisance rénale. Actual Pharm. 1 janv 2018;57(572):33-6.
67. 11-NÉPHROPATHIES DIABÉTIQUES - [Manuel de NÉPHROLOGIE 8 e édition] [Internet]. [cité 23 janv 2022]. Disponible sur: <http://cuen.fr/manuel/spip.php?article12>
68. Zimmer-Rapuch S, Launay-Vacher V. Adaptation posologique des médicaments chez le patient insuffisant rénal chronique. J Pharm Clin. 1 déc 2011;30(4):223-8.
69. Recommandations Prescription et populations particulières : Médicaments et fonction rénale [Internet]. VIDAL. [cité 28 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
70. Ghane Shahrabaf F, Assadi F. Drug-induced renal disorders. J Ren Inj Prev. 1 sept 2015;4(3):57-60.
71. Grapinet A. Place du pharmacien d'officine dans le parcours de soins du patient atteint de maladie rénale chronique : revue de la littérature et étude descriptive auprès des pharmaciens d'officine et du patient. 2017.
72. Grenier N. Prévention de la néphrotoxicité des produits de contraste iodés. Feuille Radiol. 1 juin 2005;45(3, Part 2):13-6.
73. Krummel T, Faller AL, Bazin D, Hannedouche T. Insuffisance rénale aiguë liée aux produits de contraste iodés. Presse Médicale. 1 juill 2010;39(7):807-14.
74. Thesaurus des interactions médicamenteuses. 2020;257.
75. METFORMINE EG [Internet]. VIDAL. [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/metformine-eg-6072.html>
76. Halimi S. Examens avec produit de contraste iodé et diabète. Médecine Mal Métaboliques. 1 juin 2007;1(2):62-3.
77. Actualité - Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves - ANSM [Internet]. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains-et-complications-infectieuses-graves>
78. Les interactions entre la fonction rénale et les médicaments suscitent toujours beaucoup de questions [Internet]. VIDAL. [cité 13 mars 2022]. Disponible sur:

<https://www.vidal.fr/actualites/26552-les-interactions-entre-la-fonction-renale-et-les-medicaments-suscitent-toujours-beaucoup-de-questions.html>

79. Mabileau MJ. RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRÉVENTION DE LA NÉPHROTOXICITE DES MÉDICAMENTS CHEZ L'ADULTE. :135.
80. Leriverend H, Rabillet J, Faure S. Connaissance de la fonction rénale lors de la délivrance de médicaments : une avancée dans la prise en charge. Actual Pharm. 2016;(557):4-31.



## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*

*D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

*D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



## قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم  
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبحل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيًا لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأنلا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 75

سنة: 2022

السمية الكلوية للأدوية ودور الصيدلاني:  
استطلاع حول الممارسة الصيدلانية

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: .... / ..... / 2022

## من طرف

السيدة: بنعدو أسماء  
المزودة في 08 ماي 1997 بالرباط

## لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: السمية الكلوية؛ قصور كلوي؛ أدوية؛ استطلاع؛ صيدلية

### أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد محمد بنحي

مشرف

أستاذ في أمراض الكلي

عضو

السيد ياسر بوسليمان

عضو

أستاذ في علم السموم

عضو

السيد جواد الحارتي

استاد في الكيمياء العلاجية

السيدة سميرة السراكي

أستاذة في علم الأدوية

السيدة ياسمينة التادلاوي

أستاذة الصيدلة السريرية