



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



Année : 2021

Thèse N° : 074

REIN ET MÉDICAMENTS NÉPHROTOXIQUES : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES ÉTATS DES CONNAISSANCES ACTUELLES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2021

PAR :

Monsieur CHOUR Abderrahim

Né le 05 Septembre 1993 à El Jadida

Pharmacien Interne du CHU Ibn Sina

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Médicament néphrotoxique ; Insuffisance rénale ; Environnement rénale ;
Mécanismes lésionnels

Membres du Jury :

Monsieur Yassir BOUSLIMANE

Professeur de Toxicologie

Madame Mina AIT EL CADI

Professeur de Toxicologie

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Monsieur Mustapha BOUATIA

Professeur de Chimie Analytique et Bromatologie

Président

Rapporteur

Juge

Juge



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31



**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 Abdelmadjid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

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

Enseignant militaire

1. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - [Doven de la FMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité](#)

des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV](#)

Rabat

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doven de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doven](#)

de la EMPE

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale

Enseignant militaire

Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

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

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

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*

Novembre 1997

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

Novembre 1998

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

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie Pr. IBEN ATTYA
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

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

Neurologie **Doyen de la FM Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale

Enseignant militaire

Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Rabat

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said

(Cheikh Khalifa)

Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Acad. Est.

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida

Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Cheikh Zaid**
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp. Des Enfants**

Chirurgie Générale
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International**

Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff**

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie

Enseignant militaire

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 Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir*
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLEH 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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*

Gastro-Entérologie
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
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie

Enseignant militaire

Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Ibn Sina Marr.

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

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 Nourdine
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

Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie – Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. **Directeur Hôpital**

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

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie

Enseignant militaire

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

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
Pr. KARBOUBI Lamyia
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
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
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Enseignant militaire

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
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

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

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
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI
Mohamed Ali

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

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation

Enseignant militaire

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI NIZARE
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JAOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERREGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryem
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss*
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale*

Radiologie
 Neuro-chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la Pharmacie**
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie

Enseignant militaire

Pr. HERRAK Laila
Pr. JEADI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENZAOU 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*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

JUN 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*

Pneumologie
Hématologie Biologique
Génycologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

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.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R. L

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

Enseignant militaire

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*

NOVEMBRE 2018

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

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
 Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
 Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
 Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
 Pr. BASSIR RIDA ALLAH
 Pr. BOUATTAR TARIK
 Pr. BOUFETTAL MONSEF
 Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
 Pr. BOUZELMAT HICHAM*
 Pr. BOUKHRIS JALAL*
 Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
 Pr. CHAHDI HAFSA*
 Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
 Pr. DAMIRI AMAL*
 Pr. DOGHMI NAWFAL*
 Pr. EL LALAOUI SIDI-YASSIR
 Pr. EL ANNAZ HICHAM*
 Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
 Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
 Pr. EL KAOUI HAKIM*
 Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
 Pr. EN-NAFAA ISSAM*
 Pr. HAMAMA JALAL*
 Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
 Pr. HJIRA NAOUFAL*
 Pr. JIRA MOHAMED*
 Pr. JNIENE ASMAA
 Pr. LARAQUI HICHAM*
 Pr. MAHFOUD TARIK*
 Pr. MEZIANE MOHAMMED*
 Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*

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

Anatomie
 Microbiologie
 Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie
 Chirurgie réparatrice et plastique
 Radiothérapie
 Gynécologie-Obstétrique
 Anatomie
 Néphrologie
 Anatomie
 Chirurgie-Générale
 Cardiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Traumatologie-Orthopédie
 Anatomie pathologique
 Neuro-chirurgie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie-Réanimation
 Pharmacie-Galénique
 Virologie
 Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 O.R.L
 Dermatologie
 Médecine interne
 Physiologie
 Chirurgie-Générale
 Oncologie Médicale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

Enseignant militaire

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

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 Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021
 KHALED Abdellah
 Chef du Service des Ressources Humaines
 FMPR

Enseignant militaire



Remerciements



À

Notre maître et Président de thèse

Monsieur Yassir BOUSLIMANE

Professeur de Toxicologie

Vous m'avez honoré en acceptant de présider notre jury de
thèse.

Il était important pour moi de pouvoir présenter ce travail à
un toxicologue aussi compétent comme vous.

Je vous prie d'accepter l'expression de mon plus profond
respect et le témoignage de ma sincère reconnaissance.

À

Notre maitre et rapporteur de thèse

Madame Mina AITCADI

Professeur de Toxicologie

Tout d'abord je tiens à vous remercier d'avoir accepté de diriger et d'avoir veiller à la réalisation de ce travail.

Et par cette occasion, je tiens à vous remercier pour l'encadrement durant mon premier passage d'internat au sein de votre service.

J'espère avoir mérité votre confiance.

Veillez accepter Professeur l'expression de mes sentiments les plus respectueux et les plus reconnaissants.

À

Notre Maître et juge de thèse

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

C'est un immense plaisir pour moi de vous voir
siéger parmi le jury de notre thèse.

Veillez trouver ici, cher maître, le témoignage de
ma gratitude et mes vifs remerciements.

À

Notre Maître et juge de thèse

Monsieur Mustapha BOUATIA

Professeur de Chimie Analytique et Bromatologie

Je vous suis reconnaissant de nous honorer et d'apporter vos connaissances à notre travail.

Je tiens à vous remercier pour l'intérêt que vous portez à ce travail en acceptant de juger notre thèse.

Soyez assuré de l'expression de mon profond respect.



Liste des abréviations



ABCD	: Dispersion colloïdale d'amphotéricine B
ABL	: Complexe lipidique d'amphotéricine
ADH	: Hormone antidiurétique
ADNmt	: ADN mitochondrial
AIF	: Apoptosis-induced factor
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdiens
AmB	: Amphotéricine B
AMX	: Amoxicilline
ANAES	: Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ANSM	: Agence National de Sécurité de Médicament
APAF-1	: Peptidase apoptotique activant le facteur I
ASC	: Air sous la courbe
ATF6	: Facteur de transcription 6
BAX	: Bcl-2-associated protein X
Bcl	: B-cell lymphoma
BCRP	: Breast Cancer Resistance Protein
Bid	: BH3 interacting-domain death agonist
Bip	: Binding immunoglobulin protein
CAA	: Chloroacétaldéhyde
CaSR	: Récepteur extracellulaire sensible au calcium
CIL	: Cilastatine
CMMG	: Carboxyméthoxyméthylguanine
CMS	: Méthanesulfonate de colistine
CMV	: Cytomégalovirus
COL	: Colistine
COX	: Cyclo-oxygénase
CTR1	: Copper Transporter 1
CTX	: Céftriaxone
CYP450	: Cytochrome P450
Cyt c	: Cytochrome c
D-AmB	: Désoxycholate d'amphotéricine B

DFG	: Débit de filtration glomérulaire
DHP-I	: Déshydropeptidase I
DNase	: Désoxyribonucléase
ECA	: Enzyme de conversion de l'angiotensine I
ET-1	: Endothéline-1
FADD	: Fas-associated death domain
FasL	: Fas ligand
FKBP12	: FK506 binding protein 12
GADD153	: Growth arrest and DNA damage 153
GGT	: Gamma-glutamyl transpeptidase
GN	: Glomérulonéphrite
GSH	: Glutathion réduit
GSSG	: Glutathion oxydé
HAS	: Haute Autorité de Santé
HDL	: Lipoprotéines de haute densité
ICN	: Inhibiteurs de la calcineurine
IFN	: Interféron
IL-2	: Interleukine-2
IMP	: Imipénème
iNOS	: Oxyde nitrique synthétase
IR	: Insuffisance rénale
IRA	: Insuffisance rénale aiguë
IRC	: Insuffisance rénale chronique
IRCT	: Insuffisance rénale chronique terminale
IRE-1	: Enzyme nécessitant l'inositol 1
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
L-AmB	: Amphotéricine B liposomale
LLC-PK1	: Pig Kidney Epithelial cells
MATE	: Multi-antimicrobial extrusion protein
MMP-2	: Métalloprotéinase matricielle-2
MRC	: Maladie rénale chronique
MRP	: Protéines associées à la résistance multidrogue

mTOR	: Mechanistic target of rapamycin
MTX	: Méthotrexate
NCIA	: Néphropathie à cristalline induite par l'amoxicilline
NFK/KDOQI	: National Kidney Foundation / Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
NIA	: Néphrite interstitielle aigue
NO	: Monoxyde d'azote
NTA	: Nécrose tubulaire aigue
NTI	: Néphrite tubulaire interstitielle
OAT	: Transporteurs d'anions organiques
OCT	: Transporteurs de catons organiques
p53	: Tumor protein 53
PAF	: Facteur d'activation plaquettaire
PBR	: Ponction biopsie rénale
PCI	: Produits de contraste iodés
PEPT	: Transporteurs peptidiques
PG	: Prostaglandine
Pgp	: Glycoprotéines P
PIDD	: p53-induced protein with death domain
PMB	: Polymixine B
PPAR	: Peroxisome proliferator-activated receptor
PTZ	: Pipéracilline / Tazobactam
PUMA-α	: p53 upregulated modulator of apoptosis-a
RFC	: Reduced folate carrier
SRA	: Système rénine angiotensine
SRE	: Système réticuloendothélial
tBid	: Truncated Bid
TCD	: Tube contourné distal
TCP	: Tube contourné proximal
TGF	: Transforming growth factor β
TLR	: Toll-like receptors
TME	: Transition mésoenchymateuse épithéliale
TNF	: Tumor necrosis factor

TXA2 : Thromboxane A2
UGT : Uridine-diphosphate-glucuronosyltransférases
VHB : Virus de l'hépatite B
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
ZnPP : Protoporphyrine zinc



**LISTE DES
ILLUSTRATIONS**



LISTE DES FIGURES

Figure 1: Structure macroscopique du rein	6
Figure 2: Schéma du néphron	6
Figure 3: Schéma du corpuscule rénal	7
Figure 4: Schéma d'un néphron avec les différentes parties du tubule rénal	8
Figure 5: Coupe sagittale du rein montrant sa vascularisation	9
Figure 6: Biosynthèse de la vitamine D	13
Figure 7: Rôle du rein dans le système rénine angiotensine aldostérone	14
Figure 8: Score RIFLE	15
Figure 9: Les différents transporteurs exprimés par les cellules tubulaire rénales	28
Figure 10: Facteurs liés au patient qui augmentent le risque de néphrotoxicité médicamenteuse	36
Figure 11: Facteurs médicamenteux associés à un risque accru de néphrotoxicité	39
Figure 12: Mécanisme de sécrétion tubulaire du Ténofovir en présence du Ritonavir	40
Figure 13: Facteurs rénaux augmentant le risque de néphrotoxicité médicamenteuse	42
Figure 14: Structure générale des 3 sous-classes bêtalactamines	50
Figure 15: Substituant latéraux de certaines céphalosporines.....	51
Figure 16: Voie de sécrétion/réabsorption de certaines céphalosporines	52
Figure 17: Nombre de cas de NCIA déclarés par an aux centres régionaux de pharmacovigilance de Paris de 1985 à 2016	56
Figure 18: Calculs retrouvés dans les reins de rats traités par IMP/CIL.....	58
Figure 19: Profil d'exposition plasmatique à la vancomycine	62
Figure 20: Mort cellulaire induite par diverses concentrations de vancomycine.....	66
Figure 21: Voie d'induction de l'apoptose par la vancomycine	67
Figure 22: Transport des aminosides à l'intérieure de la cellule	72

Figure 23: Les altérations morphologiques dues aux aminosides.....	73
Figure 24: Mécanismes de toxicité de la gentamicine	75
Figure 25: Les effets vasculaire de la gentamicine	79
Figure 26: Incidence d'IRA avec les polymyxines dans différentes études	81
Figure 27: Schéma d'élimination du CMS et de la COL (à gauche) et de la PMB (à droite).	82
Figure 28: Détection et quantification du cytochrome c dans les fractions mitochondriales et cytosoliques du groupe contrôle (solution saline) et du groupe PMB par Westernblot.....	85
Figure 29: Quantité de peroxyde généré par les différents groupes	86
Figure 30: (a) Taux d'antioxydants (b) Activités des catalases pour les différents groupes ...	86
Figure 31: Variation des taux des différents biomarqueurs de la voie des récepteurs de la mort cellulaire	88
Figure 32: Expression de FasL dans des cellules tubulaires proximales de rein de rat traitées avec de la PMB	89
Figure 33: Variation des taux des différents biomarqueurs de la voie mitochondriale.....	90
Figure 34: Activation des caspases-3, -8 et -9 dans les cellules tubulaires proximales du rein de rat	91
Figure 35: Variation des taux des différents biomarqueurs de la voie impliquant le réticulum endoplasmique.....	92
Figure 36: Variation du taux du Ca ²⁺ intracellulaire en fonction de la concentration de l'AMB	95
Figure 37: Variation du taux de calcium intracellulaire en fonction de différents milieux d'incubation	96
Figure 38: Taux de viabilité cellulaire et de LDH libéré en fonction de la concentration (a) et du temps (b).....	98
Figure 39: Diminutions de la teneur en ATP tissulaire en fonction de la concentration et du temps après exposition des cellules LLC-PK1 à l'AmB	98
Figure 40: Effet de l'acyclovir sur le parenchyme rénal entraînant une nécrose et obstruction tubulaire.....	102

Figure 41: Dépôt de cristaux d'aciclovir au niveau de la lumière tubulaire du parenchyme rénal.....	102
Figure 42: Cristaux urinaires biréfringents en aiguilles et en baguettes en lumière polarisée ; Objectif x 40 ; pH urinaire 6-6,5	103
Figure 43: Cristaux de foscarnet dans un sédiment urinaire sous microscope en contraste de phase.....	105
Figure 44: Calcul d'indinavir.....	110
Figure 45: Représentation schématique du mécanisme de la néphrotoxicité tubulaire du ténofovir	113
Figure 46: L'absorption et le métabolisme rénal du cisplatine.....	116
Figure 47: Voies de mort cellulaire épithéliale induite par le cisplatine.....	119
Figure 48: Voie de transport et métabolisme rénale de l'ifosfamide.....	126
Figure 49: Mécanisme d'action profibrotique du CAA.....	128
Figure 50: Représentation schématique des différentes étiologies de la néphrotoxicité des ICN	131
Figure 51: Cascade de l'acide arachidonique et niveau d'action des AINS.....	140
Figure 52: Classification des PCI.....	145
Figure 53: Propriétés physicochimique (osmolalité et viscosité) des PCI.....	146

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Classifications KDOQI de MRC et de sévérité de l'IRC	19
Tableau II: Classifications HAS de MRC et de sévérité de l'IRC	19
Tableau III: Liste des enzymes métabolisant les médicaments couramment associés à la biotransformation des médicaments dans le rein	24
Tableau IV: Principaux substrats représentatifs des enzymes du CYP450 métabolisant les médicaments	25
Tableau V: Principaux substrats représentatifs des enzymes du UGT métabolisant les médicaments	26
Tableau VI: Les médicaments sécrété activement par le tubule proximal	30
Tableau VII: Concentration des différentes céphalosporines au niveau de la cortico-rénale	52
Tableau VIII: L'incidence de l'IRA en fonction du taux plasmatique de Vancomycine	60
Tableau IX: Rapports de cas antérieurs de néphrotoxicité liée à la vancomycine ayant fait l'objet de pontions biopsies rénales (PBR)	64
Tableau X: Taux de LDH et de NO pour le groupe témoin et le groupe traité par la PMB ...	87
Tableau XI: Différentes formulations d'AmB	99
Tableau XII: Effets rénaux des IFN administrés dans le traitement des hépatites virales (liste non exhaustive)	107



SOMMAIRE



Introduction	1
Rappels anatomo-physio-pathologiques.....	4
I. Anatomie du rein	5
1. Structure macroscopique.....	5
2. Structure microscopique	6
2.1. Le corpuscule rénal	7
2.2. Le tubule rénal.....	7
3. Vascularisation du rein	8
II. Physiologie du rein	10
1. Fonction exocrine.....	10
1.1. Filtration glomérulaire.....	10
1.2. Fonction tubulaire	11
2. Fonction endocrine.....	12
2.1. L'érythropoïétine.....	12
2.2. La vitamine D.....	12
2.3. La rénine.....	13
III. Insuffisance rénale (IR)	14
1. Insuffisance rénale aiguë.....	14
1.1. Définition	14
1.2. Classification physiopathologique	16
1.2.1. IRA post-rénale.....	16
1.2.2. IRA pré-rénale	16
1.2.3. IRA parenchymateuse.....	17
2. Insuffisance rénale chronique	18
2.1. Définition	18
2.2. Stades de l'IRC.....	18
2.3. Physiopathologie de l'IRC	19
3. Physiologie du vieillissement rénale.....	20
Rein et pharmacocinétique des médicaments	22
I. Le métabolisme rénal des médicaments.....	23

1. Cytochrome P450 humain.....	24
2. UDP-glucuronosyltransférases rénales	25
II. L'élimination rénale des médicaments	26
1. Filtration glomérulaire	26
2. Sécrétion et réabsorption tubulaire	27
2.1. Les transporteurs rénaux	27
2.1.1. Transporteurs au pôle basal	28
2.1.2. Transporteurs au pôle apical.....	28
2.2. Sécrétion tubulaire.....	29
2.3. Réabsorption tubulaire	30
2.3.1. Diffusion passive	30
2.3.2. Diffusion facilitée et transport actif.....	31
3. L'élimination chez le sujet insuffisant rénal	31
Néphrotoxicité médicamenteuse	33
I. Fréquence et gravité	34
II. Facteurs de risque de néphrotoxicité.....	35
1. Facteurs de risque innés du patient	35
1.1. Age et sexe	36
1.2. Hypovolémie et l'hypoalbuminémie.....	36
1.3. Troubles métaboliques	37
1.4. Polymorphisme génétique	37
1.5. Terrain et comorbidités	38
2. Facteurs de risque liés aux médicaments	38
2.1. Toxicité innée du médicament	39
2.2. Dose et durée d'exposition.....	39
2.3. Associations médicamenteuses	40
2.4. Caractéristiques du médicament.....	41
3. Facteurs de risques liés aux reins	41
III. Mécanismes physiopathologiques	43
1. IRA fonctionnel	43

2. IRA parenchymateuse	44
2.1. Nécrose tubulaire aiguë (NTA)	44
2.2. Néphrite interstitielle aiguë (NIA)	45
2.3. Néphropathies glomérulaires.....	45
2.4. Néphropathie vasculaire	46
3. Néphropathie cristalline	46
Médicaments néphrotoxiques.....	48
I. Les antibiotiques	49
1. Les bêta-lactamines	49
1.1. Mécanisme de néphrotoxicité.....	50
1.1.1. Transport tubulaire	50
1.1.2. Toxicité mitochondriale.....	52
1.1.3. Peroxydation lipidique.....	54
1.2. Exemples	55
1.2.1. Amoxicilline	55
1.2.2. Ceftriaxone	57
1.2.3. Imipénème	57
2. La vancomycine	59
2.1. Facteurs de risque de néphrotoxicité.....	59
2.1.1. Taux résiduel plasmatique	60
2.1.2. Dose, durée et mode d'administration.....	60
2.1.3. Associations médicamenteuses.....	62
2.2. Mécanisme de néphrotoxicité de la vancomycine.....	64
2.2.1. Toxicité tubulaire directe et stress oxydatif.....	65
2.2.2. Précipitation intra-tubulaire : les nanosphères de vancomycine	67
3. Aminosides	68
3.1. Epidémiologie	68
3.2. Facteurs de risques	69
3.3. Transport rénal des aminosides	70
3.3.1. Transport par endocytose.....	71

3.3.2. Transport post-endocytose.....	71
3.4. Mécanisme de néphrotoxicité.....	72
3.4.1. Toxicité tubulaire.....	72
3.4.1.1. Altérations morphologiques et mort cellulaire	72
3.4.1.2. Stress oxydatif et réponse inflammatoire.....	76
3.4.1.3. Impact de la toxicité tubulaire sur la filtration tubulaire.....	77
3.4.2. Les effets glomérulaires et vasculaires	77
4. Les polymyxines	79
4.1. Fréquence de néphrotoxicité	80
4.2. Elimination rénale des polymyxines	81
4.3. Mécanisme de toxicité.....	82
4.3.1. Stress oxydatif et atteinte mitochondriale	83
4.3.2. Voies d'apoptose induites par les polymyxines	87
4.3.2.1. Voie du récepteur de la mort cellulaire.....	87
4.3.2.2. Voie mitochondriale.....	89
4.3.2.3. Voie du réticulum endoplasmique	91
II. L'amphotéricine B	92
1. Fréquence et facteurs de risque de la néphrotoxicité	93
2. Mécanisme de toxicité	94
2.1. Effet sur les membranes	94
2.2. Effets vasculaires.....	95
2.3. Toxicité tubulaire	97
3. Apport des formulations lipidiques.....	99
III. Les antiviraux	100
1. Aciclovir	100
1.1. Facteurs de risques	101
1.2. Mécanisme de néphrotoxicité.....	101
1.2.1. La nécrose tubulaire aiguë.....	101
1.2.2. Néphropathie cristalline.....	102
2. Foscarnet	104

3. Adéfovir	105
4. Interféron.....	106
5. Atazanavir	107
6. Indinavir	109
7. Ténofovir.....	111
IV. Les anticancéreux	114
1. Cisplatine	114
1.1. Caractéristiques de la néphrotoxicité	114
1.2. Mécanismes de néphrotoxicité de la cisplatine	115
1.2.1. Accumulation et biotransformation rénale du cisplatine.....	115
1.2.2. Cibles cellulaires du cisplatine	116
1.2.3. Voies apoptotiques induites par le cisplatine	117
1.2.4. Impact de l'inflammation dans la néphrotoxicité du cisplatine.....	120
1.2.5. Les effets vasculaires du cisplatine	121
2. Méthotrexate	121
2.1. Fréquences de néphrotoxicité.....	122
2.2. Mécanismes de toxicité	122
2.2.1. Néphropathie cristalline.....	122
2.2.2. Toxicité tubulaire et stress oxydatif.....	123
2.2.3. Altérations morphologiques	124
3. Ifosfamide	124
3.1. Fréquence et facteurs de risques.....	125
3.2. Transport et métabolisme rénale	125
3.3. Mécanismes de néphrotoxicité	126
3.3.1. Toxicité tubulaire et stress oxydatif.....	126
3.3.2. Atteinte pro-fibrosante.....	127
V. Les anti-calcineurines	129
1. Facteurs de risque	132
1.1. Niveaux systémiques des ICN.....	132
1.2. Age rénal	132

1.3. Interactions médicamenteuses	132
1.4. Variabilité génétique	133
2. Mécanismes de néphrotoxicité.....	133
2.1. Néphrotoxicité aiguë des ICN	133
2.1.1. Effets vasculaires	133
2.1.2. Effets tubulaires et apoptotiques.....	135
2.1.3. Microangiopathie thrombotique	136
2.2. Néphrotoxicité chronique des ICN.....	136
2.2.1. Effets vasculaires	136
2.2.2. Effets tubulo-interstitielles	137
2.2.3. Les effets glomérulaires.....	137
VI. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens	138
1. Facteurs de risques	139
2. Physiopathologie des lésions rénales liées aux AINS.....	139
3. AINS et lésions rénales aiguës.....	142
4. AINS et maladie rénale chronique	143
VII. Les produits de contrastes iodés.....	143
1. Classification et caractéristiques physicochimique	144
2. Incidence et facteurs de risques	146
3. Mécanismes physiopathologiques	147
3.1. Modifications hémodynamiques	147
3.2. Modifications tubulaires.....	149
Conclusion.....	151
Résumés.....	153
Références	157



Introduction



Les reins sont des organes plurifonctionnels qui remplissent des fonctions essentielles chez l'Homme en maintenant la composition du sang et son pH, prévenir l'accumulation de déchets et maintenir les niveaux d'électrolytes, tels que le sodium, le potassium et le phosphate stables. Chez les adultes normaux, les deux reins filtrent quotidiennement environ 150 à 180 litres de sang pour produire 1 à 2 litres d'urine, composée de déchets et de liquide supplémentaire [1].

Le rôle spécialisé du rein dans la filtration des substances du sang, couplé à la forte activité métabolique de l'épithélium du tubule rénal, rend le rein particulièrement vulnérable aux lésions d'origine médicamenteuse. Une grande variété de composés pharmaceutiques couramment utilisés sont néphrotoxiques, par conséquent, le degré de néphrotoxicité de chaque composé doit être mis en balance avec son utilité et est souvent limitant son utilisation [2].

Le rein est un organe de clairance majeur du corps et est responsable de l'élimination de nombreux xénobiotiques et médicaments. Avec sa multitude de transporteurs d'absorption et d'efflux et d'enzymes métabolisantes, la cellule du tubule proximal dans le néphron joue un rôle clé dans l'élimination des médicaments et est également un site primaire de toxicité [1].

Outre le foie, le rein est l'une des cibles les plus fréquentes de la toxicité médicamenteuse.

Les médicaments sont une cause relativement fréquente de lésions rénales. La néphrotoxicité médicamenteuse chez les adultes est d'environ 14% à 26% dans les études de cohorte prospectives, tandis que 16% des lésions rénales aiguës sont dues à des médicaments dans la population pédiatrique. La néphrotoxicité médicamenteuse est plus fréquente chez les patients hospitalisés, en particulier les patients dans les unités de soins intensifs [3], [4].

Fait important, la population générale est exposée à un grand nombre de médicaments prescrits sur ordonnance et en vente libre. Cependant, pas tous les patients exposés aux différentes néphrotoxines potentielles développent une maladie rénale.

Ainsi, la néphrotoxicité des médicaments est un processus compliqué qui implique une combinaison de facteurs. Ceux-ci comprennent le potentiel néphrotoxique inhérent au médicament, les caractéristiques sous-jacentes des patients qui augmentent leur risque de lésion rénale, ainsi que le métabolisme et l'excrétion de l'agent potentiellement offensant par le rein [3].

Sur les 200 médicaments les plus prescrits, 32% subissent une élimination rénale [5].

Une prescription médicamenteuse inadéquate chez un patient peut s'avérer toxique doit être évité. Les personnes âgées sont particulièrement à risque. En effet, ils présentent une diminution de la fonction rénale et nécessitent de multiples traitements [6]. Aux Etats-Unis par exemple, les patients de plus de 65 ans représentent environ un sixième de la population, mais bénéficient de plus d'un tiers des prescriptions médicamenteuses [7].

Le praticien doit être attentif aux métabolites actifs ou toxiques qui peuvent s'accumuler en cas d'atteinte rénale et ainsi avoir des effets exagérés ou indésirables [6]. Les mesures préventives générales comprennent l'utilisation de médicaments non néphrotoxiques, d'éviter les associations néphrotoxiques, de corriger les facteurs de risque, si possible d'évaluer la fonction rénale avant le début du traitement, d'ajuster la posologie selon le débit de filtration glomérulaire (DFG) et de surveiller la fonction pendant le traitement [6], [8].



Rappels anatomo- physio-pathologiques



I. Anatomie du rein

1. Structure macroscopique

Les reins appariés se trouvent de chaque côté de la colonne vertébrale dans l'espace rétro-péritonéal entre le péritoine pariétal et la paroi abdominale postérieure, bien protégés par les muscles, la graisse et les côtes. Chaque rein pèse environ 125 à 175 g chez l'homme et 115 à 155 g chez la femme. Ils mesurent environ 11 à 14 cm de long, 6 cm de large et 4 cm d'épaisseur et sont directement recouverts d'une capsule fibreuse mince mais résistante et inextensible composée de tissu conjonctif dense et irrégulier qui aide à conserver leur forme et à les protéger (*Figure 1*) [9].

Chaque rein ressemble à un haricot et le hile rénal est le site d'entrée et de sortie des nerfs, uretères, vaisseaux sanguins et lymphatiques [9].

Le parenchyme rénal est divisé en deux couches :

La partie médullaire est formée par les pyramides de Malpighi, dont la base s'appuie sur le cortex et le sommet pénètre dans la partie profonde de la médullaire. Le sommet des pyramides formant les papilles rénales percées de 15 à 20 orifices et qui correspondent à l'ouverture des tubes collecteurs de Bellini dans les calices sous-jacents.

La corticale : s'étend de la capsule rénale aux bases des pyramides de Malpighi et entre les pyramides où elle forme ainsi les colonnes de Bertin. La structure est homogène et abrite les glomérules [10].

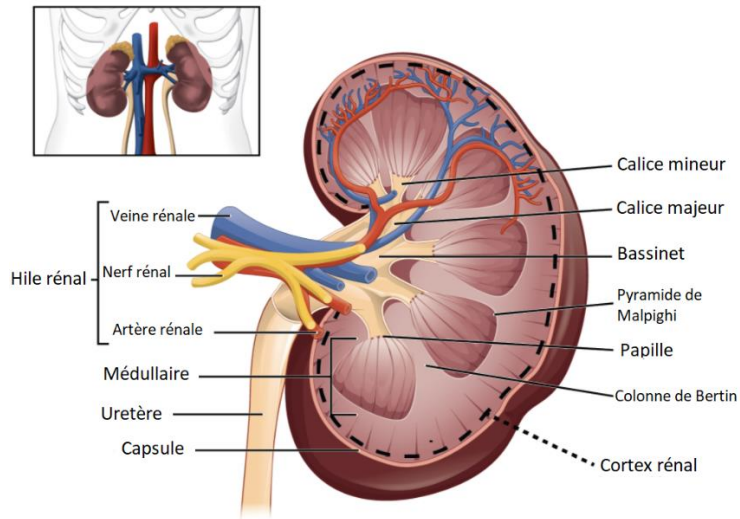


Figure 1 : Structure macroscopique du rein [9]

2. Structure microscopique

Le néphron constitue l'unité fonctionnelle du rein (**Figure 2**). Dans chaque rein, il y a environ 1 million de néphrons. Chaque néphron présente deux parties, le corpuscule et le tubule rénal [11].

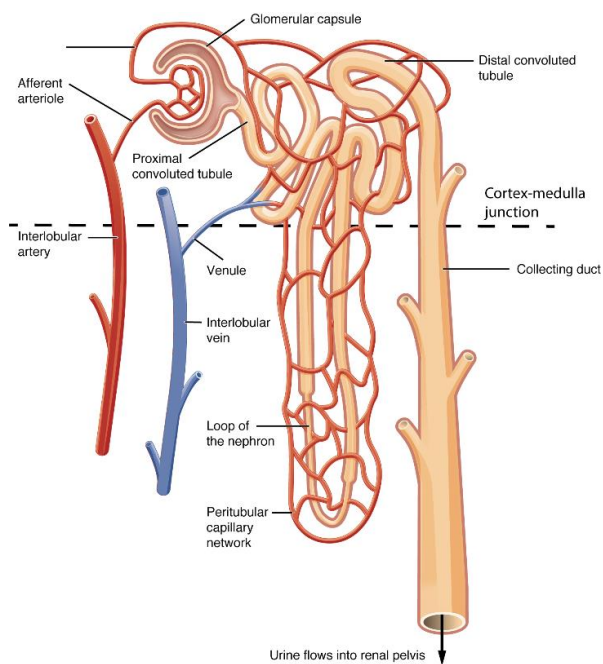


Figure 2 : Schéma du néphron [9]

2.1. Le corpuscule rénal

Le corpuscule rénal comprend le glomérule et la capsule glomérulaire (**Figure 3**). Le glomérule est un capillaire à haute pression avec des fenestrations. La capsule glomérulaire capture le filtrat créé par le glomérule et le dirige vers le tubule contourné proximal. La partie la plus externe de la capsule glomérulaire est un simple épithélium malpighien, formant au contact du glomérule des cellules de forme unique (podocytes) et recouvrant les capillaires glomérulaires avec des pédicelles [9].

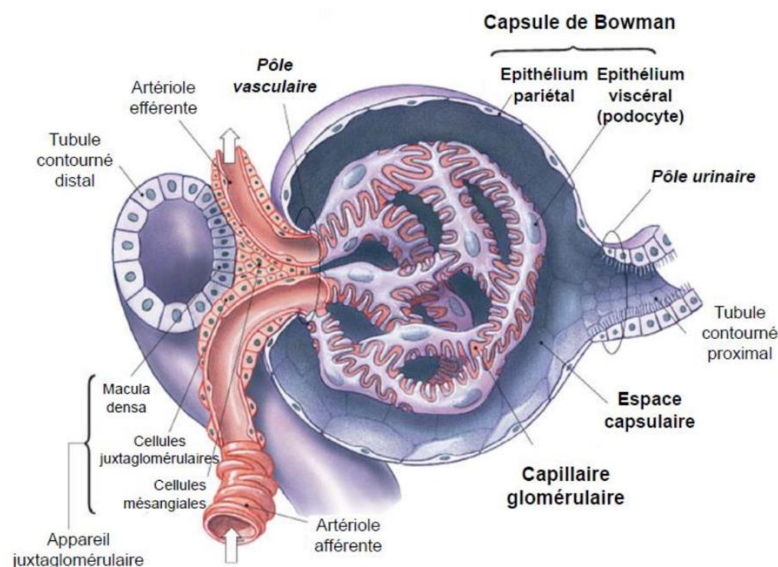


Figure 3 : Schéma du corpuscule rénal [12]

2.2. Le tubule rénal

Le tubule rénal est divisé en segments (**Figure 4**) :

- ✓ Le tubule contourné proximal (TCP) fait suite à la capsule de Bowman. Il est formé de simples cellules cuboïdes avec des microvillosités proéminentes sur la surface luminale, formant une bordure en brosse. Ces microvillosités créent une grande surface pour augmenter l'absorption et la sécrétion de solutés dans le filtrat. Ces cellules transportent activement des ions à travers leurs membranes, elles possèdent donc une concentration élevée de mitochondries afin de produire suffisamment d'ATP [9].

- ✓ L'anse de Henlé a la forme d'un U avec une partie descendante qui s'enfonce du cortex vers la médullaire et une partie ascendante que remonte de la médullaire vers le cortex [11].
- ✓ Le tubule contourné distal (TCD) est situé dans le cortex, formé par un simple épithélium cuboïde, mais plus court que le TCP. Ces cellules ne sont pas aussi actives que celles du TCP et il y a moins de microvillosités sur la surface apicale [9], [11].
- ✓ Le tube collecteur fait suite au TCD, dans lequel se terminent jusqu'à 8 néphrons. Chaque tubule collecteur s'enfonce dans la médullaire et débouche dans la cavité du bassinnet [11].

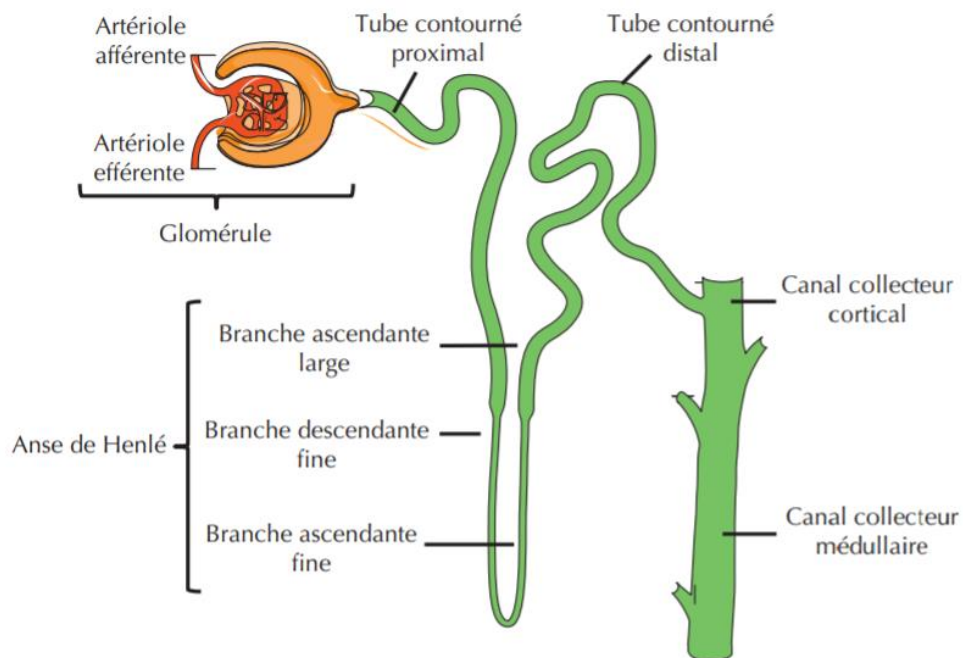


Figure 4 : Schéma d'un néphron avec les différentes parties du tubule rénal [13]

3. Vascularisation du rein

Chaque rein est vascularisé par une artère rénale provenant de l'aorte dans laquelle le sang, chargé de déchets, va être épuré avant de ressortir par la veine rénale qui se projette ensuite dans la veine cave inférieure [14].

Le sang arrive dans le rein au niveau du hile via l'artère rénale qui se divise d'abord en 5 artères segmentaires. Puis ces dernières se divisent encore en artères interlobaires qui remontent le long des pyramides de Malpighi par les colonnes de Bertin jusqu'à la jonction entre la médulla et le cortex. Elles bifurquent ensuite à angle droit et se divisent en artères arquées, donnant naissance à de nombreuses artères interlobulaires qui vont irriguer la partie corticale et formant ainsi les artérioles afférentes, les artérioles efférentes puis les capillaires péritubulaires des néphrons (**Figure 5**) [11], [15].

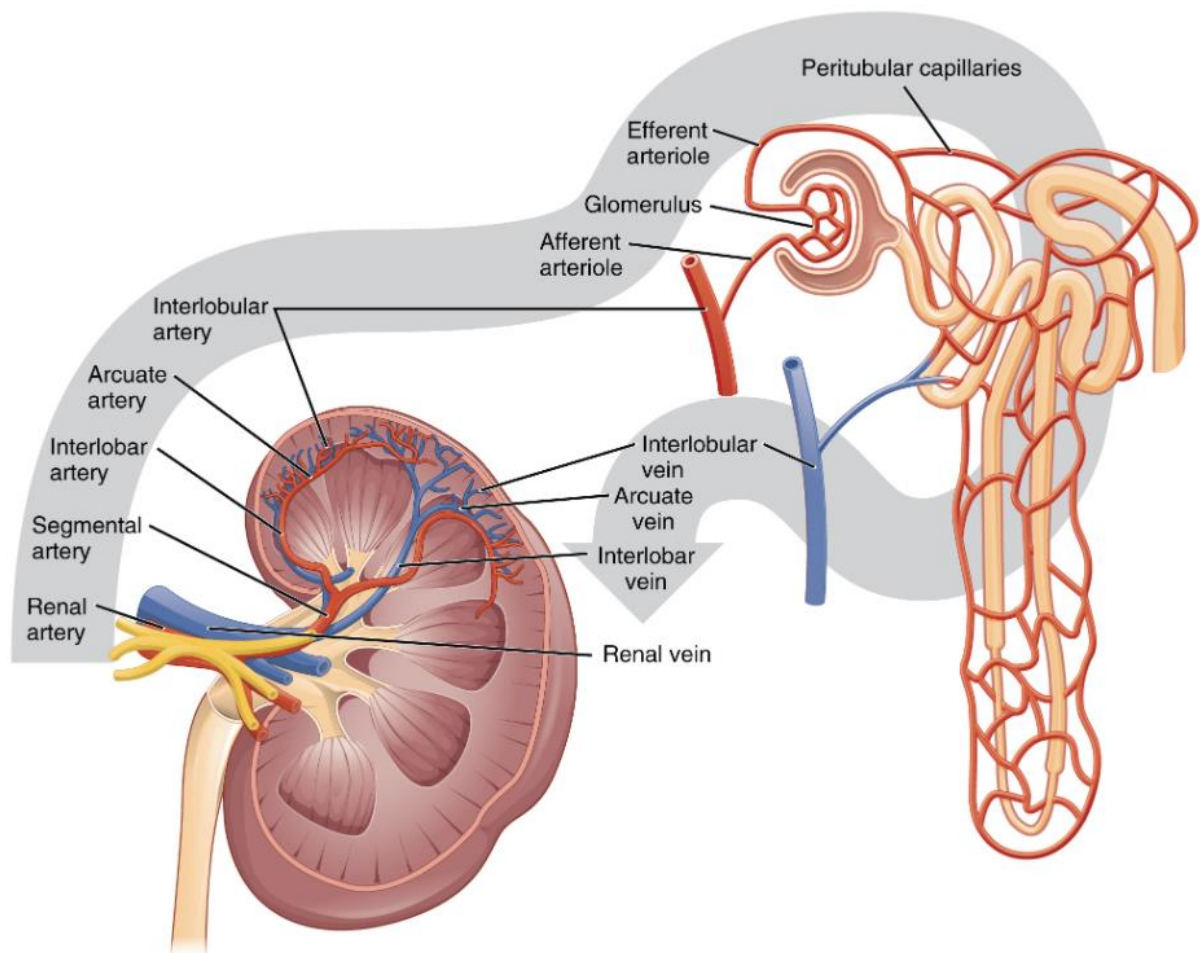


Figure 5 : Coupe sagittale du rein montrant sa vascularisation [9]

Les artères rénales sont extrêmement volumineuses (5 à 8 mm de diamètre) avec un débit important (20% à 25 % du débit cardiaque) pour la bonne raison qu'ils sont le filtre de la circulation systémique et donc vont être richement alimentés par ce sang systémique nécessitant la filtration. Elles ont la particularité d'être terminale : à l'extrémité de chaque branche de division de l'artère rénale il y a un territoire rénal qui est sous la dépendance de cette artère sans système d'anastomose, si l'artère est obstruée, le territoire en aval va se nécroser et de façon très rapide [16].

II. Physiologie du rein

Le rein est un organe à la fois exocrine et endocrine, produisant des hormones qui participent au contrôle de l'équilibre des électrolytes, de la pression artérielle, du métabolisme phospho-calcique et à la production des globules rouges [17].

1. Fonction exocrine

Le rein a pour fonction essentielle la formation d'urine principalement constituée d'éléments d'origine plasmatique et accessoirement d'éléments produits par l'activité métabolique des cellules rénales [18]. La formation de l'urine est la résultante de trois mécanismes majeurs de la fonction rénale :

- ✓ L'ultrafiltration glomérulaire.
- ✓ La réabsorption tubulaire.
- ✓ La sécrétion tubulaire.

1.1. Filtration glomérulaire

Les glomérules jouent un rôle de filtre au sein du néphron pour conduire à la formation de l'urine primitive appelée l'ultrafiltrat glomérulaire.

C'est la première étape de la formation d'urine qui consiste en un passage d'eau et de substances dissoutes du sang vers la capsule de Bowman à travers les fenestrations des capillaires glomérulaires [11].

Cette filtration glomérulaire dépend essentiellement de la perméabilité de la barrière glomérulaire et de la pression de part et d'autre de cette barrière.

La filtration des substances dissoutes dépend de leur taille et de leur charge, en effet les cellules endothéliales sont constituées de pores de 50 à 100 nm de diamètre et retiennent donc les gros composants sanguins, la membrane basale est composée de glycoprotéines chargées négativement formant ainsi une barrière électrostatique, il y a donc une sélectivité de charge électrique, les molécules chargées positivement passent plus facilement la membrane de filtration que celles chargées négativement [10],[19].

Les cellules épithéliales formées par des podocytes reliés entre eux par les pédicelles entourant chaque capillaire et délimitant des pores en forme de fente de 20 à 50 nm de diamètre permettant de parfaire la sélectivité de taille, ne laissant passer que les molécules de faibles poids moléculaires, inférieures ou égal à 68 000 Dalton (Da) [10].

On obtient donc une urine primitive dépourvue d'éléments figurés du sang et de molécules à haut poids moléculaires telle que la plupart des protéines [10]. Les substances liées aux protéines plasmatiques ne peuvent donc pas traverser cette barrière non plus.

1.2. Fonction tubulaire

L'urine primitive arrivant dans les tubules va subir une succession de phénomènes de sécrétion et de réabsorption assurés par des systèmes de transports spécifiques fonctionnant grâce aux gradients chimiques ou électriques.

On parle de réabsorption tubulaire lorsque les substances contenues dans l'urine primitive regagnent le sang, c'est-à-dire que la substance est réabsorbée dans le plasma périrubulaire afin de rejoindre la circulation sanguine rénale [20].

Il y a réabsorption de certaines substances puisque l'organisme en a besoin pour fonctionner, certaines lui sont indispensables notamment l'eau et les électrolytes [21].

Environ 99% du filtrat est réabsorbé dans les tubules rénaux, soit 1% du filtrat seulement est évacué de l'organismes sous forme d'urines définitive [22].

On parle de sécrétion tubulaire, lorsque les substances du plasma périrubulaire passent dans la lumière tubulaire afin d'être éliminées [20].

2. Fonction endocrine

Le rein intervient dans la synthèse et la production de substances ou d'hormones.

2.1. L'érythropoïétine

Le rein, plus précisément les cellules interstitielles périrubulaires qui siègent dans la partie cortical du rein synthétisent l'érythropoïétine, une hormone stimulant la production des globules rouges au niveau des organes hématopoïétiques (rate, moelle osseuse) [10].

Sa synthèse de base est faible mais celle-ci est stimulée en réponse à une hypoxie, c'est-à-dire à une baisse de pression d'oxygène dans le rein, perçue par les cellules interstitielles [22].

2.2. La vitamine D

Le rein participe à l'activation de la vitamine D (*Figure 6*), en produisant son métabolite rénal, qui a un rôle primordial dans l'absorption du calcium au niveau intestinal et de l'incorporation de celui-ci dans l'os assurant ainsi sa croissance [19].

On retrouve la vitamine D₂ (ergocalciférol) surtout dans les aliments d'origine végétale ou bien la vitamine D₃ (cholécalférol) dans l'alimentation d'origine animale. Ces deux vitamines sont inactives, pour que celles-ci soient activées, elles doivent subir 2 métabolisations :

La première au niveau du foie, le cholécalférol par exemple est métabolisé en 25-hydroxy-cholécalférol qui est toujours inactif et subira par la suite une deuxième métabolisation cette fois ci par les cellules du tubule proximal sous l'action d'une enzyme la «1-alpha hydroxylase». Ce qui donnera par la suite la forme active de la vitamine D qui est le 1,25-dihydroxycholécalférol ou le calcitriol.

Cette hormone stimule ainsi l'incorporation du calcium dans l'os, l'absorption de calcium dans l'intestin et la réabsorption du calcium dans les reins [23].

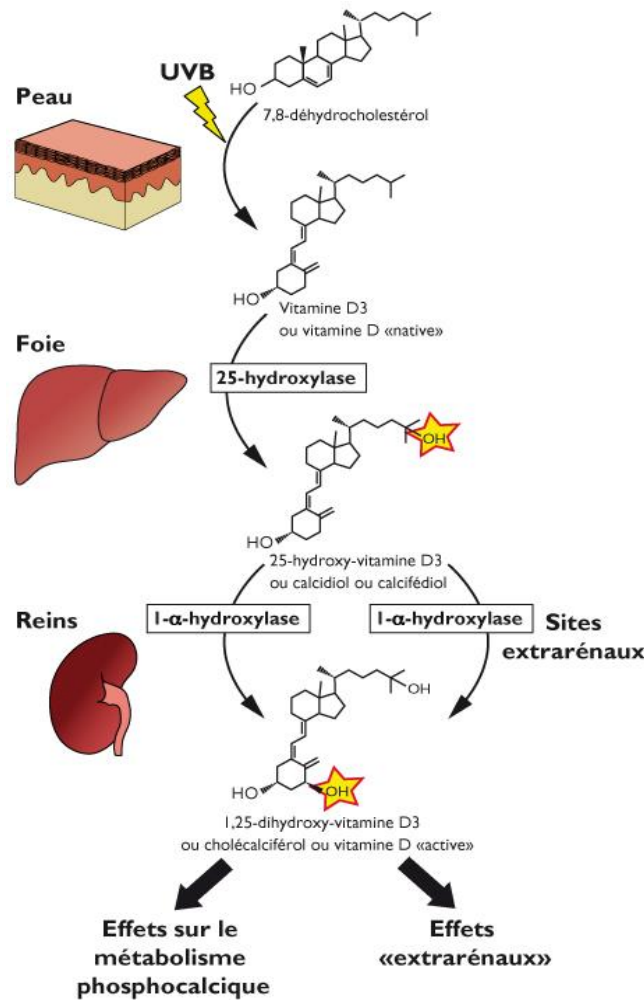


Figure 6 : Biosynthèse de la vitamine D [24]

2.3. La rénine

Le rein est le seul organe capable de libérer dans la circulation de la rénine active. Elle est libérée avec son précurseur la pro-rénine à partir des cellules juxta-glomérulaires situées au niveau des artérioles afférentes (*Figure 7*). Une fois secrétée par l'intermédiaire de plusieurs signaux, la rénine va être à l'origine de l'angiotensine I grâce à une cascade de clivages protéiques à partir de l'angiotensinogène qui est une protéine inactive synthétisée au niveau hépatique. L'angiotensine I circulante est ensuite convertie en angiotensine II, non seulement par l'enzyme de conversion de l'angiotensine I circulante (ECA), mais aussi par l'ECA présente à la surface des cellules endothéliales dans de nombreux lits vasculaires [10].

L'angiotensine II est l'hormone centrale dans le maintien de la pression artérielle du fait qu'elle augmente la volémie et la pression sanguine par son effet vasoconstricteur et la sécrétion d'aldostérone d'hormone antidiurétique (ADH) et d'aldostérone.

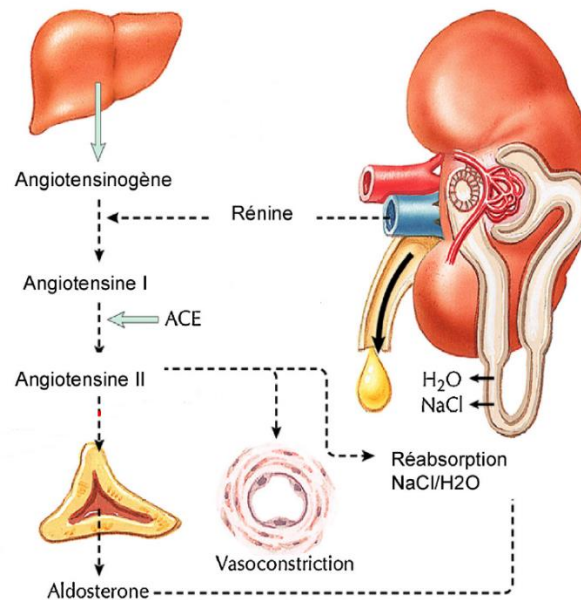


Figure 7 : Rôle du rein dans le système rénine angiotensine aldostérone [25]

III. Insuffisance rénale (IR)

L'insuffisance rénale est définie par une réduction du DFG, qui correspond à une altération de la fonction rénale [16]. Selon la vitesse de cette altération soit brutale ou progressive, on distingue l'insuffisance rénale aiguë (IRA) et l'insuffisance rénale chronique (IRC).

1. Insuffisance rénale aiguë

1.1. Définition

La définition classique de l'IRA correspond à une chute brutale du DFG qui se traduit par une incapacité des reins à éliminer les déchets métaboliques (créatinine, urée, acide urique...) et à contrôler l'équilibre acidobasique, hydroélectrolytique, hormonal, voir osmotique... [26], [27].

Selon les recommandations de la *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), l'IRA correspond à une baisse brutale de la fonction rénale définie par un des trois éléments [28]:

- ✓ Une élévation absolue de la créatininémie ≥ 3 mg/l (26.5Umol/l) en moins de 48 heures
- ✓ Une augmentation de la créatininémie $\geq 50\%$ en 1 à 7 jours
- ✓ Une oligurie $< 0,5$ ml/kg/h sur 6 heures

Dans un but de standardisation, un groupe d'experts a créé la classification "RIFLE", qui définit l'IRA par l'augmentation de la créatinine par rapport à la créatinine de base et la diminution de la diurèse horaire, selon trois stades principaux (Risk, Injury et Failure) et deux stades supplémentaires selon la dépendance à la dialyse (Loss, End stage renal failure). Une version modifiée a été proposée récemment par l'Acute Kidney Injury Network (AKIN). Cette classification a été appliquée et validée dans différentes situations (soins intensifs, milieu hospitalier général, brûlés, nécessité de dialyse) [29].

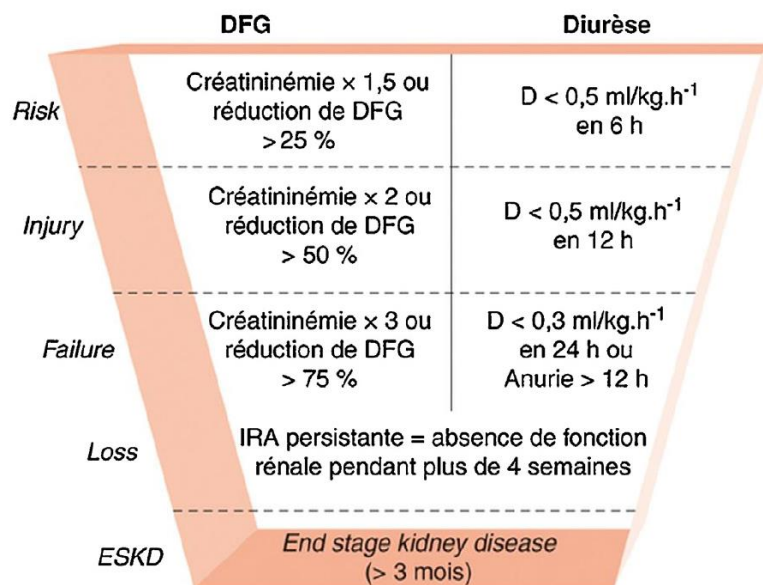


Figure 8 : Score RIFLE [30]

1.2. Classification physiopathologique

On peut classer l'IRA selon son mécanisme de survenue en :

- ✓ IRA pré-rénale.
- ✓ IRA post-rénale.
- ✓ IRA parenchymateuse.

1.2.1. IRA post-rénale

Elle est le résultat d'une obstruction aigüe des voies urinaires à l'étage supra-vésical survenant de façon bilatérale ou sur rein unique anatomique ou fonctionnel. Son étiologie se situe en aval des reins. Elle représente 2 à 10% des causes d'IRA [31], et se répartie en IRA intra-rénale et extra-rénale.

L'augmentation de la pression intra-tubulaire, va s'opposer à la pression de filtration et comme conséquence on aura une diminution du DFG. Si l'obstruction se prolonge, celle-ci s'accompagne d'une inflammation péri-tubulaire puis d'une fibrose tubulo-interstitielle [32].

Une obstruction levée dans les 72 heures ne s'accompagnera généralement pas de séquelles anatomiques ou fonctionnelles, mais au-delà de trois semaines d'obstruction totale, le potentiel de récupération du parenchyme rénal est très limité [32].

Les étiologies sont diverses :

- ✓ Précipitation de cristaux insolubles (Urate, phosphate, médicament tels que l'acyclovir, le méthotrexate ...)[33].
- ✓ Précipitation de protéines (ex : chaînes légères au cours du myélome multiple)
- ✓ Néoplasie : (Cancer prostatique, utérin, colorectal ...)

1.2.2. IRA pré-rénale

Elle représente près de 40% au niveau communautaire et 60% en milieu hospitalier [32].

Elle est due à une mauvaise perfusion des néphrons, ce qui entraîne une diminution du DFG [34]. Fondamentalement, elle est liée à un déséquilibre dans l'apport de nutrition et d'oxygène aux néphrons pendant les périodes de demande énergétique accrue. Par conséquent, tout processus qui affecte la circulation systémique ou diminue la perfusion rénale peut faire chuter le DFG [34].

Chez un individu en bonne santé, des fonctions d'autorégulation sont en place, ce qui contribue à maintenir le DFG. Cependant, chez les patients ayant des antécédents d'IRC, ces mécanismes d'autorégulation peuvent être inadéquats pour renforcer le DFG.

Ce type d'IR reste réversible dès la normalisation de l'hémodynamique rénale sans retentissement sur le parenchyme rénal [32].

Mais si cette hypoperfusion se prolonge, elle peut évoluer vers une atteinte organique sous forme de nécrose tubulaire aigue [32].

Parmi les causes de l'IR fonctionnelle on trouve certains état pathologiques le sepsis, la cirrhose, les états de chocs, l'insuffisance cardiaque..., mais aussi certains médicaments tels que les anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS), les anti-calcineurines...[35]

1.2.3. IRA parenchymateuse

Elle représente 30% à 40% des insuffisances rénales dont la nécrose tubulaire aigue (NTA) en constitue 90%.

Les lésions rénales intrinsèques comprennent des lésions du glomérule, des tubules, de l'interstitium et du système vasculaire. Ces altérations sont très différentes d'un point de vue physiopathologique et comprennent un large éventail d'étiologies, de maladies ou de médicaments incriminés.

Parmi les causes on trouve le syndrome hémolytique et urémique, les états infectieuses (leptospiroses ...), les états de chocs prolongés, certains médicaments tels que les aminosides, les produits de contraste iodés, la vancomycine ...

2. Insuffisance rénale chronique

2.1. Définition

L'IRC correspond à la perte lente permanente et irréversible de la fonction rénale, due à une altération définitive d'un nombre significatif de néphrons fonctionnels [36]. C'est une maladie chronique, longtemps silencieuse, nécessitant au stade terminal un traitement de suppléance par dialyse ou greffe rénale.

D'après l'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES), l'IRC est définie par la diminution permanente du débit de filtration glomérulaire [37].

Elle résulte soit de l'évolution d'une maladie rénale chronique (MRC), soit de la non-récupération après une agression rénale aiguë.

Conformément à un consensus international, les MRC sont définies par l'existence depuis plus de 3 mois :

- ✓ D'une IR définie par un DFG inférieur à 60 ml/ min/1,73 m²
- ✓ Et/ou d'une anomalie rénale morphologique ou histologique à condition qu'elle soit cliniquement significative
- ✓ Et/ou d'une anomalie dans la composition du sang ou de l'urine secondaire à une atteinte rénale.

2.2. Stades de l'IRC

Les critères de diagnostic et de degré de sévérité se fondent sur les classifications de l'IRC adoptées en 2012 par la Haute Autorité de Santé (HAS) et en 2002 par le *National Kidney Foundation / Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF/KDOQI). Le stade de maladie rénale chronique est défini à partir du DFG estimé (**Tableau I et II**) et de la présence de marqueurs d'atteinte rénale.

Tableau 1 : Classifications KDOQI de MRC et de sévérité de l'IRC [33]

	DFG (ml/mn/1,73m ²)	
Stade 1	≥ 90	Atteinte rénale avec DFG normal ou élevé
Stade 2	60-80	Atteinte rénale avec légère diminution du DFG
Stade 3	30-59	Diminution modérée du DFG
Stade 4	15-29	Diminution sévère du DFG
Stade 5	<15	Défaillance rénale

Tableau 2 : Classifications HAS de MRC et de sévérité de l'IRC [35]

	DFG (ml/mn/1,73m ²)	
Stade 1	≥ 90	MRC avec DFG normal ou élevé
Stade 2	60-80	MRC avec DFG légèrement diminué
Stade 3a	45-59	IRC modérée
Stade 3b	30-44	IRC modérée à sévère
Stade 4	15-29	IRC sévère
Stade 5	<15	IRC terminale

2.3. Physiopathologie de l'IRC

L'IRC est secondaire à une maladie rénale initiale, dont l'étiologie diffère d'une personne à l'autre et dont le mécanisme de progression est variable d'un type de maladie à l'autre et d'un patient à l'autre. Une fois présente, la maladie rénale a tendance à progresser vers l'IR terminale [38].

Au cours de la MRC il y a un déclin de la fonction rénale, le nombre de néphrons diminue, différents mécanismes vont alors se mettre en place et vont intervenir dans cette réduction néphronique et vont être à l'origine d'une adaptation physiologique afin de maintenir un DFG normal ceci en augmentant le pouvoir fonctionnel des néphrons restant [38].

Dans un premier temps l'hypertrophie compensatrice va s'accompagner d'une hyperfiltration, c'est-à-dire que la capacité de filtration individuelle de chaque néphron s'accroît, grâce au système rénine angiotensine qui va augmenter la pression capillaire

glomérulaire. Ce mécanisme sera délétère dans un second temps, dû à l'étirement du parenchyme des néphrons qui entraîne progressivement une sclérose des glomérules.

L'adaptation néphronique contribue par elle-même à une auto-aggravation puisque ce mécanisme entraîne une hypertension artérielle et une aggravation de la protéinurie qui sont responsables de lésions touchant les glomérules, les tubules et le tissu interstitiel des néphrons encore sains [39].

Tous ces phénomènes vont contribuer à une destruction progressive de la structure du parenchyme rénal et donc à l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) [39], [40].

3. Physiologie du vieillissement rénale

Le vieillissement se manifeste par de profondes et progressives modifications de l'organisme, et en particulier des reins, dont les transformations anatomiques et les évolutions physiologiques.

Du point de vue anatomique, on observe principalement une diminution de la taille des reins et l'apparition de kystes banaux. Chez l'homme entre 50 et 80 ans, la masse du parenchyme rénal diminue d'environ 30 %. Cette réduction quantitative du capital néphronique intéresse à la fois les glomérules et les tubules [41].

Au niveau des glomérules, on observe, d'une part une hyalinose oblitérante des artérioles afférentes responsable d'une atrophie des capillaires glomérulaires, d'autre part une glomérulosclérose à prédominance corticale causé par une prolifération des cellules mésangiales et à un appauvrissement en cellules épithéliales. Ces phénomènes induisent une réduction de la surface de filtration [41].

Au niveau des tubules, en plus de leur réduction numérique, on note une diminution de leur longueur prédominante au niveau proximal. Au sein des néphrons distaux apparaissent des diverticules tubulaires qui peuvent évoluer vers des kystes [42].

Le vieillissement rénal se traduit également par une fibrose interstitielle médullaire et une dégénérescence graisseuse des sinus, dont les mécanismes ne sont pas bien connus.

Du point de vue vasculaire, l'augmentation des résistances vasculaires rénales liées à l'athérosclérose et à une vasoconstriction persistante entraîne une réduction importante du flux sanguin rénal (600 ml/min à 25 ans contre 300 ml/min à 80 ans) et du DFG [41].

Ces anomalies modifient la pharmacocinétique de certains traitements et exposent particulièrement les sujets âgés, d'une part à la néphrotoxicité des médicaments et d'autre part au surdosage thérapeutique des médicaments à élimination rénale [41].



Rein et pharmacocinétique des médicaments



I. Le métabolisme rénal des médicaments

Malgré les preuves d'une capacité synthétique et catabolique endogène significative, en termes de métabolisme des médicaments, l'hypothèse générale a été que la clairance métabolique des médicaments est déterminée principalement, sinon exclusivement, par le foie tandis que les reins contribuent de manière minimale à la clairance métabolique des médicaments. On prévoit généralement que la contribution du rein à la clairance métabolique du médicament est inférieure à celle du foie étant donné le poids inférieur des organes et le rendement en microsomes rénaux [43]. Néanmoins, il existe aujourd'hui une multitude de ressources *in vitro* et *in vivo* des données démontrant clairement que le rein humain a une capacité de métabolisation significative des médicaments qui, dans certains cas, dépasse celle du foie. Par exemple, la clairance intrinsèque des substrats glucuronidés d'acide mycophénolique et 4-méthylumbelliférone par les microsomes rénaux humains sont comparables à celles des microsomes hépatiques humains [44]. En outre, le taux maximal de glucuronidation du propofol par les microsomes rénaux humains est 3 à 4 fois plus élevé que celui des microsomes hépatiques humains [44].

De nombreuses enzymes situés au niveau du parenchyme rénal jouent un rôle dans le métabolisme et la clairance des composés endogènes et exogènes, y compris les cytochromes P450 (CYP450), les uridine-diphosphate-glucuronosyltransférases (UGT), les estérases, les glutathione-S-transférases, les sulfotransférases et certaines autres enzymes (**Tableau III**) [44]. Par conséquent, les reins peuvent exécuter un large éventail de réactions métaboliques, telles que l'oxydation, la réduction, l'hydrolyse et la conjugaison. Beaucoup de ces réactions facilitent l'élimination des médicaments [1].

Tableau 3 : Liste des enzymes métabolisant les médicaments couramment associés à la biotransformation des médicaments dans le rein[44]

Enzyme phase I	Enzymes de conjugaison	Enzymes hydrolytiques et autres enzymes métabolisantes
- CYP2B6, CYP3A5, CYP4A11, CYP4F2, CYP4F8, CYP4F11, CYP4F12 - Prostaglandines synthétase - Monoamine oxydase - 21 stéroïde hydroxylase	- UGT1A5, UGT1A6, UGT1A7, UGT1A9 ... - N-acétyl transférase - N-méthyl transférase - Glutathion S-transférase - Sulfotransférase - Thiol S-méthyl transférase	- Epoxyde hydrolase - Catalase - Superoxyde dismutase - Glutathion disulfure réductase - Glutathion peroxydase - Glutamyl transférase - Estérases, carboxyestérases

Les deux systèmes enzymatiques les plus impliqués dans le métabolisme des médicaments dans le rein sont le CYP450 et les UGT [44].

1. Cytochrome P450 humain

Le CYP450 humain existe en tant que superfamille d'hème contenant des enzymes qui catalysent le métabolisme oxydatif d'une multitude de composés. En effet, les voies catalysées par le CYP450 servent de mécanisme de clairance clé, afin d'éliminer les produits endogènes et exogènes, y compris des médicaments de toutes les classes thérapeutiques (**Tableau IV**), hormones stéroïdes, eicosanoïdes, cholestérol, vitamines, acides gras et acides biliaires [44].

Il existe 60 gènes P450 humains connus, qui sont classés en 18 familles de gènes et 43 sous-familles sur la base de l'identité de séquence [45]. Les enzymes des familles CYP1, CYP2 et CYP3 sont principalement responsables du métabolisme des médicaments et autres xénobiotiques non médicamenteux, tandis que les enzymes des familles P450 restantes jouent un rôle clé dans la synthèse et le métabolisme des composés endogènes [44].

Tableau 4 : Principaux substrats représentatifs des enzymes du CYP450 métabolisant les médicaments [44]

Enzyme	Principaux substrats représentatifs
CYP2B6	Bupropion, cyclophosphamide, éfaviranz, ifosfamide, kétamine, propofol
CYP2C8	Chloroquine, paclitaxel, répaglinide, rosiglitazone
CYP2C9	Losartan, AINS (célécoxib, diclofénac, flurbiprofène, ibuprofène), phénytoïne, warfarine, hypoglycémiant oraux (glibenclamide, gliclazide)
CYP3A4/5	Carbamazépine, cyclosporine, midazolam, statine (Atorvastatine, simvastatine), inhibiteurs calciques (Diltiazem, vérapamil, nifédipine), inhibiteurs de protéase (indinavir, lopinavir, ritonavir)

2. UDP-glucuronosyltransférases rénales

La glucuronidation représente une voie majeure de métabolisme des substances endogènes et des médicaments. Le rein humain catalyse la formation des glucuroconjugués de plusieurs médicaments (*Tableau V*) [44]. La réaction de glucuronidation implique la conjugaison catalysée par l'UGT d'un substrat endogène ou d'un médicament avec de l'acide glucuronique, qui est dérivé du cofacteur UDP-acide glucuronique (UDPGA). Compte tenu de leur nature polaire, les glucuronides sont excrétés dans les urines. Comme les P450, l'UGT comprend une superfamille d'enzymes. Les UGT ont été classés en trois familles (1, 2 et 3) et quatre sous-familles (1A, 2A, 2B, 3A) sur la base de l'identité de séquence d'acides aminés [44].

Tableau 5 : Principaux substrats représentatifs des enzymes du UGT métabolisant les médicaments
[44]

Enzyme	Principaux substrats représentatifs
UGT1A6	Paracétamol
UGT1A9	Furosémide, acide mycophénolique, phénylbutazone, propofol, raloxifène
UGT2B6	Carbamazépine, chloramphénicol, gemfibrizol, acide valproïque, zidovudine, opioïdes (Naloxone, codéine, morphine ...), AINS (Kétoprofène, fénoprofène)

II. L'élimination rénale des médicaments

Le rein est principalement un organe excréteur des médicaments et de leurs métabolites et a développé des systèmes de transport de grande capacité pour éliminer rapidement les grandes quantités de composés étrangers qui lui sont livrés. Pour ce faire, la filtration à travers la membrane glomérulaire est le principal mécanisme d'excrétion des médicaments et des métabolites dans l'urine. Cependant, ces composés peuvent également être excrétés du sang dans la lumière des tubules rénaux via un transport actif transcellulaire via des transporteurs spécifiques et sélectifs situées au niveau des membranes basolatérales et apicales des cellules épithéliales tubulaires rénales [46].

1. Filtration glomérulaire

Lorsqu'un médicament se déplace dans le sang de l'artère afférente, il pénètre dans le glomérule, qui est le premier site anatomique du rein où un médicament peut accéder à l'urine par simple diffusion. Le glomérule est composé de trois types de cellules disposés en couche qui confèrent à celui-ci une structure formant une barrière empêchant ainsi certains médicaments de gagner la lumière du tubule rénale. Au niveau du glomérule, seul le médicament non lié aux protéines plasmatiques est disponible pour la filtration [47].

Les médicaments ayant un poids moléculaire supérieur à 68 000 Da ne sont pas filtrés. La force d'électronégativité causée par le sulfate d'héparine de la membrane basale glomérulaire intacte impose également une sélectivité de charge retardant la filtration des médicaments à charge négative nette [47].

En revanche, le pH sanguin ou urinaire et la liposolubilité ne sont pas des facteurs qui affectent la filtration du médicament. Les médicaments filtrés pénètrent dans la lumière du néphron et peuvent ensuite subir des phénomènes de réabsorption et d'excrétion tubulaire ou les deux [47].

2. Sécrétion et réabsorption tubulaire

2.1. Les transporteurs rénaux

Les cellules polarisées des tubules rénaux expriment à leur membrane basolatérale ou apicale divers types de transporteurs d'influx ou d'efflux (**Figure 9**). Selon leur localisation et le sens du transport, ces transporteurs facilitent ou, au contraire, limitent le passage des médicaments à travers les cellules tubulaires [48].

Les transporteurs tubulaires rénaux permettent les échanges entre le sang et l'urine, soit dans le sens d'une excrétion/sécrétion, soit dans celui d'une réabsorption des substances filtrées [48].

Il existe de nombreux transporteurs tubulaires rénaux de médicaments. Ils appartiennent à différentes familles dont les principales sont les transporteurs d'anions organiques (OAT) et les transporteurs de cations organiques (OCT). Ces transporteurs sont exprimés des deux côtés des cellules tubulaires rénales. Cependant, il est considéré que les OAT sont majoritairement exprimés sur la membrane basolatérale alors que les OCT se trouvent pour la plupart sur la membrane apicale de la bordure en brosse [46].

D'autres familles de transporteurs existent également telles que la famille des glycoprotéines P (Pgp) et MRP (*Multi-Drug Resistance Proteins*).

De plus, certains médicaments de type peptidique sont connus pour être sécrétés et réabsorbés dans les tubules rénaux par l'intermédiaire de transporteurs peptidiques (PEPT) [46].

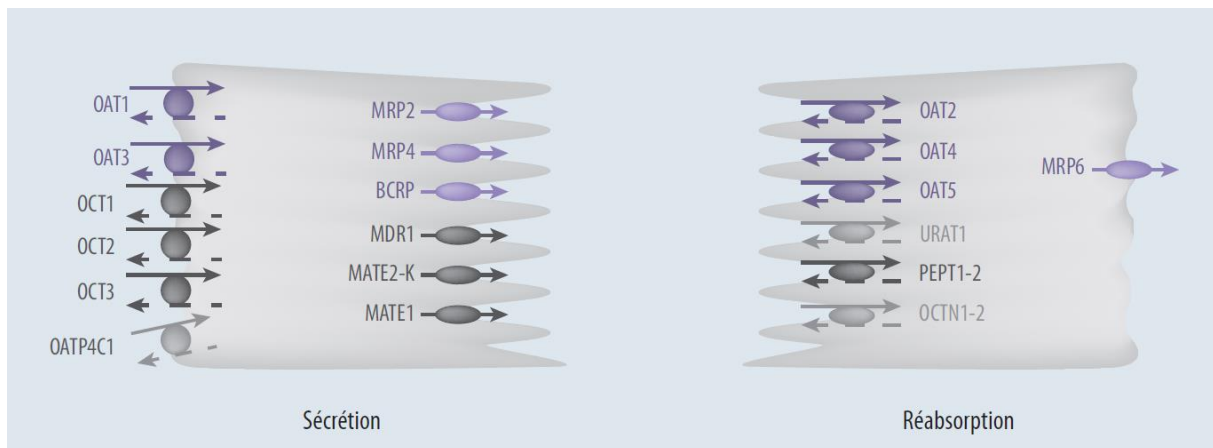


Figure 9 : Les différents transporteurs exprimés par les cellules tubulaire rénales [48]

2.1.1. Transporteurs au pôle basal

Les protéines OAT1 et OAT3 transportent une multitude de substrats incluant des substances et des molécules endogènes (nucléotides cycliques, urate, alphacétoglutarate) et des médicaments. Bien qu'il y ait un recouvrement partiel de substrats, OAT1 est particulièrement en charge de la sécrétion des AINS, du furosémide, du cidofovir, de la zidovudine et du méthotrexate, tandis qu'OAT3 accepte de plus grosses molécules amphipatiques comme les statines, voire des cations comme les anti-H2 [48].

La protéine OATP4C1 transporte des substances telles que la digoxine, la triiodothyronine et le méthotrexate. OCT2 participe quant à lui à l'excrétion des médicaments hypoglycémiant (metformine) et des médicaments anticancéreux (cisplatine) [48].

2.1.2. Transporteurs au pôle apical

Parmi les transporteurs présents au pôle luminal de la cellule tubulaire, OAT4 et URAT1 contribuent respectivement à la réabsorption du méthotrexate, de l'estrone sulfate, et de l'acide para-amino-hippurique ainsi qu'à la régulation du taux d'acide urique sérique, le transporteur URAT1 étant d'ailleurs la cible des médicaments uricosuriques [48].

Les PEPT permettent la réabsorption de dipeptides ou de tripeptides endogènes, mais également celle des molécules exogènes dites "peptide-like" telles que des antibiotiques de la famille des bêtalactamines (céfadoxil, céfixime), des inhibiteurs de l'enzyme de conversion

de l'angiotensine (captopril, énalapril) [46], [48].

Étonnamment, le valaciclovir, qui n'est pas un peptide, s'est également révélé être transporté par PEPT [46].

MRP2 contribue à la détoxification des médicaments et des composés endogènes et exogènes, principalement sous leur forme conjuguée. Cependant, dans certaines situations pathologiques ou lors d'une exposition prolongée à un médicament, la MRP2 joue un rôle important dans la protection du tubule proximal. En effet, l'expression de MRP2 dans le rein, mais pas dans le foie, 8 jours après l'administration de cisplatine est augmentée par rapport au moment de l'administration [46].

MRP4 participe à la sécrétion de médicaments anticancéreux (6-mercaptopurine, 5-fluorouracile, méthotrexate) et d'antiviraux à structure nucléosidique (notamment zidovudine, lamivudine, ganciclovir). Le BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*) excrète de grosses molécules anioniques parmi lesquelles la rosuvastatine, le méthotrexate et son métabolite 7-OH-méthotrexate [48].

L'oxaliplatine, la cimétidine et la metformine sont sécrétées dans l'urine via MATE1 et MATE2-K (*Multi-antimicrobial extrusion protein*) [48].

2.2. Sécrétion tubulaire

Les transporteurs sont principalement localisés dans le tubule proximal qui est le principal site de transport et utilisent l'ATP ou un gradient de concentration transmembranaire pour la sécrétion des médicaments [49].

Les médicaments dans le sang peuvent traverser l'endothélium capillaire à travers les fenestrations et diffuser vers le liquide interstitiel selon un gradient de concentration, à ce niveau les médicaments peuvent se lier aux transporteurs d'acide ou de base organique de haute affinité, fournissant une voie de transport active pour les médicaments à caractère anionique et cationique (**Tableau VI**), pour accéder aux cellules du tubule proximal et gagner la lumière tubulaire [47].

Tableau 6 : Les médicaments sécrétés activement par le tubule proximal [47]

Anions organiques	Cations organiques
Acide ascorbique, diurétique de l'anse et thiazidiques, méthotrexate, naproxène, nitrofurantoïne, pénicillines, probénécide, prostaglandines, acide salicylique, sulfamides	Amantadine, amiloride, cimétidine, éphédrine, méthadone, morphine, pindolol, procainamide, quinidine, triamtèrene, triméthoprime

Vu que ce type de transport est saturable et constitue le principal moyen pour l'élimination de nombreux composés, des interactions médicamenteuses importantes peuvent se produire à ce site par compétition au niveau du site liaison. L'exemple le plus connu est l'utilisation du probénécide pour prolonger les effets de la pénicilline. La liaison aux protéines plasmatiques n'interfère pas avec la sécrétion, probablement en raison d'une élimination rapide du médicament non lié et dissociation rapide du complexe médicament-protéine [47], [50].

2.3. Réabsorption tubulaire

Les médicaments peuvent être réabsorbés de la lumière tubulaire (principalement le TCD) à la circulation rénale. Elle peut se faire selon deux mécanismes : l'un actif et l'autre passif.

2.3.1. Diffusion passive

Intéresse les acides et les bases faibles. Le facteur limitant de ce phénomène est la polarité et la solubilité du médicament. En solution, les médicaments se dissocient et atteignent l'équilibre entre un état ionisé et non ionisé. Les concentrations finales de chaque état dépendent du pKa du médicament et dans ce cas, du pH urinaire où il est dissous.

La paroi tubulaire se comporte comme une barrière lipidique pouvant être traversée par des molécules liposolubles et non ionisées [47].

La réabsorption tubulaire d'un médicament non ionisé se produit par diffusion passive établie par un gradient de concentration lumière-sang. En revanche, les médicaments ionisés

sont généralement plus hydrosolubles et sont excrétés car ils ne peuvent pas traverser la membrane apicale des cellules tubulaires.

Chez l'Homme le pH urinaire est compris entre 5 et 7,5. Un acide faible en milieu alcalin est fortement ionisé, la fraction ionisée ne peut pas franchir la paroi tubulaire, reste dans l'urine où il sera éliminé. Donc, l'alcalinisation des urines favorise l'élimination des acides faibles. A l'opposé, l'élimination des bases faibles est accrue par l'acidification des urines [50].

2.3.2. Diffusion facilitée et transport actif

Certains médicaments dont la structure ressemble aux acides aminés essentiels peuvent être réabsorbés activement tels que la lévodopa, α -métyldopa et la thyroxine [51].

3. L'élimination chez le sujet insuffisant rénal

L'élimination du médicament dépend fortement du niveau de la fonction rénale. Par conséquent, la mesure (ou l'estimation précise) du DFG est cruciale pour un dosage approprié du médicament. Dans l'IRC, l'élimination du médicament par filtration glomérulaire est diminuée, ce qui entraîne à un prolongement de la demi-vie d'élimination du médicament libre [52]. Il est bien connu que la clairance de la créatinine endogène est bien corrélée à l'élimination rénale de la plupart des médicaments. Cependant, il est courant que les professionnels de santé omettent de prendre en compte les estimations de la clairance de la créatinine avant d'administrer des médicaments [53].

L'excrétion de la plupart des médicaments éliminés par sécrétion active est également réduite vu qu'il s'agit d'un processus dépendant de transporteurs avec des niveaux de médicament plus élevés, ce phénomène à caractère saturable atteint une limite conduisant à une demi-vie d'élimination accrue [49].

De plus, un groupe ayant mesuré l'expression de l'ARNm des transporteurs OAT dans le rein de sujets humains souffrant de légère dysfonction rénale ont rapporté une diminution significative de l'expression de OAT comparativement à des sujets témoins sains. Ces données cliniques suggèrent que la sécrétion tubulaire active et les transporteurs de médicaments rénaux sont altérés chez les patients souffrant d'IR [54].

Les patients atteints d'IR peuvent aussi développer une accumulation en raison de la compétition pour ces voies de sécrétion entre les substances endogènes et les médicaments [53].



Néphrotoxicité médicamenteuse



Les reins sont fréquemment exposés à des médicaments et / ou à des métabolites toxiques et sont donc un site courant de toxicité médicamenteuse. La néphrotoxicité médicamenteuse est l'une des principales causes d'IRA dans le monde. En plus de causer des lésions rénales, la toxicité chronique des médicaments peut, dans certains cas, entraîner une MRC et éventuellement une IRCT. Les médicaments peuvent également interférer avec les mécanismes de transport normaux dans le rein, entraînant divers troubles électrolytiques et acido-basiques [55].

Les cellules épithéliales rénales peuvent être exposées à des concentrations médicamenteuses beaucoup plus élevées (300 à 1000 fois) que dans les autres tissus du fait de l'existence d'un gradient osmotique cortico-médullaire favorisant l'accumulation interstitielle des médicaments au niveau des papilles et de la zone médullaire. Le rôle du tubule rénal dans la réabsorption des solutés expose également le rein à une concentration particulièrement élevée de substances médicamenteuses tant dans la lumière tubulaire que dans la cellule tubulaire. Ainsi, l'atteinte rénale médicamenteuse peut concerner l'intégralité de la structure rénale : les glomérules, les tubules, le tissu interstitiel et les vaisseaux [56].

I. Fréquence et gravité

La néphrotoxicité médicamenteuse demeure un problème médical fréquent, d'expression clinique variée, allant d'un simple trouble ionique à l'IR sévère. L'incidence des lésions rénales peut atteindre les 60 % [57].

17 à 33 % des IRA intra-hospitalières sont dues à des agents néphrotoxiques [57], [58]. Son incidence est croissante du fait de l'émergence de nouvelles molécules potentiellement néphrotoxiques et de la multiplication des prescriptions médicamenteuses [59], les patients hospitalisés en unité de soins intensif reçoivent deux fois plus de médicaments dont approximativement 20% sont considérés néphrotoxiques augmentant plus le risque de développer une IRA [60].

Néanmoins, la néphrotoxicité médicamenteuse n'est pas toujours reconnue en raison du caractère silencieux de la symptomatologie, de l'absence de normes d'identification, et le lien de causalité entre un médicament et l'atteinte rénale pouvant être difficile et nécessite une

connaissance du médicament et de son mécanisme lésionnel [56], [57].

L'IRA médicamenteuse, surtout si elle survient avec d'autres défaillances viscérales, est associée à une surmortalité avec une multiplication du risque de décès par 5,5 dans certaines études [59]. Elle est également grevée d'une lourde morbidité : nécessité de dialyse dans 20 à 60 % des cas, persistance d'une IR résiduelle chez 15 % des patients [59]. Enfin, il faut souligner le rôle délétère de la survenue d'une IRA médicamenteuse sur l'évolution d'une néphropathie pré-existante [59].

L'IRA médicamenteuse est plus fréquemment décrite chez le sujet âgé, chez le porteur de rein unique fonctionnel ou de transplant rénal et au cours de certaines maladies générales telles que le diabète, la maladie athéromateuse diffuse ou le myélome multiple [59].

II. Facteurs de risque de néphrotoxicité

1. Facteurs de risque innés du patient

Il existe des facteurs de risque innés qui augmentent la néphrotoxicité du médicament. Dans la mesure du possible, ces facteurs de risque doivent être corrigés avant de prescrire un médicament potentiellement néphrotoxique. La présence de facteurs de risque non modifiables devrait inciter à une analyse du rapport bénéfice-risque (*Figure 10*) [3], [61].

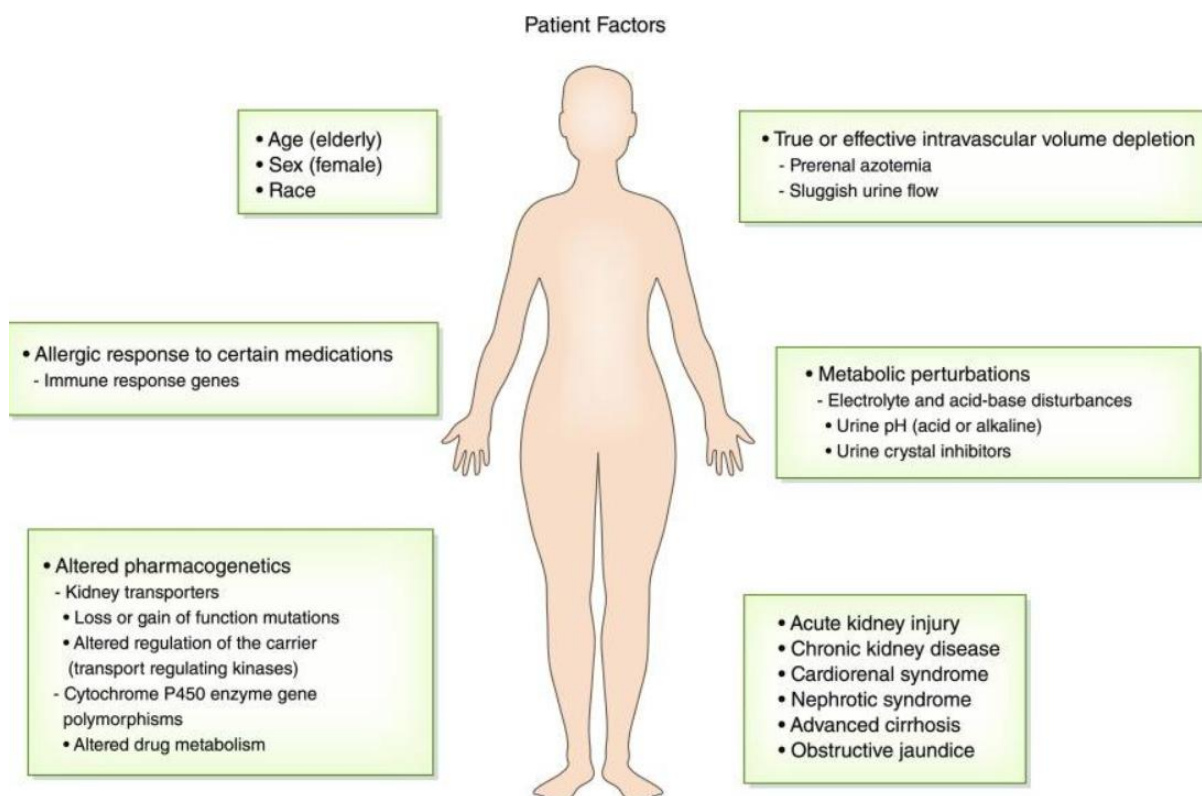


Figure 10 : Facteurs liés au patient qui augmentent le risque de néphrotoxicité médicamenteuse [3]

1.1. Age et sexe

L'âge avancé et le sexe féminin sont associés à une réduction de la masse musculaire avec une baisse de la créatininémie et une surestimation du DFG et à une diminution de l'eau corporelle totale ce qui contribue à une augmentation de la concentration sérique des médicaments conduisant à une posologie inappropriée et un surdosage plasmatique, favorisant ainsi la néphrotoxicité [61], [62].

1.2. Hypovolémie et l'hypoalbuminémie

L'hypovolémie relative (syndrome néphrotique, insuffisance hépatique, insuffisance cardiaque congestive) ou effective (diurétiques, vomissement, diarrhée) augmentent le risque de néphrotoxicité due à une IR fonctionnelle et une exposition médicamenteuse accrue des cellules tubulaire à la molécule mère et/ou aux métabolites.

L'hypoalbuminémie augmente la fraction libre du médicament dans le sérum, ce qui expose les cellules rénales à des concentrations médicamenteuses plus élevées.

1.3. Troubles métaboliques

Un certain nombre d'anomalies métaboliques peuvent également augmenter le risque d'effets indésirables sur les reins avec certains médicaments. Par exemple, les troubles électrolytiques tels que l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie et l'hypocalcémie augmentent la néphrotoxicité associée aux aminosides [63], [64].

Une hypercalcémie sévère entraîne une vasoconstriction de l'artériole afférente et une perte tubulaire de sodium et d'eau, ce qui augmente les lésions médicamenteuses néphrotoxiques.

Les troubles métaboliques qui modifient le pH urinaire augmentent également le risque de dépôt de cristaux intra-tubulaires avec certains médicaments [3].

1.4. Polymorphisme génétique

La pharmacogénétique explique la réponse hétérogène des patients aux médicaments (sous-dosage, surdosage...) par un polymorphisme concernant la constitution génétique pouvant accroître la vulnérabilité du rein aux médicament néphrotoxiques.

Comme le rein participe au métabolisme des médicament, plusieurs enzymes tels que CYP450 présentent des polymorphismes génétiques favorisant parfois la réduction du métabolisme et l'augmentation du risque de néphrotoxicité [3].

Le polymorphisme touche aussi les gènes codant pour des protéines de transport impliquées dans l'élimination des médicaments par le rein ainsi que les voies de réparation après une lésion médicamenteuse. Les mutations touchant les transporteurs apicaux qui réduisent l'efflux des médicaments de la cellule à l'urine entraînent la perte de leur fonction et favorisent leur néphrotoxicité en augmentant leurs concentrations intracellulaires. Le syndrome de Fanconi induit par le Ténofovir en représente un exemple. Les patients infectés par le VIH recevant du Ténofovir et ayant développé un syndrome de Fanconi présentaient une mutation nucléotidique unique (Guanine → Adénine) touchant le gène codant pour le transporteur d'efflux MRP-2, qui transporte le Ténofovir hors de la cellule dans l'urine [3].

1.5. Terrain et comorbidités

Une MRC sous-jacente est considérée comme un facteur de risque important qui rend le rein vulnérable aux lésions néphrotoxiques, vu que la réduction du DFG entraîne des posologies excessive des médicaments excrétés par les reins et une exposition accrue dans un nombre réduit de néphrons fonctionnels et des cellules tubulaires [63].

Les terrains particuliers (cancer, diabète sucré, hypertension, ... etc). La polymédication particulièrement fréquente chez les personnes âgées [57].

Exemples :

Le diabète semble augmenter le risque de néphrotoxicité induite par les aminosides, les AINS et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [65].

Le sepsis est un facteur de risque majeur de néphrotoxicité, du fait des altérations hémodynamiques systémiques et rénales associées, et de l'effet synergique expérimental entre l'endotoxine et les médicaments néphrotoxiques [66].

Les patients atteints de myélome multiple présentent un risque de toxicité rénale accru, notamment lorsqu'ils reçoivent des médicaments qui favorisent la précipitation intratubulaire [57].

2. Facteurs de risque liés aux médicaments

La première étape du développement d'une lésion rénale implique l'exposition à un agent potentiellement néphrotoxique (*Figure 11*). Les patients sont exposés à une variété de médicaments néphrotoxiques telles que les agents antimicrobiens, les médicaments anticancéreux, les analgésiques et les agents immunosuppresseurs... [3].

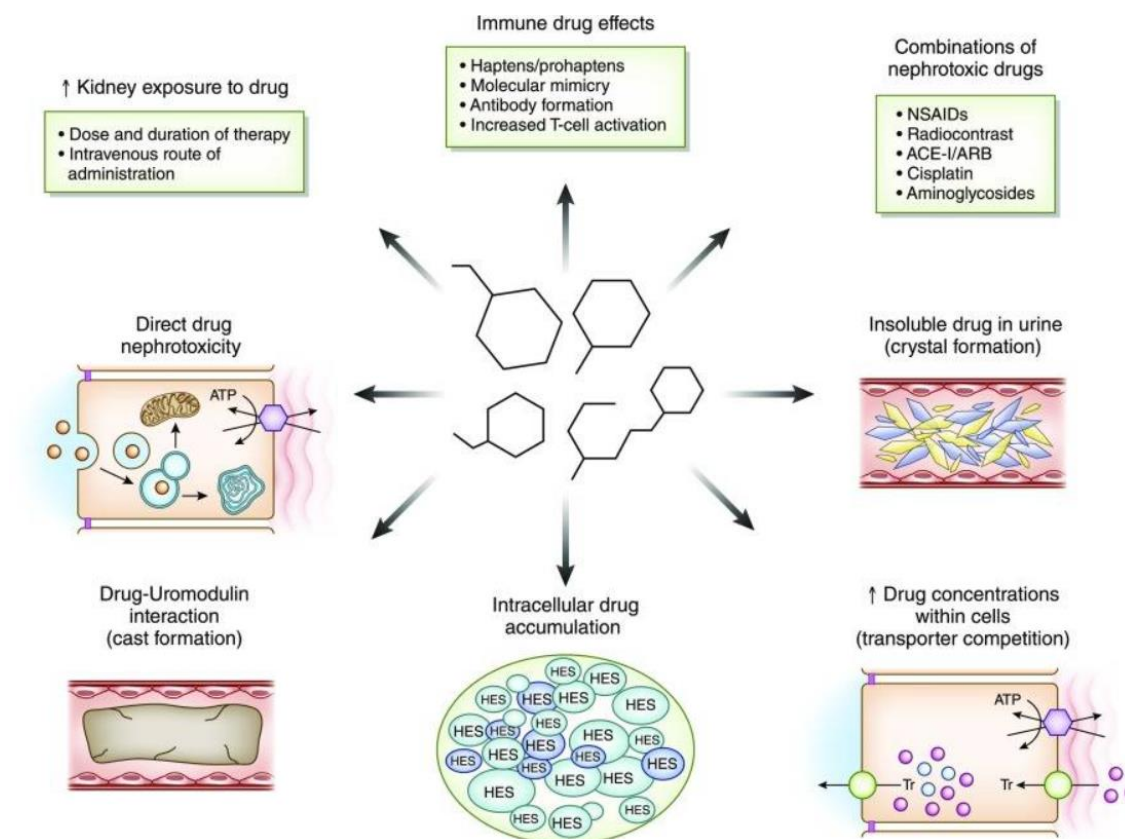


Figure 11 : Facteurs médicamenteux associés à un risque accru de néphrotoxicité [3]

2.1. Toxicité innée du médicament

Un certain nombre de médicaments conservent un potentiel plus élevé de lésions rénales en raison de leur néphrotoxicité innée plus importante. Ces médicaments, qui comprennent les aminosides, l'amphotéricine B, les polymyxines et le cisplatine, peuvent provoquer des lésions rénales avec des doses thérapeutiques et de brèves durées d'exposition [63], [67]–[69].

2.2. Dose et durée d'exposition

Des doses élevées et des traitements prolongés de certains médicament augmenteront le risque de lésion rénale par une exposition excessive du rein, même chez les patients présentant un risque sous-jacent minime ou nul. Plusieurs médicaments tels que les aminosides, les platines, l'amphotéricine B et la colistine entrent dans cette catégorie [70], [71].

2.3. Associations médicamenteuses

Les associations de médicaments néphrotoxiques potentiels peuvent augmenter le risque de lésion rénale avec des exemples tels que la vancomycine + pipéracilline / tazobactam (PTZ), les AINS + les produits de contrastes et le cisplatine + aminosides [64].

Les médicaments entrent en compétition avec les substances produites de manière endogène et d'autres médicaments pour les protéines de transport et les transporteurs d'afflux / d'efflux, ce qui peut augmenter la concentration intracellulaire du médicament et le risque de lésions rénales [63], [67].

La néphrotoxicité survient lorsqu'un médicament est un substrat d'un ou de plusieurs transporteurs inhibés par d'autres médicaments coadministrés entraînant une augmentation de la concentration intracellulaire et / ou circulante du médicament néphrotoxique [1].

Comme exemple le ténofovir est principalement un substrat de l'OAT1 et dans une moindre mesure de l'OAT3, ensemble, ils transportent l'antiviral nucléotidique du sang vers le tube contourné proximal. Le médicament est ensuite transporté hors milieu intracellulaire dans l'urine par MRP4. Le ritonavir, un inhibiteur de plusieurs transporteurs exprimés dans le rein, y compris les MRP, augmentant ainsi la concentration intracellulaire des métabolites toxiques, ce qui augmente la possibilité à développer une néphrotoxicité chez les patients prenant du Ritonavir en association avec le Ténofovir par rapport aux patients traités par le Ténofovir seul (*Figure 12*) [72].

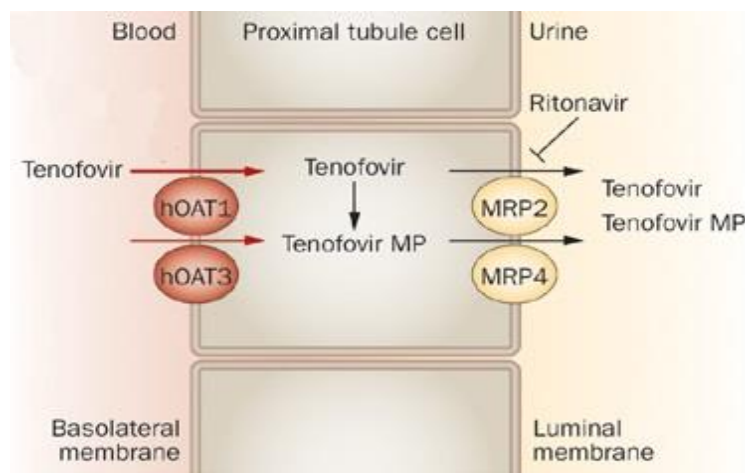


Figure 12 : Mécanisme de sécrétion tubulaire du Ténofovir en présence du Ritonavir [73]

2.4. Caractéristiques du médicament

Les médicaments et métabolites insolubles dans l'urine peuvent provoquer une néphropathie cristalline aiguë en précipitant dans les lumières tubulaires distales [3].

Ce processus est renforcé par des débits urinaires réduits, un pH urinaire (selon le pKa du médicament), une dose excessive de médicament et des débits de perfusion rapides. En plus d'obstruer le flux urinaire, les cristaux précipités provoquent une inflammation dans l'interstitium.

Un pH urinaire acide (<5,5) augmente le dépôt intra-tubulaire de cristaux de médicaments tels que la sulfadiazine, le méthotrexate et le triamterène qui ont une solubilité limitée dans un environnement à pH bas [70], [74]. L'urine alcaline (pH > 6,0) augmente la précipitation cristalline dans les lumières tubulaires de médicaments tels que l'Indinavir, l'Atazanavir, et la Ciprofloxacine. De plus, des médicaments tels que le Topiramate, le Zonisamide et l'acétazolamide induisent une alcalinisation d'urine en inhibant l'anhydrase carbonique, favorisant ainsi la précipitation du phosphate de calcium dans les tubules et augmentant le risque de néphrolithiase [3].

Une caractéristique intéressante du médicament qui augmente la néphrotoxicité est la charge positive, tels que les aminosides polycationiques, qui sont attirés par les phospholipides de la membrane tubulaire proximale chargés négativement [75]. La néomycine a une charge cationique plus élevée et est plus néphrotoxique que l'amikacine, qui a une charge cationique inférieure.

3. Facteurs de risques liés aux reins

Une exposition rénale significative aux médicaments se produit en raison du flux sanguin élevé vers le rein. De nombreuses cellules rénales, en particulier celles de l'anse d'Henle, se situent dans un environnement relativement hypoxique en raison des taux métaboliques élevés nécessaires pour transporter activement de nombreux solutés via le transport entraîné par Na^+/K^+ ATPase. Cette activité métabolique et cet environnement hypoxique favorisent une sensibilité accrue aux lésions en cas d'exposition à des médicaments potentiellement néphrotoxiques. Un autre facteur qui augmente la néphrotoxicité rénale est la

forte concentration en molécules mères et de leurs métabolites qui se développent dans le parenchyme rénale et l'interstitium en raison de l'énorme capacité de concentration du rein [3].

La biotransformation des médicaments et d'autres substances par plusieurs systèmes d'enzymes rénales, y compris les CYP450 et des monooxygénases, favorise la formation de métabolites toxiques et de radicaux libres. La présence de ces sous-produits du métabolisme fait pencher la balance en faveur du stress oxydatif, qui dépasse la capacité des systèmes physiologiques de lutte contre les antioxydants et augmente les lésions rénales par alkylation ou l'oxydation de l'acide nucléique, l'altération des protéines, la peroxydation des lipides, et de l'ADN brin pauses (**Figure 13**) [3].

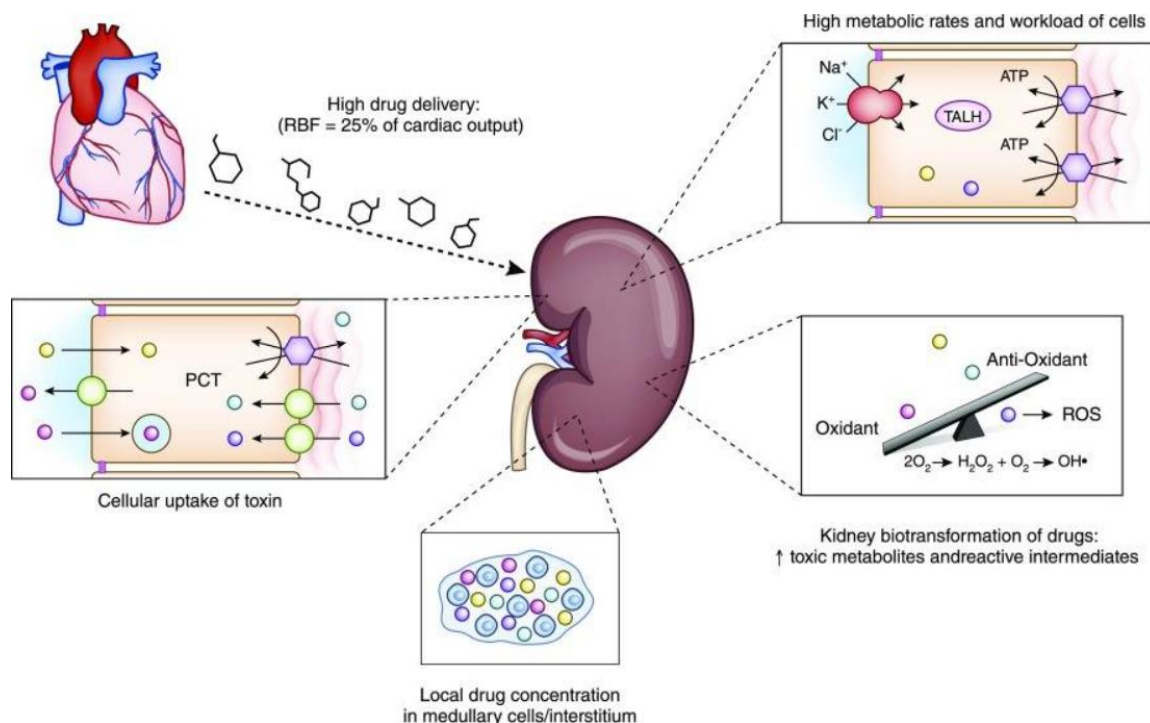


Figure 13 : Facteurs rénaux augmentant le risque de néphrotoxicité médicamenteuse [3]

III. Mécanismes physiopathologiques

1. IRA fonctionnel

La principale agression est l'hypoperfusion rénale dû à une diminution du volume intravasculaire, une prise de diurétiques, une modification de la résistance vasculaire ou un faible débit cardiaque [76]. La baisse du taux de filtration glomérulaire est proportionnelle au niveau d'hypoperfusion. La réponse physiologique normale consiste à l'autorégulation rénale qui est principalement régie par une combinaison d'une vasodilatation de l'artériole afférente et d'une vasoconstriction de l'artériole efférente. Ces mécanismes permettent de maintenir un flux sanguin rénal et un débit de filtration glomérulaire constant sur une large gamme de pressions artérielles moyennes. La vasodilatation artériolaire préglomérulaire est sous le contrôle des prostaglandines et le monoxyde d'azote, tandis que la vasoconstriction artériolaire postglomérulaire est sous le contrôle de l'angiotensine II. L'autorégulation rénale est altérée lorsque la pression artérielle moyenne chute en dessous de 65 mmHg [76].

Les AINS ont été impliqués dans plusieurs formes de lésions rénales, principalement l'IRA à médiation hémodynamique [76]. La synthèse de prostaglandine est généralement augmentée dans les conditions d'hypotension. Les prostaglandines agissent pour vasodilater l'artériole afférente et aident ainsi à augmenter le flux sanguin dans le glomérule [76]. Les AINS, en inhibant la synthèse des prostaglandines, peuvent aggraver l'IR en empêchant d'avantage la dilatation des artérioles afférentes [76]. L'IRA associée à l'administration d'AINS est habituellement réversible une fois que l'agent incriminé a été arrêté.

Les inhibiteurs de la calcineurine peuvent altérer la perfusion rénale en provoquant une vasodilatation de l'artériole rénale afférente [76]. On pense que les modifications de l'hémodynamique rénale sont dû à la production de l'endothéline et du thromboxane A₂, qui produisent une vasoconstriction, et diminue la production de prostaglandines, qui ont des effets vasodilatateurs rénaux. D'autres mécanismes proposés sont l'inhibition du monoxyde d'azote et l'activation du système nerveux sympathique. Les lésions aiguës causées par les inhibiteurs de la calcineurine sont généralement atténuées par une réduction de la dose ou le retrait du médicament [76]. Une surveillance étroite de la fonction rénale et des taux de

médicaments pendant la période initiale de traitement (quelques jours à quelques semaines) peut aider à gérer de manière préventive la détérioration de la perfusion rénale.

Les médicaments qui ont un impact sur le système rénine-angiotensine-aldostérone peuvent augmenter le risque de lésion pré-rénale par leurs actions sur l'artériole efférente. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine réduisent la synthèse ou l'activité de l'angiotensine-II, ce qui entraîne la dilatation de l'artériole efférente, diminuant par conséquent la pression de perfusion intrarénale [76]. La surveillance est plus importante après le début du traitement. Une augmentation de la créatinine peut être attendue et n'est généralement pas préoccupante à moins qu'elle ne dépasse 30% de la valeur initiale. Une augmentation au-dessus de ce seuil ou qui ne se stabilise pas dans les 6 à 12 semaines suivant le début du traitement peut être considérée comme une lésion rénale induite [76].

2. IRA parenchymateuse

Comprend les lésions rénales résultant au niveau des tubules rénaux, du glomérule, des structures vasculaires ou de l'interstitium. Elle a été impliquée dans 10 à 50% des cas d'IRA [76]. Parmi ceux-ci, la nécrose des tubulaire aigue est la plus fréquente.

2.1. Nécrose tubulaire aigue (NTA)

La NTA est fréquente chez les patients gravement malades et résulte fréquemment d'une IRA pré-rénales prolongées ou de médicament néphrotoxiques. Dans ce dernier cas, plusieurs mécanismes sont possibles : effet de la drogue sur les phospholipides membranaires, peroxydation lipidique, formation de radicaux libres, altération du métabolisme mitochondrial, induction de l'apoptose et inactivation des transports protéiques. Le niveau très élevé d'activité métabolique des cellules du tube proximal en fait la cible privilégiée des agressions toxiques, hypoxiques et ischémiques. Ce phénomène dose dépendant se traduit généralement au bout de quelques jours par une IRA [77].

La NTA d'origine médicamenteuse est le plus souvent causée par les aminosides, l'amphotéricine B, les agents de radio-contraste, le cisplatine et plusieurs agents antirétroviraux (adéfovir, cidofovir, ténofovir, foscarnet) [76].

2.2. Néphrite interstitielle aiguë (NIA)

La NIA peut affecter à la fois les tubules rénaux et l'interstitium. Elle est caractérisée par des infiltrats inflammatoires interstitiels et un œdème. Les glomérules et les vaisseaux conservent une apparence normale puisqu'ils ne sont pas affectés [78]. Les causes de la NIA varient, mais les médicaments sont impliqués dans la majorité des cas [78].

La NIA d'origine médicamenteuse a un délai moyen d'apparition survenant environ 10 jours après l'initiation de l'agent incriminé, bien que la période de latence puisse être aussi courte qu'un jour pour certains antibiotiques ou jusqu'à plusieurs mois avec les AINS [78]. Les médicaments les plus couramment impliqués sont les antibiotiques β -lactamines, les sulfamides, la plupart des AINS, les inhibiteurs de la pompe à protons et les antiviraux (aciclovir, indinavir) [78].

La gestion commence par la suppression de l'agent causal. Bien qu'une récupération rénale soit observée, elle peut être incomplète dans de nombreux cas [76].

2.3. Néphropathies glomérulaires

La glomérulonéphrite (GN) englobe plusieurs maladies glomérulaires provoquées par divers mécanismes immunologiques. Bien que rare, il existe quatre types de glomérulonéphrite médicamenteuse : le syndrome néphrotique, la glomérulosclérose segmentaire focale, la néphropathie membraneuse et la glomérulonéphrite membranoproliférative [76].

Avec le syndrome néphrotique, les dommages aux glomérules sont secondaires à l'inflammation. Il est théorisé qu'il s'agit d'un processus immunitaire inflammatoire à médiation cellulaire. Les médicaments qui ont été associés à cette forme d'atteinte glomérulaire comprennent les AINS, l'ampicilline, le foscarnet et le lithium [76].

La glomérulosclérose segmentaire focale a une présentation qui est similaire au syndrome néphrotique, cependant elle est caractérisée par des zones de sclérose dans certains glomérules, ainsi que par l'inflammation et la fibrose interstitielle rénale. Le lithium et le pamidronate sont les deux médicaments les plus couramment associés au glomérulosclérose segmentaire focale [76].

La néphropathie membraneuse est la plus fréquente des maladies glomérulaires d'origine médicamenteuse survenant à la suite d'un dépôt de complexe immun le long des boucles capillaires glomérulaires qui provoque un épaississement d'une partie de la membrane basale. La rémission survient généralement lorsque l'agent incriminé est arrêté (AINS, traitement à l'or, pénicillamine) [79].

2.4. Néphropathie vasculaire

Suite à la toxicité endothéliale des médicaments ou une réaction à médiation immunitaire les lésions rénales vasculaires peuvent s'exprimer par la survenue d'un syndrome hémolytique et urémique sous la forme d'une microangiopathie thrombotique. Les médicaments souvent impliqués sont la quinine, le valaciclovir, le tacrolimus, la ciclosporine, les interférons, la gemcitabine...[80].

3. Néphropathie cristalline

Le dépôt de cristaux dans les reins peut provoquer une IR [81]. La lésion rénale se produit à partir de cristaux qui, en raison de leur relative insolubilité dans l'urine humaine, ont tendance à précipiter dans les lumières tubulaires distales [82]. Un certain nombre de médicaments couramment prescrits provoquent une maladie rénale induite par les cristaux, appelée néphropathie cristalline [82]. Parmi les facteurs qui augmentent la probabilité de dépôt de cristaux rénaux, une déplétion volémique favorisant des débits d'urine lents augmentant le risque de dépôt de cristaux dans les tubules. L'IR sous-jacente est un autre facteur de risque important pour le développement de l'IRA induite par les cristaux. Un risque accru résulte probablement de l'exposition d'un nombre limité de néphrons fonctionnels à l'agent cristallin. Enfin, des perturbations métaboliques, y compris plusieurs formes d'acidoses métaboliques ou d'alcaloses, peuvent également exacerber le dépôt de cristaux intra-rénaux en modifiant le pH urinaire [82]. L'importance du pH urinaire dans ce contexte dépend des caractéristiques de solubilité du médicament coupable. Par exemple, les médicaments qui sont des acides faibles précipiteront dans une urine acide, tandis que les médicaments qui sont bases faibles précipiteront dans une urine alcaline [83].

Parmi les médicaments éliminés dans les urines à forte concentration et qui précipitent en raison de phénomènes de saturation : méthotrexate, sulfamides, indinavir, triamterène, sulfadiazine, [77].

D'autres produits favorisent la précipitation d'oxalate de calcium, d'oxalate ou d'acide urique, en modifiant la composition des urines : furosémide, vitamine D, acétazolamide [77].



Médicaments néphrotoxiques



I. Les antibiotiques

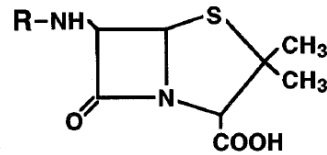
1. Les bêtalactamines

Les antibiotiques bêtalactamines comprennent les pénicillines, les céphalosporines et les carbapénèmes (*Figure 14*). Structurellement, ces médicaments sont des dipeptides cycliques contenant des cycles lactame qui réagissent avec les carboxypeptidases bactériennes pour empêcher la synthèse de la paroi cellulaire [84]. Le spectre antibactérien des bêtalactamines naturelles a été élargi en modifiant la structure principale pour augmenter la réactivité [85]. Cependant, une réactivité accrue dans le développement précoce des céphalosporines et des carbapénèmes a entraîné une plus grande propension à la néphrotoxicité [86]. Les bêtalactamines néphrotoxiques peuvent produire des dommages structuraux et une nécrose tubule proximal chez des lapins et d'autres animaux de laboratoire débutant dans les 1 à 5 heures et complètement développée 24 heures après l'administration parentérale d'une dose toxique unique [86], [87]. Une toxicité rénale significative, rare avec les pénicillines et peu fréquente avec les céphalosporines et plus élevée avec les carbapénèmes [87], [88].

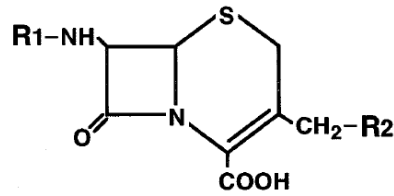
Le ou les mécanismes sous-jacents à la lésion tubulaire comprennent la capacité des bêtalactamines à s'accumuler activement dans les cellules tubulaires proximales rénales, à acyler les protéines et / ou à induire une peroxydation lipidique (pour la céphaloridine) [87].

La réactivité du cycle lactame, un élément important de l'action antibactérienne des bêtalactamines, été identifiée comme un contributeur probable à leur néphrotoxicité [86]. Les substitutions de groupes latéraux des bêta-lactames affectent considérablement les taux de transport et la réactivité des protéines et contribuent également aux divers degrés de néphrotoxicité [87].

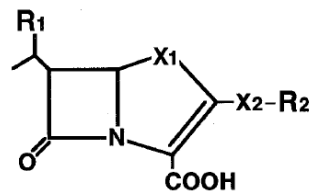
Bien que la néphrotoxicité ne se produise pas en l'absence de transport sécrétoire, certaines bêtalactamines qui subissent une absorption cellulaire significative, comme la céphalexine, ne sont pas néphrotoxiques [86].



Penicillins



Cephalosporins



Penems

Figure 14 : Structure générale des 3 sous-classes bêtalactamines [88]

1.1. Mécanisme de néphrotoxicité

La céphaloridine, une céphalosporine de première génération néphrotoxique aux doses thérapeutiques, n'est plus utilisée, mais elle reste un exemple classique afin d'élucider les mécanismes de néphrotoxicité des bêtalactamines [87].

1.1.1. Transport tubulaire

Les bêtalactamines partagent la propriété d'être excrété par les transporteurs d'anions organiques et presque sont tous sécrétés par le rein. Il existe plusieurs preuves que ce transport sécrétoire a un rôle pathogène primaire dans les lésions rénales causées par tous les bêtalactamines néphrotoxiques [88]. Cependant, les nombreux substituants de groupes latéraux (*Figure 15*), peuvent influencer différemment le transport de part et d'autre de la cellule du tubule proximale, et peuvent même entraîner une réabsorption côté luminal de certaines céphalosporines [88].

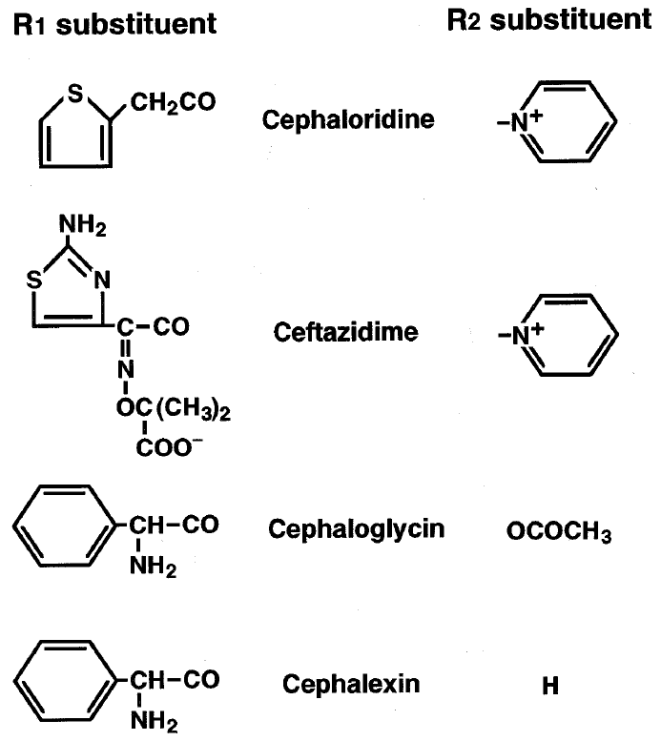


Figure 15 : Substituant latéraux de certaines céphalosporines [88]

La céphaloridine, avec son ion cationique pyridinium R2 (*Figure 15*), représente l'exemple le plus extrême de la dissociation de l'absorption cellulaire et de la sécrétion tubulaire [88].

La *figure 16* schématise les voies de transports de certaines céphalosporines. La céphaloridine est rapidement transportée dans la cellule, mais subit une sécrétion minimale au niveau luminal. Les concentrations cellulaires particulièrement élevées et prolongées résultant de ce processus sont en partie responsables de la néphrotoxicité sévère de la céphaloridine. À l'extrême opposé, la ceftazidime, avec son R2 pyridinium mais un second carboxyle dans son substituant R1, subit une absorption/sécrétoire minimale, et n'est pas néphrotoxique [88].

Les modes de transport tubulaire et d'absorption cellulaire de la céphaloridine, du céfaclor, de la céphalothine et de la ceftazidime correspondent assez bien à leurs degrés de néphrotoxicité. Cependant, la céphaloglycine et la céphalexine (*Figure 16*) sont séquestrées partiellement et de manière comparable dans la cellule tubulaire, mais ont des potentiels néphrotoxiques très différents [88].

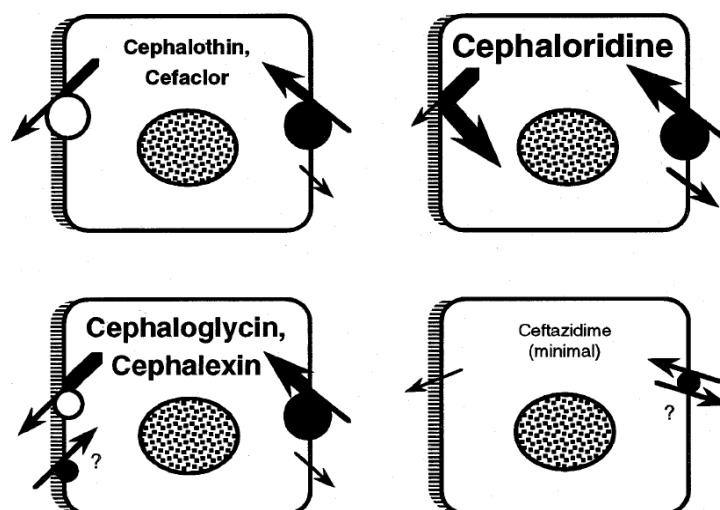


Figure 16 : Voie de sécrétion/réabsorption de certaines céphalosporines [88]

La céphaloglycine et la céphalexine ont des concentrations presque égales dans le cortex rénal (*Tableau VII*), mais la céphaloglycine est hautement néphrotoxique que la céphalexine [87], [88]. Ce qui suggère que d'autres mécanismes sont impliqués dans la néphrotoxicité des céphalosporines.

Tableau 7 : Concentration des différentes céphalosporines au niveau de la cortico-rénale [88]

	Aire sous la courbe	Dose provoquant une nécrose tubulaire chez 50% de la population de lapins (mg/kg)
Céphaloridine	6.2	90
Céftazidime	0.0	>1500
Céphaloglycine	1.1	60
Céphalexine	1.0	>1500

1.1.2. Toxicité mitochondriale

Plusieurs études suggèrent que les céphalosporines toxiques (céphaloridine, céphaloglycine...) et l'imipénème produisent une nécrose tubulaire par toxicité respiratoire mitochondriale [89].

La respiration mitochondriale est réduite *in vivo* uniquement par les bêta-lactamines néphrotoxiques. Cette toxicité respiratoire débute 30 min à 1h après l'administration d'une dose unique, avec une déplétion corticale importante en ATP après 1h30min. De point de vue structurale les dommages induits après 5 h ressemblent à ceux d'une lésion ischémique [89].

Cette toxicité est principalement due à deux phénomènes : l'inhibition directe de la Cytochrome c (Cyt c) et l'inhibition des transporteurs mitochondriaux du succinate.

Les études de *Kiyomiya et al.*, ont montré que les cellules LLC-PK1 (*Pig Kidney Epithelial cells*) incubées avec de la céphaloridine souffre d'une diminution remarquable de l'activité de la Cyt c oxydase mitochondriale. Ainsi qu'ils ont démontré que celle-ci est directement inhibée par les céphalosporines [90].

Tune et al. ont rapporté que les céphalosporines néphrotoxiques peuvent acyler et inactiver les transporteurs mitochondriaux impliqués dans l'absorption du substrat anionique conduisant à la limitation de l'entrée d'énergie du succinate dans le compartiment mitochondrial interne [88]. Cette hypothèse a été testée en mesurant la respiration avec du succinate ainsi que son absorption dans les mitochondries exposées *in vivo* aux doses néphrotoxiques (300 mg/kg) de céphaloglycine, de céphaloridine ou d'imipénème 1 h avant de sacrifier les animaux. Les 3 bêta-lactamines toxiques réduisaient à la fois la respiration et l'absorption, mais n'avaient aucun effet sur l'efflux du succinate, indiquant que l'absorption nette réduite était le résultat d'une diminution de l'entrée du substrat.

Des doses plus élevées (1000 mg / kg) de céphalexine, qui n'est pas néphrotoxique, n'ont eu aucun effet sur la respiration ou l'absorption [89].

Le développement d'une inhibition irréversible de la respiration après une exposition *in vivo* pourrait s'expliquer par les propriétés acylantes des bêta-lactamines. La céphaloridine, la céphaloglycine et l'imipénème, les bêta-lactames les plus néphrotoxiques, sont parmi les acylateurs de protéines les plus réactifs, tandis que la céphalexine et les pénicillines, qui ont peu ou pas de potentiel néphrotoxique, sont parmi les moins réactifs [91]. Toutes les céphalosporines peuvent réduire de manière compétitive l'absorption mitochondriale médiée par le support des substrats anioniques. Cependant, les céphalosporines non toxiques subissent comparativement moins de séquestration dans la cellule tubulaire. Ils provoquent

donc une inhibition respiratoire limitée ou transitoire dans le rein intact, où les substrats naturels sont abondants [91].

1.1.3. Peroxydation lipidique

Les travaux de *Kuo et al.* ont suggéré que la peroxydation lipidique pourrait jouer un rôle important dans la néphrotoxicité de la céphaloridine. L'implication de la lésion peroxydante dans la néphrotoxicité de la céphaloridine est basée sur plusieurs éléments de preuve :

Les concentrations corticales rénales de diènes conjugués (malonaldéhyde), produits de la peroxydation lipidique, sont augmentées 1 à 2 heures après l'administration de céphaloridine.

Des rats sous régime carencés en vitamine E et en sélénium sont plus sensibles à la néphrotoxicité de la céphaloridine que les rats sous régime adéquat en sélénium avec de la vitamine E. En outre, la céphaloridine produit une déplétion du glutathion réduit (GSH) accompagnée d'une augmentation des concentrations du glutathion oxydé (GSSG) au niveau cortical [92].

Ces observations suggèrent un stress oxydatif et sont cohérentes avec l'implication de la peroxydation lipidique dans la néphrotoxicité de la céphaloridine. *Kuo et al.* en outre émis l'hypothèse que le cycle pyridinium de la céphaloridine peut subir une réduction d'un électron, résultant en une réduction de l'oxygène moléculaire en anion superoxyde, qui peut initier la peroxydation lipidique [92]. Cette hypothèse est soutenue par des preuves indiquant que la céphaloridine subit une réduction par des microsomes corticaux rénaux isolés avec la production ultérieure de radicaux superoxyde et de peroxyde d'hydrogène. En outre, *Cojocel et al.* ont rapporté que le traitement antioxydant des coupes corticales rénales diminuait la toxicité de la céphaloridine [92].

Pour déterminer plus précisément si la peroxydation lipidique induite par la céphaloridine est un événement initiateur médiatisant la néphrotoxicité de la céphaloridine, *Goldstein et al.* ont étudié l'évolution dans le temps de divers changements biochimiques dans des coupes corticales rénales exposées à la céphaloridine *in vitro*. Ces études ont révélé que

l'incubation de coupes du cortex rénales avec la céphaloridine entraîne une augmentation du niveau de la peroxydation lipidique [92].

Des preuves plus définitives soutenant le rôle de la peroxydation lipidique dans la néphrotoxicité induite par la céphaloridine sont basées sur des études examinant les effets des antioxydants sur les altérations produites par la céphaloridine dans le transport des substrats anioniques [92]. En effet, le traitement des coupes corticales rénales avec les antioxydants bloque les effets de la céphaloridine à la fois sur la peroxydation lipidique et sur le transport des substrats anioniques, suggérant une relation de cause à effet entre la peroxydation lipidique induite par la céphaloridine et l'inhibition des substrats anioniques organiques [92].

Le GSH est connu pour jouer un rôle critique dans la détoxification des hydroperoxydes lipidiques en agissant comme un cosubstrat de la glutathion peroxydase, qui catalyse la conversion des hydroperoxydes lipidiques en alcools lipidiques. L'incubation de coupes corticales rénales avec la céphaloridine épuise le contenu cortical rénal en GSH. En outre, l'épuisement de la teneur en GSH au niveau cortical précède la première augmentation détectable de la peroxydation lipidique induite par la céphaloridine, un phénomène qui est cohérent avec le rôle du GSH dans la détoxification des hydroperoxydes lipidiques [92].

1.2. Exemples

1.2.1. Amoxicilline

L'amoxicilline (AMX) est l'un des antibiotiques les plus couramment prescrits pour la prophylaxie antimicrobienne ou le traitement d'infections établies. Ses principaux effets indésirables sont bien connus, cependant, ces dernières années, la néphropathie cristalline induite par AMX (NCIA), une complication considérée comme rare, a été rapportée avec une incidence élevée en France [93].

La néphrotoxicité de l'AMX est motivée par deux mécanismes principaux. Le premier est la NIA, une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse, qui se manifeste classiquement 7 à 10 jours après l'exposition au médicament. Dans sa forme classique, les patients présentent une IRA, une leucocyturie, une éosinophilurie, une hématurie microscopique et une atteinte extra-rénale telle que des arthralgies et une éruption cutanée. La deuxième façon par laquelle

AMX peut induire lésion rénale est la cristallurie sous forme d'amoxicilline trihydratée entraînant une IRA [93].

Jusqu'à récemment, la NCIA était signalé sporadiquement dans la littérature médicale et principalement dans des rapports de cas uniques. En 2018, *Vodovar et al.* ont rapporté une cohorte de 45 patients atteints de NCIA qui ont été identifiés à partir des déclarations faites dans les centres régionaux de pharmacovigilance de Paris en France entre 1985 et 2016 [94]. Il est intéressant de noter que la plupart des cas sont survenus après 2010, alors qu'un seul cas a été déclaré avant 2010 (*Figure 17*) [94].

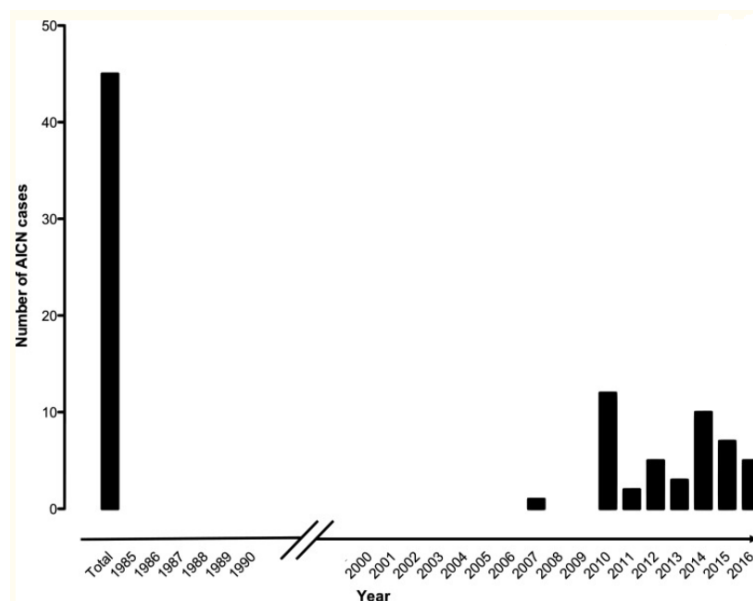


Figure 17 : Nombre de cas de NCIA déclarés par an aux centres régionaux de pharmacovigilance de Paris de 1985 à 2016 [94].

La plupart des rapports précédents soulignent que la NCIA est généralement une complication réversible.

Dans l'étude de l'Agence National de Sécurité de Médicament (ANSM), une dialyse était nécessaire dans 23% des cas et le taux de mortalité était de 2% [95]. Dans l'étude de *Garnier et al.*, 3 patients (18,8%) du groupe développant une NCIA sont décédés et la fonction rénale n'est pas revenue à la valeur initiale à la sortie de l'hôpital chez 5 patients (31,3%). De plus, 6 patients (37,5%) ont nécessité une hémodialyse de manière transitoire [93].

1.2.2. Ceftriaxone

La ceftriaxone (CTX) est largement utilisée pour le traitement des infections bactériennes, cependant, des effets secondaires tels que calculs biliaires et néphrolithiase ont été rapportés chez les enfants. Il y a peu d'informations sur les calculs des voies urinaires en tant qu'effets secondaires de CTX chez les adultes [96].

Chutipongtanate et *Thonqboonkerd* ont montré que la CTX à des niveaux thérapeutiques pouvait être cristallisée avec du calcium libre dans l'urine dans des conditions physiologiques. Ils émettent l'hypothèse que l'occlusion tubulaire et l'adhésion des cellules cristallines peuvent jouer un rôle important dans les mécanismes pathogènes de la néphrolithiase induite par la CTX [97].

Dans l'étude de *Mohkam et al.*, portant sur 284 enfants atteints de pyélonéphrite, l'incidence de la néphrolithiase était de 1,4% [98]. *Avci et al.* ont détecté une néphrolithiase chez 4 (7,8%) des 51 enfants atteints de diverses infections, et tous étaient silencieux [99].

L'étude de *Azita et al.* a montré que 6,3% des enfants ont développé un calcul rénal de petite taille au cours d'un traitement de 2 à 6 jours de doses normales ou modérées de CTX et il n'y avait pas de différence significative selon la dose de CTX et la durée du traitement entre deux groupes avec et sans néphrolithiase [100].

Certains auteurs ont signalé des doses élevées de CTX et une durée de traitement plus longue sont des facteurs de risque de développement de la néphrolithiase.

1.2.3. Imipenème

L'imipenème (IMP) est le premier antibiotique carbapénème approuvé avec une large activité antimicrobienne. Cependant, l'IMP s'est révélé sensible à la désactivation par la déshydropeptidase rénale I (DHP-I) *in vivo*, entraînant une faible récupération du IMP dans l'urine, qui est l'un des principaux obstacles à l'application clinique. En outre, l'IMP démontre généralement une néphrotoxicité chez les animaux de laboratoire comme les lapins et les rats. Afin d'améliorer la stabilité, la cilastatine (CIL), un puissant inhibiteur de DHP-I, a été développée et appliquée avec succès pour augmenter la récupération urinaire de l'IMP [101].

Il a été rapporté que l'IMP induit un dysfonctionnement mitochondrial par inhibition de l'absorption du substrat mitochondrial et de la respiration, suggérant que la cytotoxicité de l'IMP dépendait principalement des interactions intracellulaires. Cela signifie que l'IMP doit pénétrer dans les cellules avant l'induction de la cytotoxicité [101].

Dans une étude menée par *Tahri et al.*, l'augmentation du pH urinaire a rendu l'IMP/CIL instable et par conséquent a conduit à sa précipitation chez des rats. En effet, cette augmentation du pH de l'urine est susceptible d'altérer la sursaturation du liquide luminal et d'endommager la couche protectrice de glycosaminoglycanes, favorisant ainsi le développement de calculs [102].

Les observations microscopiques de sections de reins provenant de rats des lithiases urinaires ont montré des composants cristallins irréguliers polymorphes (**Figure 18**) dans les reins et les voies urinaires, qui ont causé de graves dommages aux glomérules.



Figure 18 : Calculs retrouvés dans les reins de rats traités par IMP/CIL [102].

Dans l'étude de *Xiaokui et al.*, il a été démontré que la CIL réduisait l'accumulation intracellulaire de l'IMP dans les néphrocytes via l'inhibition des OAT. De bonnes corrélations ont été observées entre l'accumulation intracellulaire et la cytotoxicité *in vitro*, ainsi que l'excrétion rénale et la néphrotoxicité *in vivo*, suggérant que CIL inhibait le transport rénal

médié par les OAT et protégeait ensuite contre sa néphrotoxicité [101].

2. La vancomycine

La vancomycine est un antibiotique glycopeptidique tricyclique qui a été approuvé pour la première fois en 1958. Les premières préparations obtenues par précipitation d'acide picrique n'étaient pures qu'à environ 70%, et les premiers rapports d'effets indésirables ont été attribués aux impuretés. La fréquence de la néphrotoxicité, même dans ces premiers rapports, a été remise en question, car elle reposait en grande partie sur 20 patients rapportés entre 1950 et 1980 [103]. De plus, de nombreux cas sont survenus au cours de l'utilisation concomitante des aminosides.

La fréquence de l'atteinte rénale est variable, allant de 5 % à 30 % en fonction du terrain et des facteurs de risque [104]. La précipitation intratubulaire de la molécule et la toxicité tubulaire directe sont les deux mécanismes actuellement décrits et pouvant aboutir à des lésions tubulaires aiguës et au déclin rapide de la fonction rénale. Ces lésions sont souvent réversibles à l'arrêt du traitement mais parfois une IR séquellaire peut persister [104].

La vancomycine est 50% liée aux protéines, avec un volume de distribution de 0,4 à 1,0 L / kg et une demi-vie d'élimination de 3 à 6 h avec une fonction rénale normale. Le médicament n'est pas métabolisé et est éliminé sous forme inchangée dans l'urine. La clairance est linéairement liée au DFG [105].

2.1. Facteurs de risque de néphrotoxicité

De nombreux facteurs de risque ont été définis pour le développement de la néphrotoxicité induite par la vancomycine.

Diverses mesures de l'exposition à la vancomycine ont été étudiées, y compris l'utilisation d'une dose de charge, la dose maximale, la durée du traitement, le mode d'administration (perfusion intermittente ou continue), l'air sous la courbe (ASC), les médicaments concomitants. Les autres facteurs de risque comprennent les caractéristiques démographiques, les conditions médicales associées, l'obésité, la gravité de la maladie et les maladies rénales préexistantes...

2.1.1. Taux résiduel plasmatique

Le taux résiduel plasmatique de vancomycine reflète l'exposition du patient à ce médicament et est bien corrélé au potentiel néphrotoxique d'après nombreuse études. Un taux résiduel de vancomycine supérieur à 15 mg/L a été associé, dans diverses études incluant des patients sous d'autres néphrotoxiques, à une survenue accrue d'IRA [104], [106]. En cas de taux résiduel supérieur à 20 mg/L la fréquence d'IRA s'élève à plus de 20 %. En effet, l'accumulation de la vancomycine est secondaire à la baisse du DFG en cas de défaillance rénale [104].

Dans l'étude menée par *Horey et al.*, il a été démontré que le taux plasmatique de vancomycine était un corrélat majeur de néphrotoxicité (**Tableau VIII**) [107]. De plus, les individus avec une concentration plasmatique plus élevée avaient une apparition plus rapide d'IRA [107].

Tableau 8 : L'incidence de l'IRA en fonction du taux plasmatique de Vancomycine [107]

Taux plasmatique de Vancomycine mg/L	Incidence d'IRA %
10 à 15 mg/L	3,1 %
15 à 20 mg/L	10,6 %
20 à 35 mg/L	23,6 %
35 mg/L	81,8 %

2.1.2. Dose, durée et mode d'administration

Il existe plusieurs rapports de cas d'utilisation d'une dose supranormale de vancomycine qui a conduit à une IRA sévère [108]. Démontrant ainsi la force de la relation dose-toxicité de la vancomycine.

Dans une étude menée par *Lodise et al.*, une dose quotidienne de vancomycine supérieure à 4g augmente la probabilité d'IRA de plus de trois fois [109]. Mettant ainsi en évidence la relation significative entre la vancomycine à forte dose et la survenue de néphrotoxicité. Surtout, qu'ils ont utilisé le linézolide comme contrôle pour les causes de néphrotoxicité non liées à la vancomycine, car ce médicament n'a pas de néphrotoxicité

comme partie connue de son profil de toxicité. Pour le groupe recevant des doses élevées de vancomycine, 34,6% ont présenté une IRA, et tous les événements sont survenus au 12^{ème} jour. Pour le groupe recevant une dose standard de vancomycine, 10,9% ont présenté une IRA, et de même, tous les événements sont survenus au 12^{ème} jour [109]. Seuls 2 des 45 patients du groupe linézolide ont développé des signes de néphrotoxicité, et ces événements sont survenus avant le 4^{ème} jour. Cela implique que la néphrotoxicité est due à d'autres facteurs de confusion, tels que le choc septique ou autres néphrotoxines [109].

Des études ont également démontré la forte relation entre l'IRA et la durée d'exposition à la vancomycine. À cet égard, une durée de traitement plus longue supérieure à 7 jours est corrélée à un risque plus élevé de néphrotoxicité dans de multiples études [110]. Dans une études, il y avait 12% plus d'incidence d'IRA pour chaque jour supplémentaire de traitement avec la vancomycine [111]. Dans une autre étude, 21% des patients sous traitement à forte dose (avec un taux plasmatique de 15 à 20 mg / l) pendant plus d'une semaine et 30% de ceux traités pendant plus de 2 semaines ont développé une IRA [112].

Quant au mode d'administration, il existe de nombreux rapports faisant état d'une toxicité réduite de la perfusion continue par rapport à la perfusion intermittente [113].

Hanrahan et al. ont trouvé une association significative entre la perfusion intermittente et la néphrotoxicité dans une cohorte rétrospective de 1 430 patients gravement malades [114]. Ainsi, les informations disponibles encouragent l'utilisation de la perfusion continue lorsqu'il existe un risque élevé de néphrotoxicité, comme lors de l'administration concomitante d'autres agents néphrotoxiques (aminosides ou diurétiques de l'anse), en présence de choc septique, ou chez les patients nécessitant des doses élevées de vancomycine [113].

La perfusion continue est considéré comme un outil puissant pour améliorer l'efficacité clinique de la vancomycine avec la dose quotidienne fixe de 30 mg / kg, évitant ainsi la nécessité d'utiliser des doses quotidiennes plus élevées qui pourraient potentiellement augmenter le risque de néphrotoxicité [115]. En fait, avec la posologie quotidienne totale étant la même, cette approche peut garantir des concentrations plasmatiques minimales à l'état d'équilibre plus élevées et plus soutenues que l'administration intermittente, sans entraîner une

exposition quotidienne totale au médicament plus élevée en termes d'ASC de 0 à 24 heures. La **figure 19** montre les différents profils simulés d'exposition plasmatique quotidienne à la vancomycine réalisables chez un jeune homme ayant une fonction rénale normale (40 ans, poids corporel 67 kg, hauteur 170 cm) lors de l'administration du 30 mg / kg de dose quotidienne séparée en deux ou quatre perfusions intermittentes, ou par perfusion continue de 2g/24h après une dose de charge de 1g [115].

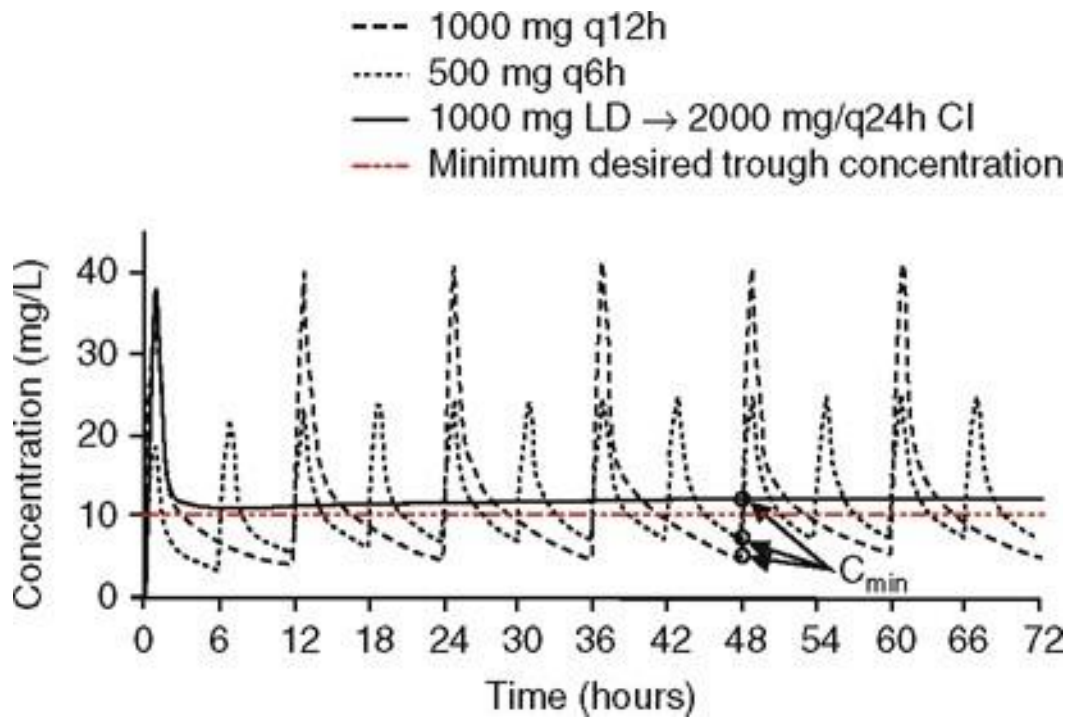


Figure 19 : Profil d'exposition plasmatique à la vancomycine [115]

Le schéma posologique consistant à administrer la vancomycine en perfusion continue a permis d'obtenir une exposition pharmacocinétique correcte (en termes d'obtention et de maintien rapides d'une concentration plasmatique efficace) et un résultat clinique favorable sans signe de néphrotoxicité [115].

2.1.3. Associations médicamenteuses

De multiples autres agents capables de diminuer la fonction rénale sont souvent administrés aux patients recevant de la vancomycine, en particulier aux patients en soins intensifs. Les médicaments néphrotoxiques potentielles comprennent les aminosides,

l'amphotéricine, l'acyclovir, les inhibiteurs de la calcineurine, la chimiothérapie et le produit de contraste intraveineux [105].

Les agents individuels les plus étudiés sont les aminosides et le pipéracilline-tazobactam (PTZ).

Les études précliniques et les données humaines soutiennent la néphrotoxicité synergique potentielle de la vancomycine et des aminosides. *Wold* et *Turnipseed* n'ont trouvé aucun signe de néphrotoxicité après l'administration de 150 mg / kg de vancomycine ou de 60 mg / kg de tobramycine seule à des rats, mais une néphrotoxicité significative s'est produite avec l'association [116].

Farber et *Moellering* ont trouvé une néphrotoxicité chez 35% des patients recevant de la vancomycine et des aminosides en concomitance, contre seulement 5% des patients recevant de la vancomycine sans aminosides [117].

Ryback et al. ont comparé la néphrotoxicité chez 168 patients recevant de la vancomycine seule, 63 recevant de la vancomycine en association avec un aminoside et 103 recevant des aminosides seuls. La néphrotoxicité est survenue dans 5%, 22% et 11%, respectivement, une différence hautement significative [118].

La combinaison de PTZ avec la vancomycine a été notée pour la première fois comme susceptible d'entraîner une néphrotoxicité accrue par rapport à la vancomycine sans PTZ dans plusieurs résumés publiés en 2011 [105].

Gomes et al. ont étudié 224 adultes recevant de la vancomycine et ont trouvé une incidence d'IRA significativement plus élevée lorsque PTZ était ajouté (35% contre 13%) [119].

Le mécanisme potentiel d'une toxicité accrue de cette combinaison reste incertain. Le PTZ n'est pas considéré comme une néphrotoxique, mais le soutien de la néphrotoxicité potentielle provient d'un essai contrôlé randomisé de 1200 patients gravement malades qui ont montré que l'administration de PTZ était associée à une altération de la récupération rénale [120]. Une néphrite interstitielle aiguë a été rapportée avec PTZ dans les rapports de cas. Il est possible qu'une néphrite interstitielle aiguë induit par PTZ puisse compliquer la tubulopathie

proximale toxique ou IRA induite par la vancomycine.

2.2. Mécanisme de néphrotoxicité de la vancomycine

La vancomycine est un peptide de petite taille (1446 Da) librement filtré par le glomérule et excrété sous forme inchangée dans les urines [104]. Il existe par ailleurs une sécrétion tubulaire de la vancomycine impliquant le système de transport de cations organiques, comme le montrent plusieurs études.

La vancomycine provoque une atteinte tubulaire. La plupart des cas de néphropathie liée à la vancomycine ayant bénéficié d'une biopsie rénale mettaient en évidence des lésions de nécrose épithéliale tubulaire (**Tableau IX**). Deux mécanismes principaux d'agression tubulaire ont été évoqués : la NTA, la NIA) et plus récemment la précipitation intra-tubulaire de vancomycine [104].

Tableau 9 : Rapports de cas antérieurs de néphrotoxicité liée à la vancomycine ayant fait l'objet de ponctions biopsies rénales (PBR)

Etudes	Age, sexe	Indication	Autres maladies	Autres médicaments	Résultats de la PBR
Codding et al. 1989 [121]		Endocardite	Rash	Pas de donnée	NIA
Michail et coll. 1998 [122]		Pneumonie		Pas de donnée	NIA
Wai et coll. 1998 [123]	64, M	Infection de la plaie, endocardite	Syndrome de DRESS		NIA
Hsu, 2001 [124]	70, M	Abcès du psoas	Syndrome de DRESS	Oxacilline, métronidazole, ceftriaxone	NIA
Sokol et coll. 2004 [125]	71, F	Pneumonie	Hypertension	PTZ, amikacine	NTA
Wicklow et coll. 2006 [126]	8, M	Shunt ventriculo-péritonéal infecté	Hydrocéphalie obstructive	Ceftriaxone, céfotaxime, cloxacilline	NTA
Wu et coll. 2007 [127]	13, M	Plaie infecté	Lupus systémique	Aucun	NTA, néphrite lupique

Hong et coll. 2007 [128]	44, M	Ostéomyélite		Pas de donnée	NIA
Salazar et coll. 2010 [129]	51, M	Ostéomyélite	Rash	Pas de donnée	NIA
Sha-Khan et coll. 2011 [130]	23	Infection de la ligne IV	Leucémie aiguë en rémission	PTZ	NTA
Htike et coll. 2012 [131]		Bactériémie		Pas de donnée	NIA
Gelfnad et coll. 2014 [132]	45, F	Ostéomyélite	Hypertension , diabète type II	Aucun	NIA, néphropathie diabétique
Gelfnad et coll. 2014 [132]	61, M	Plaie infectée	Hypertension , goutte	Aucun	Néphropathie à IgA, NIA
Kim et coll. 2016 [133]	11, M	Parotidite	Syndrome de DRESS	Ceftriaxone	NTA, GN post-infectieux
Katikaneni et coll. 2016 [134]	53, M	Abcès pulmonaire		PTZ	NIA, NTA
Katikaneni et coll. 2016 [134]	57, F	Ostéomyélite		Céfépime	NTA
Katikaneni et coll. 2016 [134]	64, M	Genou infecté	Hypertension , diabète type II	Aucun	NTA
Pingili et Emmanuel, 2017 [135]	79, M	Bactériémie	Vascularite cutanée leucocytoclastique	Aucun	NIA
Sawada et coll. 2018 [136]	41, M	Infection génitale		PTZ	NIA, NTA

2.2.1. Toxicité tubulaire directe et stress oxydatif

Il a été rapporté que la vancomycine injecté par voie intravasculaire est transporté du sang vers les cellules tubulaires rénales, conduisant ainsi à des concentrations beaucoup plus élevées dans les cellules tubulaires, que dans le plasma [137]. Ainsi que les concentrations

rénales de vancomycine sont restées pratiquement inchangées de 6 à 24 h après la perfusion de vancomycine chez le rat [137].

Plusieurs chercheurs ont rapporté que le stress oxydatif pouvait être impliqué dans la pathogenèse de la néphrotoxicité induite par la vancomycine chez le rat, dans laquelle des antioxydants tels que la N-acétylcystéine, la vitamine C et la vitamine E réduisaient les lésions rénales induites par celle-ci [138], [139].

Sakamoto et al. ont démontré l'effet de la vancomycine sur la viabilité cellulaire (**Figure 20**) [140].

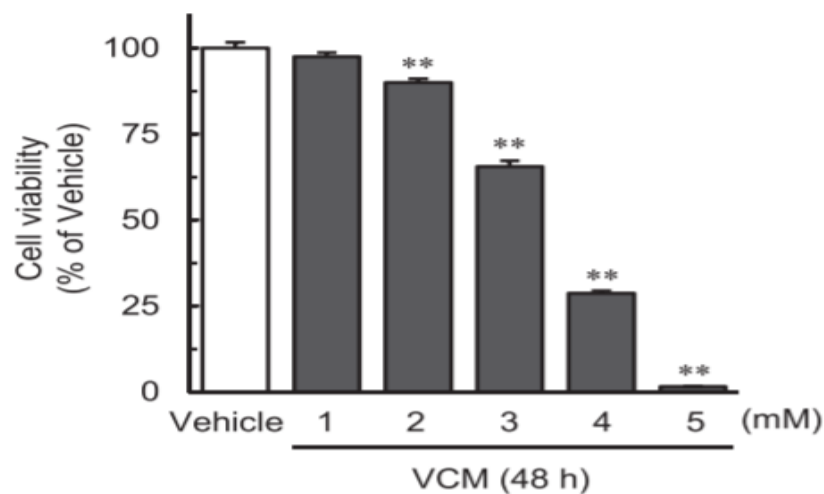


Figure 20 : Mort cellulaire induite par diverses concentrations de vancomycine [140]

Il est à noter que l'activité du complexe mitochondrial I a été inhibée par la vancomycine au bout d'une heure après traitement des cellules du tubules proximale, suggérant ainsi que la suppression de ce complexe peut contribuer à la production de superoxyde mitochondrial. Ces radicaux libres provoquent la dépolariation de la membrane mitochondriale et la libération du Cyt c au niveau du cytosol qui mènera à l'activation de la caspase 9 qui va ensuite activer les caspases 3 et 7 provoquant ainsi l'apoptose des cellules tubulaires (**Figure 21**) [137].

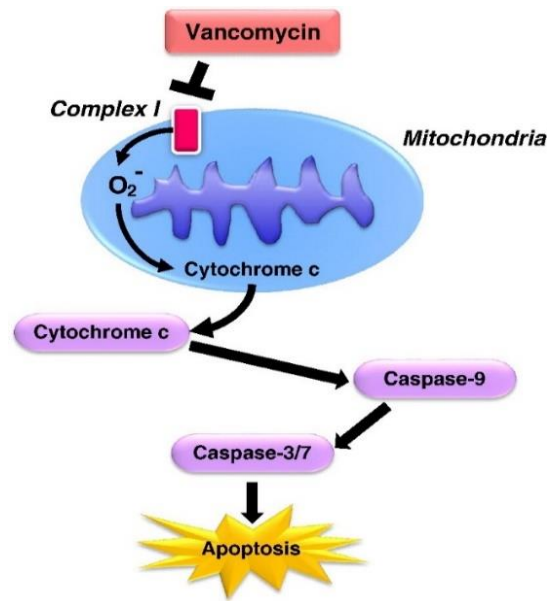


Figure 21 : Voie d'induction de l'apoptose par la vancomycine [137]

2.2.2. Précipitation intra-tubulaire : les nanosphères de vancomycine

La majorité de la vancomycine est librement filtrée par le glomérule et est donc présente dans les lumières tubulaires. Ainsi, récemment l'équipe de *Luque et al.* a mis en évidence que lors d'un surdosage en vancomycine celle-ci pouvait précipiter au sein de la lumière tubulaire et former des cylindres induisant une obstruction des tubules [104]. Ces cylindres obstructifs pathologiques sont constitués de nano-sphères de vancomycine enchevêtrées ou non avec de l'uromoduline. Ces dépôts intratubulaires de vancomycine ont été identifiés chez l'homme par immunohistochimie et spectrométrie infrarouge et ce nouveau mécanisme de toxicité a été validé par un modèle expérimental chez la souris [141]. Ces dépôts de vancomycine présentent des caractéristiques ultrastructurales caractéristiques révélées par microscopie électronique à transmission : structures stratifiées concentriques denses [141].

In vivo, la formation de ces dépôts intratubulaires a pu être démontrée dès 30 min après l'injection de vancomycine en monothérapie. Cela suggère une atteinte qui peut être précoce et pourrait être favorisée par un bolus initial. Ce mécanisme de précipitation expliquerait que l'hypovolémie et le surdosage plasmatique de la molécule soient des facteurs favorisant la toxicité rénale de la vancomycine du fait d'une saturation urinaire.

Cette découverte soulève la possibilité d'une tubulotoxicité directe de la vancomycine. Cette accumulation peut être secondaire à une incapacité à éliminer une charge rénale thérapeutiquement acceptable de vancomycine. Bien que la pathogénèse reste incertaine, une coprécipitation de vancomycine et d'uromoduline suggère que l'accumulation de vancomycine peut être facilitée au moins au niveau du néphron unique par une obstruction urinaire et la présence in situ d'uromoduline [141].

3. Aminosides

La néphrotoxicité induite par les aminosides se manifeste cliniquement par une IR non oligurique, avec une lente augmentation de la créatinine sérique et un débit urinaire hypo-osmolaire se développant après plusieurs jours de traitement. Les aminosides sont néphrotoxiques car une faible proportion de la dose administrée (5%) est retenue dans les cellules épithéliales tapissant les segments S1 et S2 du TCP après filtration glomérulaire [142]. Les aminosides s'accumulent principalement dans les vacuoles endosomales et lysosomales mais aussi au niveau de l'appareil de Golgi et le réticulum endoplasmique [142]. Ils provoquent des altérations morphologiques et fonctionnelles de gravité croissante en fonction des doses [143].

3.1. Epidémiologie

La majorité des études rapportent une incidence globale de néphrotoxicité des aminosides de 5% à 10% [144].

Cependant, dans plusieurs études individuelles et méta-analyses, l'incidence signalée de la néphrotoxicité des aminosides est large, allant de 0 à 50% [145], [146]. Les raisons de ces résultats très disparates dans l'incidence de la néphrotoxicité sont variées. Premièrement, les études différaient dans les critères utilisés pour définir la néphrotoxicité. Des augmentations de la créatinine sérique au-dessus d'un seuil prédéfini ont été utilisées par certaines études, d'autres ont utilisé un pourcentage d'augmentation de la créatinine sérique par rapport à la valeur de base des sujets comme critère. De plus, toutes les études n'ont pas évalué les mêmes aminosides ou la même population de patients. Ce sont des considérations importantes car tous les aminosides ne présentent pas le même risque de néphrotoxicité. Smith et coll. ont

trouvé une néphrotoxicité chez 26% des patients recevant de la gentamicine, mais seulement chez 12% des patients recevant de la tobramycine [147].

De plus, les patients âgés présentant des comorbidités étendues et les patients gravement malades présentaient une plus grande incidence de néphrotoxicité des aminosides que les sujets en bonne santé [144], [148]. D'autres différences importantes dans les études comprenaient le type d'infections traitées et la durée du traitement. Enfin, les diverses études différaient également dans le mode utilisé pour administrer les aminosides [149].

3.2. Facteurs de risques

La majorité des facteurs de risque potentiellement liés à la néphrotoxicité associée aux aminosides ont été étudiés dans une large cohorte de patients. Le diabète, l'hypotension et l'utilisation simultanée d'autres médicaments néphrotoxiques tels que les produits de contraste iodé sont apparus comme des facteurs de risque indépendants pour le développement d'une IRA [150].

Dans une étude clinique portant sur 86 patients âgés, le diabète a été associé à une augmentation du taux de néphrotoxicité associée aux aminosides [145].

L'hypotension et le choc ont été constamment identifiés, à la fois expérimentalement et cliniquement, comme des facteurs de risque d'IRA associées aux aminosides [151]. Ces conditions provoquent une hypoperfusion rénale et une ischémie. Les aminosides interfèrent avec la synthèse des molécules d'énergie, augmentant le risque de lésion rénale lors d'un épisode ischémique et provoquant ainsi l'accumulation d'aminosides dans les cellules tubulaires proximales [152].

La MRC a été indiquée comme un facteur de risque de néphrotoxicité associée aux aminosides. Les patients atteints d'IRC ont un risque potentiellement plus élevé de surdosage accidentel d'aminosides en raison d'une mauvaise estimation de la correction de dose nécessaire.

Il a été démontré que l'utilisation simultanée d'aminosides et d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques augmente le risque de lésions rénales associées aux aminosides. Des études cliniques ont impliqué plusieurs médicaments dans cette synergie, tels

que la vancomycine, l'amphotéricine B, le foscarnet, l'allopurinol, les AINS, la cyclosporine et le cisplatine [148].

3.3. Transport rénal des aminosides

La majeure partie de l'aminoside est éliminée par filtration glomérulaire et apparaît inchangée dans l'urine, cependant 5 à 10% de la dose parentérale est séquestré dans le cortex rénal. A ce niveau la concentration d'aminoside peut nettement dépasser la concentration sérique [153], [154]. Les premières études autoradiographiques ont montré que les aminosides s'accumulent principalement dans le tubule proximal [75], [153]. La localisation anatomique de la séquestration des aminosides a été affinée dans une étude ultérieure qui a révélé que la séquestration est confinée aux segments S1 et S2 du tubule [155].

La molécule d'aminoside contient de multiples groupements amines, qui lui confèrent des propriétés polybasiques et polycationiques à pH physiologique [75]. En conséquence, les sites initiaux de liaison corticale rénale pour l'aminoside sont les phospholipides anioniques acides trouvés dans les membranes plasmiques des surfaces apicale et basolatérale de la cellule tubulaire [75], [153]. Les phospholipides spécifiques qui participent à cette interaction de charge électrostatique saturable sont l'acide phosphatidique, la phosphatidyl sérine, le phosphatidylinositol, le phosphatidylinositol 4-monophosphate et le phosphatidyl 4,5-diphosphate [155]. Ces phospholipides acides font partie intégrante des membranes plasmiques de la plupart des autres tissus, cependant, le phosphatidylinositol se trouve à des concentrations plus élevées dans les reins et l'oreille interne, ce qui suggèrent un rôle possible dans la pathogenèse de la toxicité des aminosides observée dans ces tissus. Dans la plupart des cas, il a également été démontré que l'affinité relative d'un aminoside pour le site de liaison à la membrane de la cellule tubulaire était en corrélation avec son potentiel néphrotoxique inhérent [155]. La néomycine a la plus haute affinité pour les sites de liaison à la membrane rénale et la plus grande néphrotoxicité des aminosides. La tobramycine et la gentamicine ont moins d'affinité que la néomycine, ce qui entraîne une diminution du risque néphrotoxique.

L'amikacine se lie aux sites de liaison à la membrane rénale avec encore moins d'affinité que la tobramycine ou la gentamicine, ce qui devrait suggérer un potentiel néphrotoxique

moindre. Cependant, dans une étude clinique, cela s'est avéré être approximativement égal à la gentamicine en termes de potentiel néphrotoxique. Enfin, la streptomycine, qui a la moindre affinité de liaison pour les sites de liaison rénale, a la moindre néphrotoxicité des aminosides [155].

3.3.1. Transport par endocytose

Après la liaison aux phospholipides, les aminosides sont transportés à travers la membrane plasmique apicale ou basolatérale par endocytose médiée par les récepteurs à l'aide de la protéine transmembranaire mégaline (récepteur de surface cellulaire de 600 kDa) [75], [153], [156]. Bien qu'il se trouve le plus abondamment dans le tubule proximal rénal, il est également exprimé dans les podocytes glomérulaires, les pneumocytes, les cellules épendymaires, les cellules sécrétant des hormones parathyroïdes, les cellules rétiniennes et l'épithélium de l'oreille ciliaire et interne. La mégaline fonctionne comme un récepteur endocyttaire transmembranaire clé pour une large gamme de ligands [156]. La mégaline a une forte affinité pour les protéines avec des régions d'acides aminés chargés positivement, étant donné leur charge polycationique, les aminosides se lient à la mégaline [156], [157].

3.3.2. Transport post-endocytose

Après endocytose, les endosomes contenant les aminosides fusionnent avec les lysosomes (*Figure 22*). Progressivement, de plus en plus de molécules d'aminosides sont séquestrées dans les lysosomes, ce qui se traduit par une concentration intra-lysosomale nettement élevée en aminosides et une longue demi-vie corticale rénale. La séquestration intra-lysosomale n'est cependant pas le seul sort métabolique des aminosides [155]. Des études *in vitro* et *in vivo* de *Sandoval et al.* ont révélé que la gentamicine se localise non seulement sur le lysosome, mais aussi sur le complexe de Golgi [158].

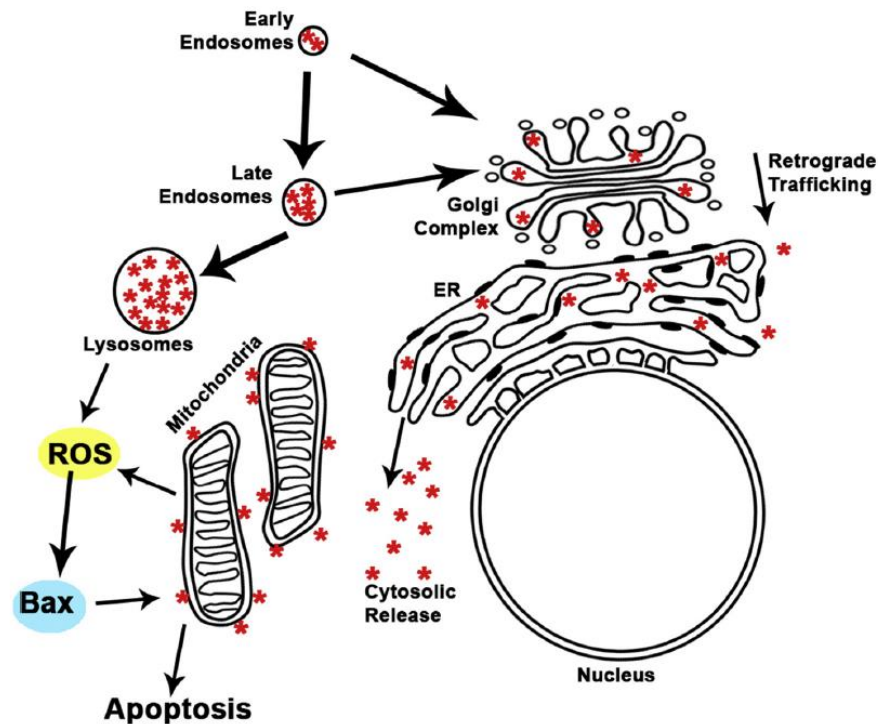


Figure 22 : Transport des aminosides à l'intérieure de la cellule [155]

Des études portant sur la culture cellulaire ont révélé que la localisation de la gentamicine dans le complexe de Golgi s'est produite dans les 15 à 30 minutes suivant l'exposition et représentait 5% à 10% de l'accumulation cellulaire totale de gentamicine. Une découverte plus convaincante était que, la gentamicine faisait l'objet d'un transport rétrograde à travers le complexe de Golgi vers le réticulum endoplasmique. De plus, la gentamicine a été libérée dans le cytosol et s'est accumulée dans les mitochondries [159].

3.4. Mécanisme de néphrotoxicité

3.4.1. Toxicité tubulaire

La cytotoxicité des aminosides se produit dans les types de cellules dans lesquelles le médicament s'accumule. Dans les reins, ces cellules constituent les cellules épithéliales du cortex, principalement dans le tubule proximal [160].

3.4.1.1. Altérations morphologiques et mort cellulaire

Les changements morphologiques observés au cours de la néphrotoxicité des

aminosides chez les animaux consistent en des lésions cellulaires épithéliales progressives au niveau des segments S1 et S2 du tubule proximal [160]. Dans une étude de *Houghton et al.*, 7 jours d'administration intraveineuse continue de gentamicine à haute dose à des rats ont démontré des changements minimes au microscope optique dans l'épithélium rénal [161]. Cependant, des études au microscope électronique ont révélé une vacuolisation de l'épithélium du tubule proximal. Les cellules du TCP contenaient également des noyaux élargis, des zones proéminentes de chromatine agrégée et de rares mitoses. Presque toutes les cellules contenaient également de gros lysosomes irréguliers et denses (**Figure 23**) [160].

D'autres altérations intracellulaires observées étaient des mitochondries agrandies, vacuolisées avec des crêtes atténuées et déformées et une perte de matrice. Ainsi que des citernes de réticulum endoplasmique grossières et dilatées. Il y avait également une atténuation du nombre et de la hauteur des microvillosités au niveau de la membrane de bordure en brosse des cellules du tubule proximal [155], [160].

Notant aussi la présence de corps myéloïdes qui sont des structures lamellaires denses disposées d'une manière concentrique qui sont censées être les produits de séquestration de fragments de membranes et d'organites subissant un traitement cellulaire et une digestion [153], [155].

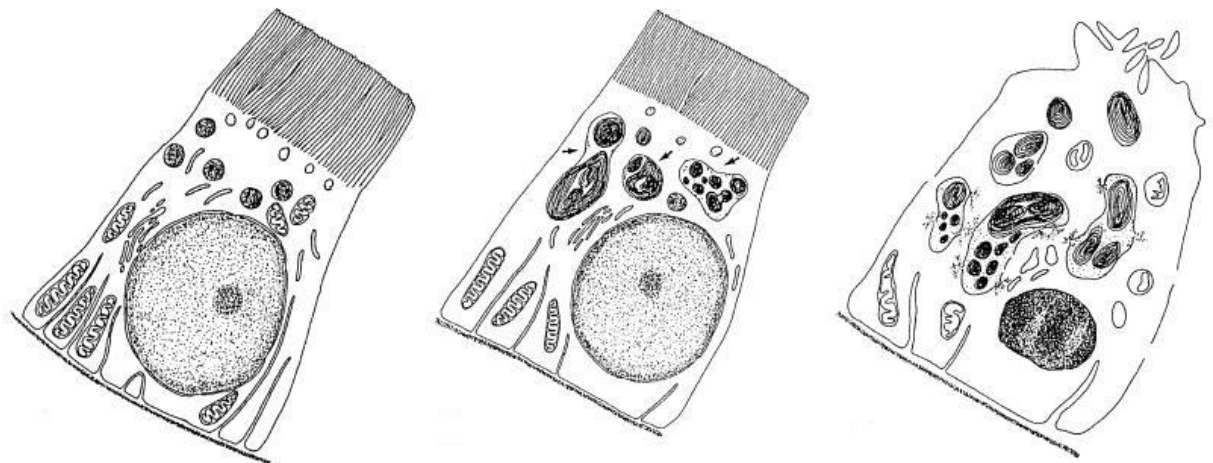


Figure 23 : Les altérations morphologiques dues aux aminosides [143]

Plusieurs études ont démontré que la gentamicine se lie aux phospholipides membranaires, altère leur renouvellement et leur métabolisme et provoque l'accumulation de

phospholipides dans les lysosomes, entraînant une phospholipidose et finalement des corps myéloïdes [155]. Des travaux ultérieurs dans ce domaine ont montré que la phospholipidose induite par la gentamicine est secondaire à l'inhibition des phospholipases A1, A2 et C et de la sphingomyélinase [155]. Il est intéressant de noter que ces modifications ultra-structurales lysosomales ne sont pas toujours associées à la mort cellulaire et peuvent exister sans diminution de la fonction rénale [155].

La récupération des lésions néphrotoxiques a progressé jusqu'à 4 semaines après l'arrêt de l'aminoside où la majorité du rein a retrouvé son architecture cellulaire normale. Cependant, des zones cicatricielles constituées de zones focales de tubules atrophiques persistaient dans le cortex rénal [155].

Le traitement des animaux de laboratoire par la gentamicine entraîne une apoptose, ainsi qu'une nécrose des cellules épithéliales tubulaires [160].

La mort cellulaire suite aux aminosides se compose de deux éléments clés: une rupture initiale des membranes lysosomales et un dysfonctionnement mitochondrial [155].

Lorsque la concentration d'aminosides dans les structures endosomales dépasse un seuil indéterminé, leur membrane est perturbée et leur contenu, avec le médicament, est versé dans le cytosol.

L'aminoside cytosolique agit alors sur les mitochondries directement et indirectement, et ainsi active la voie intrinsèque de l'apoptose, interrompt la chaîne respiratoire, altère la production d'ATP en inhibant la phosphorylation oxydative [162], augmente les anions superoxydes et les radicaux hydroxyles, ce qui contribue davantage à la mort cellulaire [160].

L'effet mitochondrial est médié par la libération des protéines intermembranaires solubles proapoptotiques, telles que le Cyt c et l'adénylate cyclase 2, ainsi par l'augmentation des niveaux de BAX (*Bcl-2-associated protein X*) par l'inhibition de sa dégradation protéosomale [163]. De plus, le contenu lysosomal porte des protéases hautement actives appelées cathepsines, qui sont capables d'induire la mort cellulaire [160]. La mort cellulaire médiée par la cathepsine se produit par apoptose en activant la voie des caspases et en déclenchant indirectement la voie intrinsèque par l'activation protéolytique de Bid (*BH3*

interacting-domain death agonist) [160], [164]. En grandes quantités, les cathepsines provoquent également une protéolyse massive qui, en particulier dans des conditions de faible ATP, conduit à un mode de mort cellulaire rapide et nécrotique [165].

Dans le réticulum endoplasmique, les aminosides inhibent la synthèse des protéines, altère la précision de la traduction, et pourrait interférer avec le repliement correct des protéines post-traductionnelles [163]. Cela génère un stress du réticulum endoplasmique et active la réponse protéique dépliée qui, lors d'une stimulation continue, active l'apoptose par les calpaïnes et la caspase 12 [166].

Enfin, il a également été démontré que l'activation du récepteur extracellulaire sensible au calcium (CaSR) avec de la gentamicine et d'autres aminosides induisait un léger degré d'apoptose dans les cellules tubulaires exprimant ce récepteur [160].

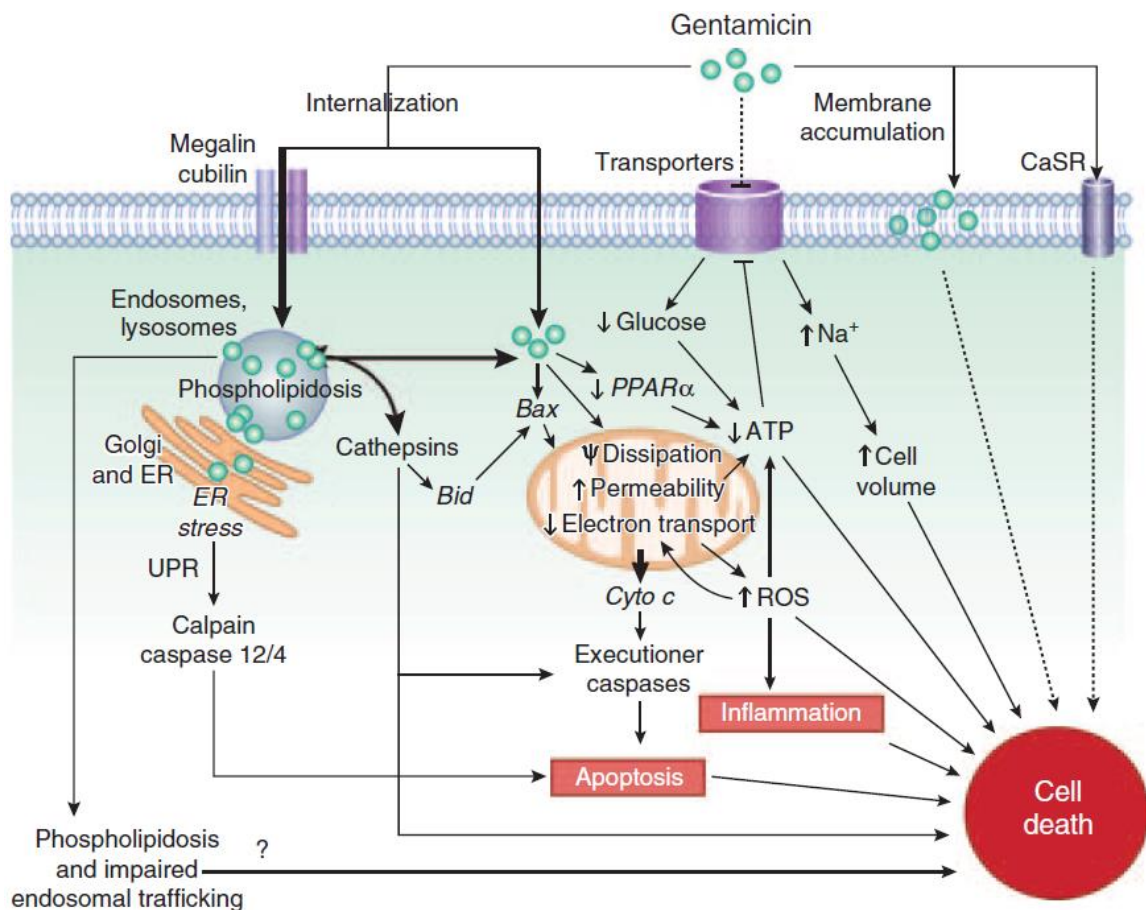


Figure 24 : Mécanismes de toxicité de la gentamicine [160].

3.4.1.2. Stress oxydatif et réponse inflammatoire

Il a été suggéré que le stress oxydatif joue un rôle clé dans la néphrotoxicité des aminosides. Ceci est principalement basé sur une multitude d'études menées dans des modèles expérimentaux démontrant que le co-traitement avec une variété d'antioxydants protège des lésions rénales induites par les aminosides [167], [168]. Les aminosides augmentent directement la production de radicaux libres mitochondriaux qui :

- ✓ Inhibent la chaîne respiratoire et la production d'ATP, stimulent la libération du Cyt c et d'autres facteurs proapoptotiques.
- ✓ Endommagent de nombreuses molécules cellulaires, y compris les protéines, les lipides et les acides nucléiques, conduisant à la mort cellulaire.
- ✓ Contribuent à la contraction mésangiale et vasculaire.
- ✓ Participent à l'inflammation.

Il a été démontré que la néphrotoxicité de la gentamicine impliquait une réponse inflammatoire chez les animaux de laboratoire et les humains, avec infiltration cellulaire, activation des cellules résidentes, augmentation de la production de cytokines et hyperperméabilité capillaire [169]. La réponse inflammatoire, initialement déclenchée comme mécanisme de défense et de réparation, mais elle semble contribuer à la progression des lésions rénales [170]. En ce sens, les radicaux libres sont connus pour participer à l'apparition et à la signalisation de l'inflammation, ce qui pourrait expliquer pourquoi les antioxydants sont très efficaces pour atténuer les dommages rénaux induites par les aminosides [171]. Les radicaux libres tels que l'anion superoxyde et le peroxyde d'hydrogène activent le facteur nucléaire kB, qui a un rôle clé dans le déclenchement du processus inflammatoire. Le facteur nucléaire kB induit l'expression de cytokines pro-inflammatoires et de l'oxyde nitrique synthétase (iNOS) [160]. La production excessive du monoxyde d'azote (NO) dû à l'expression d'iNOS, interagit avec l'anion superoxyde pour former du peroxyde nitrite, qui provoque un stress nitrosatif ainsi qu'une contraction mésangiale.

La réponse inflammatoire agit comme un mécanisme d'amplification des dommages. Dans un premier temps, la destruction des cellules par nécrose entraînerait le déclenchement d'une réponse inflammatoire. Les débris tissulaires et le contenu cellulaire déversés dans

l'espace extracellulaire déclenchent l'inflammation, tandis qu'une inflammation exagérée contribuerait à d'autres dommages qui, à leur tour, exacerberaient la réponse inflammatoire [160]. L'inflammation active également les cellules glomérulaires, telles que les cellules mésangiales, les podocytes et les cellules épithéliales, les cellules endothéliales et les leucocytes résidents et infiltrés. Ces derniers produisent à leur tour des cytokines et des facteurs de croissance qui contribuent au processus physiopathologique avec différents effets, dont l'amplification des lésions tubulaires. Ainsi, l'inflammation et le stress oxydatif établissent un lien entre la nécrose tubulaire et l'activation et la contraction glomérulaires et vasculaires, qui contribuent finalement à l'endommagement des tubules, principalement par une réduction du débit systolique sanguin [160].

3.4.1.3. Impact de la toxicité tubulaire sur la filtration tubulaire

Le déversement de tissus et de résidus cellulaires dans la lumière tubulaire obstrue partiellement ou totalement les tubules. L'obstruction tubulaire réduit, voire annule, la fonction excrétrice des néphrons affectés. De plus, il augmente la pression hydrostatique à l'intérieur du tubule et dans la capsule de Bowmans, ce qui réduit le gradient de pression de filtration et par conséquent, le taux de filtration glomérulaire [172]. De plus, l'augmentation de la pression intra-tubulaire augmente la fuite de l'ultrafiltrat vers l'espace interstitiel et les capillaires péri-tubulaires, et diminue ainsi l'excrétion des produits de filtrat. En conséquence, l'obstruction tubulaire peut expliquer une partie de la filtration réduite provoquée par les aminosides [172].

De plus, une réduction du DFG et du débit sanguin rénal peut contribuer à aggraver les lésions tubulaires induites par les aminosides, probablement parce qu'elles limitent la disponibilité en oxygène et en nutriments des cellules tubulaires et facilitent le stress oxydatif [172].

3.4.2. Les effets glomérulaires et vasculaires

Les aminosides ont des effets glomérulaires qui altèrent la filtration.

- ✓ Produisent une contraction mésangiale qui entraîne une réduction du coefficient d'ultrafiltration et du DFG [160].

- ✓ Stimulent la prolifération des cellules mésangiales parallèlement à une augmentation de l'apoptose de ces cellules [173].
- ✓ Augmentent la taille des glomérules, modifient leur forme ronde et leur densité, et entraînent un gonflement diffus de la barrière de filtration associé à une infiltration de neutrophiles [174].
- ✓ La perte de sélectivité de la barrière de filtration glomérulaire, due à la neutralisation de ses charges négatives, contribue à la protéinurie [175].

Les premières études ont démontré que les aminosides réduisent le nombre et la taille des pores des fenêtres endothéliales glomérulaires, et favorisent une réduction du DFG. Ces effets semblent être la conséquence de la contraction mésangiale en augmentant la concentration intracellulaire en calcium par le biais de plusieurs facteurs (*Figure 25*) [160] :

- ✓ Sécrétion du facteur d'activation plaquettaire (PAF)
- ✓ Activation du système rénal rénine-angiotensine
- ✓ Production et l'action de vasoconstricteurs tels que l'endothéline-1 (ET-1) et le thromboxane A₂ (TXA₂) résultant d'un dysfonctionnement ou d'un déséquilibre endothélial
- ✓ Augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène et du stress oxydatif

La gentamicine induit 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 basse. Un débit sanguin rénal plus bas entraîne une baisse du DFG et sensibilise les cellules tubulaires à la mort cellulaire par réduction de la disponibilité d'oxygène et d'ATP [172].

La production de plusieurs vasoconstricteurs est augmentée avec le traitement à la gentamicine, y compris l'ET-1, PAF et les métabolites de l'acide arachidonique, principalement le TXA₂ provenant des cellules endothéliales et mésangiales [172], [173]. Ils agissent de manière paracrine sur les myocytes vasculaires et provoquent une vasoconstriction. En plus de stimuler la production de vasoconstricteurs, la gentamicine bloque également la synthèse des prostaglandines (PG) vasodilatatrices [176].

La gentamicine altère également la capacité de relaxation des muscles lisses vasculaires grâce à un mécanisme inconnu [177].

Enfin, la margination des leucocytes, conduisant à un bouchage vasculaire, à une congestion et à un infarctus dans les vaisseaux au niveau rénale contribue aux phénomènes ischémiques (*Figure 25*) [160].

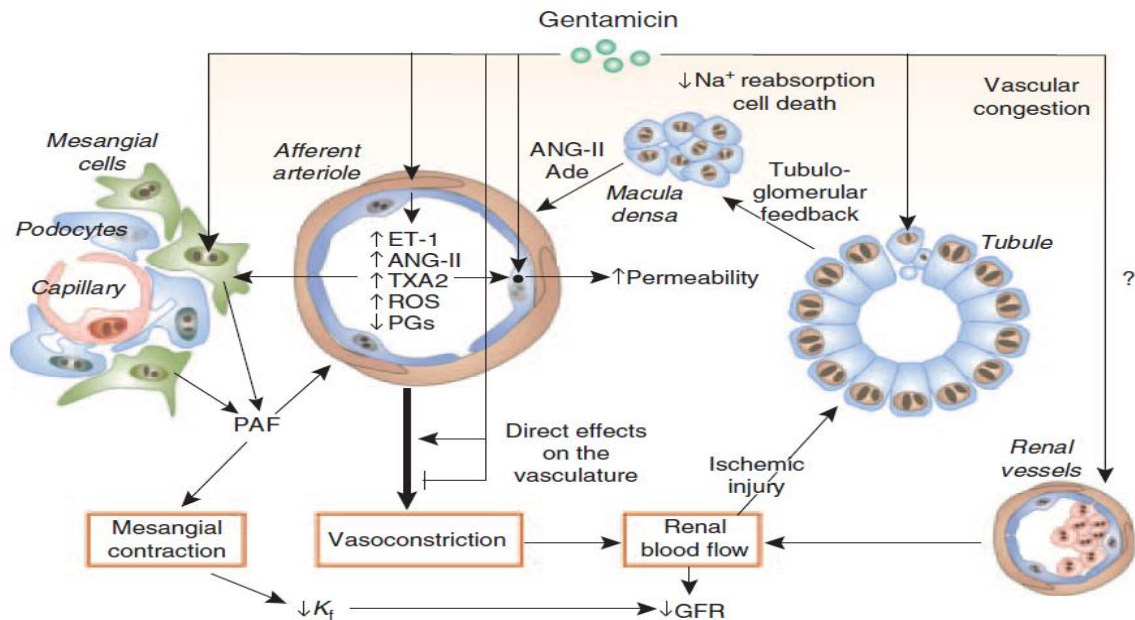


Figure 25 : Les effets vasculaire de la gentamicine [160]

4. Les polymyxines

Les lipodécapétides polymyxine colistine (COL) et polymyxine B (PMB) sont devenus des thérapies de dernier recours pour les infections causées par des bactéries Gram-négatives hautement résistantes aux médicaments. Malheureusement, leur utilité est compromise par une néphrotoxicité significative et des souches bactériennes résistantes.

Cet effet indésirable limite leur doses, car les concentrations plasmatiques de polymyxines associées à un risque accru d'IRA chevauchent celles requises pour un effet antibactérien, et par conséquent, ils ont une fenêtre thérapeutique étroite [178], [179].

La COL et la PMB possèdent des structures chimiques très similaires, ne différant que par un acide aminé en position 6 dans le cycle peptidique, avec respectivement une D-leucine

et une D-phénylalanine [180]. Sans surprise, ils ont des spectres antimicrobiens et des mécanismes de résistance très similaires [181]. Une différence majeure entre les polymyxines est la forme sous laquelle elles sont administrées par voie parentérale. La colistine est administrée sous la forme d'un promédicament inactif, le méthanesulfonate de colistine (CMS) (un polyanion à pH physiologique), tandis que la PMB (un polycation à pH physiologique) est administré directement sous sa forme active [182]. Les différentes formes chimiques administrées ont des impacts significatifs sur leur pharmacocinétique et leur toxicité [183].

4.1. Fréquence de néphrotoxicité

Dans divers études cliniques (*Figure 26*), dont la plupart étaient rétrospectives et comparant les taux de néphrotoxicité entre CMS et PMB [184]–[188]. L'IRA a été définie selon les critères RIFLE dans trois études [184], [186], [187], les critères d'AKIN dans une étude [188], et la dernière étude a utilisé un critère se rapprochant de la classe «Injury» du RIFLE ou du stade 2 de l'AKIN [185]. À l'exception de cette dernière étude, les résultats distinctifs étaient les taux globaux d'IRA plus élevés observés chez les patients traités avec CMS par rapport à ceux recevant PMB. Il est à noter que dans trois études, les plus grandes différences ont été observées dans le stade «Failure» de RIFLE ou stade 3 d'AKIN, avec des taux de 17,9% et 9% [186], 21,4% et 5% [188], et 38,3% et 12,7% [187], chez les patients traités par CMS et PMB, respectivement. Dans l'étude de *Phe et al.* [184], l'incidence «Failure» dans la cohorte étaient similaires pour les CMS (12,0%) et PMB (11,5%), et cela n'a pas été évalué dans l'étude d'*Oliveira et al.* [185]. Prises ensemble, ces données suggèrent que les différences dans les taux globaux d'IRA étaient principalement attribuables à des taux plus élevés de lésions rénales plus graves chez les patients traités par CMS.

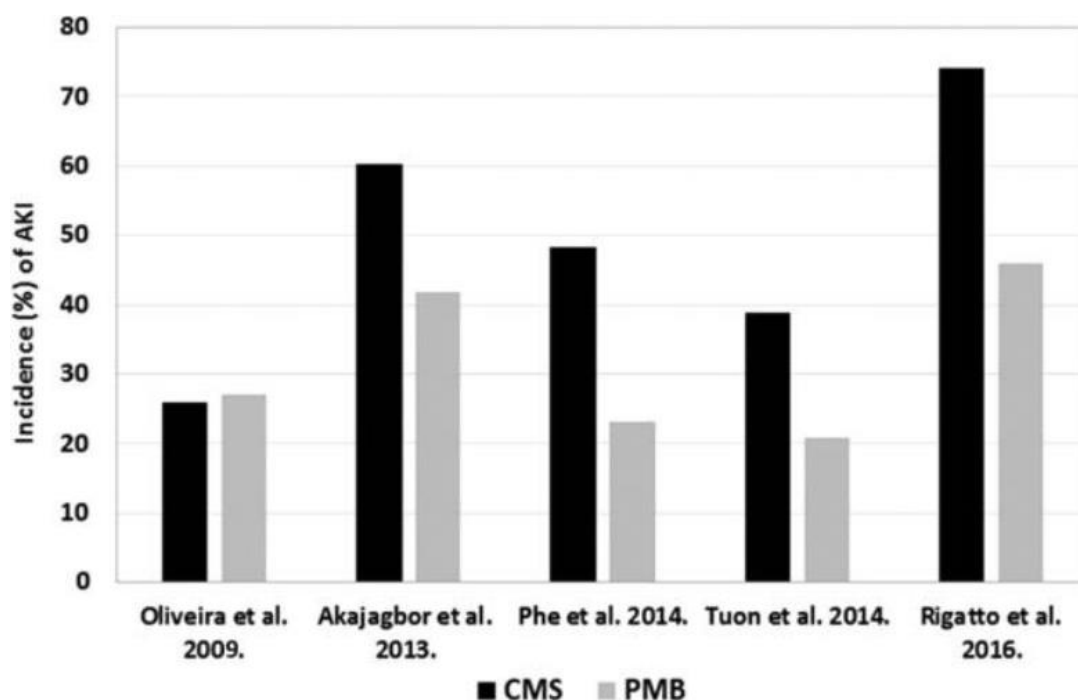


Figure 26 : Incidence d'IRA avec les polymyxines dans différentes études [184]–[188]

Les résultats d'une méta-analyse récente soutiennent les résultats précédents, que les patients traités par CMS présentaient un risque plus élevé de développer une IRA que ceux traités par PMB [189]. La méta-analyse a également révélé que les épisodes d'IRA se sont produits plus tôt avec CMS [189].

4.2. Elimination rénale des polymyxines

La COL chargée positivement présente un profil pharmacocinétique nettement différent de celui du dérivé sulfométhylé [182]. La CMS est principalement éliminée par les reins par filtration glomérulaire, et il y a potentiellement une sécrétion à travers les cellules tubulaires du sang capillaire péri-tubulaire dans l'urine tubulaire également impliquée [190]. Tandis que la COL est principalement éliminée par une voie autre que l'excrétion rénale [190].

Chez les animaux et les humains ayant une bonne fonction rénale, ~70% du CMS administré est excrété dans l'urine, et seule une petite fraction est convertie par voie systémique en COL (*Figure 27*) [190].

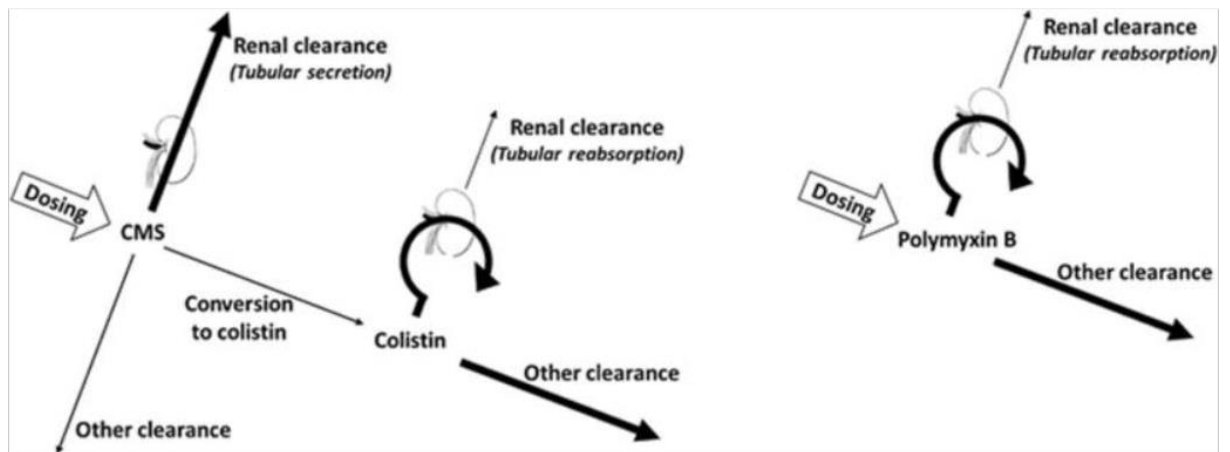


Figure 27 : Schéma d'élimination du CMS et de la COL (à gauche) et de la PMB (à droite) [190]

Comme avec la COL formée à partir de CMS, la PMB administré subit une réabsorption tubulaire très étendue après filtration glomérulaire. Cela a été démontré pour la première fois chez des patients gravement malades, où il a été calculé que 90 à 95% de la PMB filtrés subi une réabsorption à travers des cellules tubulaires [191]. En effet, dans cette étude, il a été estimé que l'ampleur de la réabsorption tubulaire de PMB était si grande qu'une quantité de médicament supérieure à la dose quotidienne peut être acheminée chaque jour à travers les cellules tubulaires [191].

En ce qui concerne la réabsorption tubulaire de la COL et du PMB, il apparaît que la mégaline, un récepteur endocytaire exprimé dans le domaine de la membrane apicale des cellules tubulaires proximales et impliqué dans la réabsorption des protéines, des peptides et des composés cationiques, est un acteur clé de la réabsorption des polymyxines [190]. Etant donné que les polymyxines sont des polypeptides, il n'est pas surprenant que le PEPT2 rénal, un transporteur peptidique du tubule proximal impliqué dans la réabsorption des peptides endogènes et exogènes, joue également un rôle dans la réabsorption rénale de la colistine et du PMB [192].

4.3. Mécanisme de toxicité

L'atteinte rénale due aux polymyxines s'accompagne par la survenue d'hématurie, de protéinurie, de cylindrurie ou d'oligurie. De plus, une NTA peut également se développer [193]. Les découvertes histologiques des lésions rénales induites par la COL impliquent

généralement une dilatation focale irrégulière des tubules, la formation de cylindres des cellules épithéliales et de polynucléaires, ainsi que la dégénérescence et la régénération des cellules épithéliales. De plus, une séparation des tubules par du tissu collagène lâche, évocatrice d'un œdème, a également été rapportée. Les glomérules et la membrane basale sont généralement intacte.

En ce qui concerne le mécanisme de la néphrotoxicité induite par les polymyxines, la culture cellulaire et les études animales ont démontré que la COL et le PMB s'accumulent dans les cellules tubulaires rénales éventuellement par des mécanismes de captation médiés par la mégaline et les transporteurs PEPT2 [192], [194]. La concentration intracellulaire extrêmement élevée qui en résulte en polymyxines dans les cellules tubulaires rénales entraîne des changements dramatiques dans la morphologie des mitochondries, une perte du potentiel de membrane cytoplasmique, l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire [195].

La néphrotoxicité induite par les polymyxines est associée à l'apoptose dans les cellules tubulaires rénales [195]–[197], qui est médiée par le stress oxydatif, la formation de radicaux libres mais principalement par l'activation de la cascade dépendante des caspases conduisant à la libération de facteurs apoptogènes dans le cytoplasme qui déclenchent alors des événements en aval conduisant à l'apoptose et aboutissant à une dernière attaque cellulaire, à savoir la fragmentation de l'ADN, qui se traduit par une mort cellulaire apoptotique [197].

4.3.1. Stress oxydatif et atteinte mitochondriale

Il a été démontré que le stress mitochondrial pendant l'apoptose est associé à un remodelage massif de l'ultrastructure mitochondriale. Dans les cellules tubulaires rénales saines, les mitochondries adoptent majoritairement une morphologie filamenteuse, tandis que, dans les cellules subissant une mort cellulaire apoptotique, les mitochondries adoptent une morphologie fragmentée [198]. La PMB a induit une transition dépendante de la concentration et du temps de la morphologie mitochondriale de filamenteuse à fragmentée. Les modifications morphologiques sont associées à un dysfonctionnement mitochondrial [198].

De plus que plusieurs études ont cité la capacité des polymyxines à générer des espèces réactives de l'oxygène dans les cellules tubulaires rénales, un phénomène qui a été associé à des changements apoptotiques de la morphologie mitochondriale et à entraîner une modification de la structure et de la fonction des protéines, des lipides, d'ADN, des dommages aux membranes lipidiques, des réactions catalytiques cellulaires altérées et une apoptose cellulaire [196], [199]. Divers études ont montré que les antioxydants peuvent agir pour atténuer la néphrotoxicité induite par les polymyxines chez le rat [196].

Les résultats de *Vattimo et al.* suggèrent que les cellules LLC-PK1 exposées à la PMB souffrait d'une altération de la fonction mitochondriale causée par des changements dans la polarisation de la membrane mitochondriale [200].

La fragmentation mitochondriale peut être liée à la génération excessive de radicaux libres, ce qui augmente la sensibilité aux stimuli qui déclenchent l'entrée de protéines proapoptotiques. Une lésion de la membrane mitochondriale libère du Cyt c dans le cytosol. Le Cyt c cytosolique est associé au traitement de l'apoptose et de la lyse cellulaire au cours de la nécrose et des lésions cellulaires [201].

Dans l'étude de *Vattimo et al.*, les taux du Cyt c dans les fractions mitochondriales et cytosoliques des cortex rénaux ont été comparées (**Figure 28**). L'intensité de la bande du Cyt c dans le culot mitochondrial était plus élevée que dans la fraction cytosolique dans le groupe salin. A l'inverse, les animaux traités à la PMB ont montré que la bande du Cyt c était plus intense dans la fraction cytosolique que dans le culot mitochondrial ce qui confirme que les dommages cellulaires sont dus à un dysfonctionnement mitochondrial. Le Cyt c cytosolique active l'apoptose dépendante de la caspase et le facteur induisant l'apoptose qui initie la voie indépendante de la caspase de l'apoptose en provoquant la fragmentation de l'ADN et la condensation de la chromatine [201].

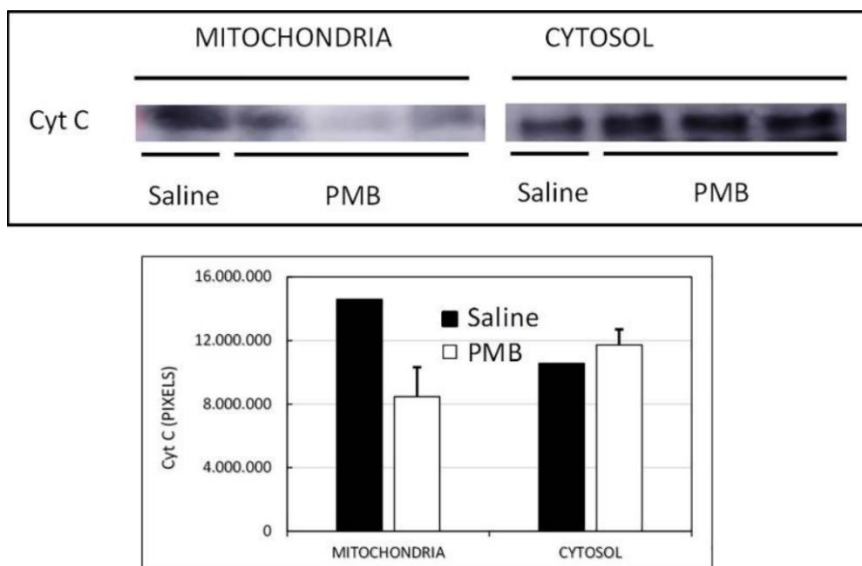


Figure 28 : Détection et quantification du cytochrome c dans les fractions mitochondriales et cytosoliques du groupe contrôle (solution saline) et du groupe PMB par Westernblot [200]

Il a été démontré que le stress oxydatif joue un rôle crucial dans la néphrotoxicité causée par les polymyxines. Les études de *Fonseca et al.*, montrent que l'administration de 4 mg / kg / jour de PMB chez le rat entraîne une génération élevée de radicaux libres, témoigné par l'augmentation des peroxydes urinaires (**Figure 29**). Les rats traités par différents produits à savoir la PMB seul ou associées à l'hémine ou le protoporphyrine zinc (ZnPP) contre différents solutions (saline, hémine et ZnPP) [202].

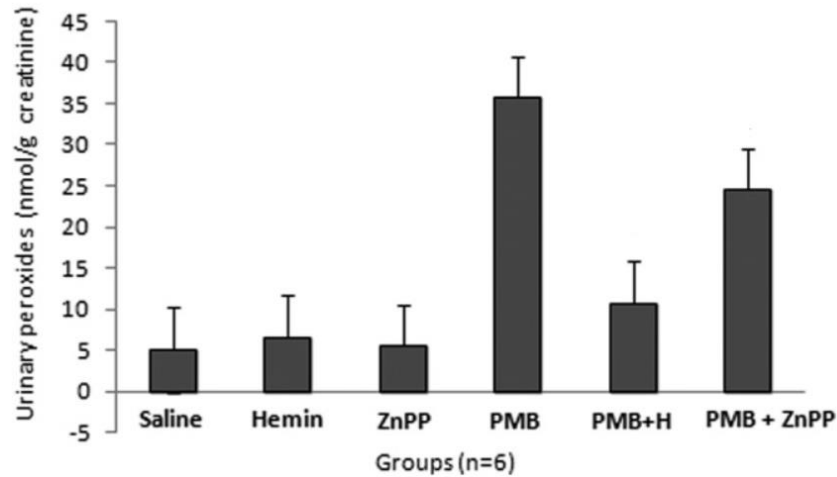


Figure 29 : Quantité de peroxyde généré par les différents groupes [202]

De plus il y a une diminution de la capacité antioxydante, comme le démontre la réduction des taux des antioxydants et l'activité des catalases dans la **figure 30** [202].

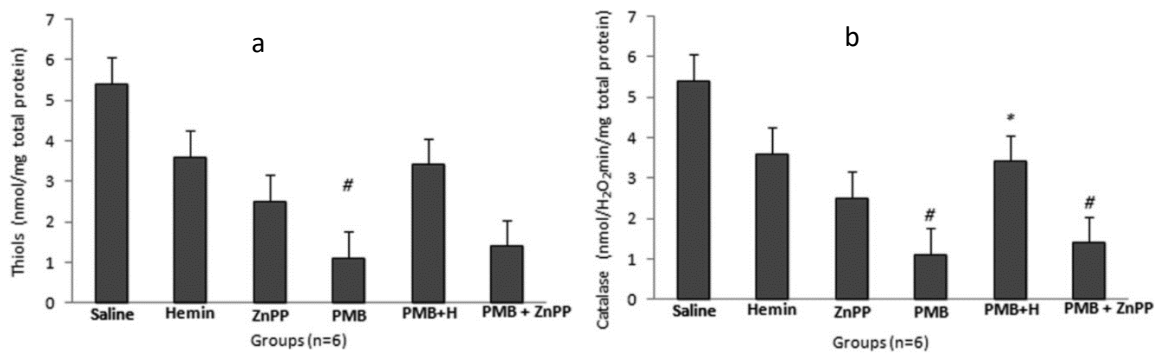


Figure 30 : (a) Taux d'antioxydants (b) Activités des catalases pour les différents groupes [202]

Vattimo et al. ont démontré une augmentation des niveaux de médiateurs des dommages de la membrane, comme le montrent les niveaux accrus de LDH et la génération NO dans les cellules LLC-PK1 exposées à 375 μ M de PMB (**Tableau X**) [200].

Tableau 10 : Taux de LDH et de NO pour le groupe témoin et le groupe traité par la PMB [200]

Groupes	LDH (%)		NO ($\mu\text{M}/\text{mg}$ de protéines)	
	24 h	72 h	24 h	72 h
Contrôle	$2,2 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,2$	$0,18 \pm 0,05$	$0,63 \pm 0,1$
PMB	$13,8 \pm 1,9$	$22,7 \pm 1,8$	$0,22 \pm 0,04$	$1,47 \pm 0,35$

La membrane plasmique est un site important de dommages au cours de l'IRA, et une fois celle-ci est endommagée, des niveaux accrus de NO peuvent agir en synergie pour déséquilibrer le statut redox de la cellule. Les espèces réactives telles que le NO, favorisent les changements oxydatifs et interfèrent avec plusieurs cascades de signalisation, entraînant des effets nocifs sur les molécules et les structures biologiques [203].

De plus, les superoxydes et le NO participent à des réactions secondaires pour générer des espèces plus réactives, ce qui peut induire un dysfonctionnement mitochondriale, entraînant une diminution de la formation d'ATP, la fragmentation de l'ADN, la dégradation des protéines, la mort cellulaire et la défaillance d'organes [203].

4.3.2. Voies d'apoptose induites par les polymixines

Au moins trois voies principales peuvent être activées par les toxines, la voie mitochondriale, la voie du récepteur de la mort et la voie du réticulum endoplasmique, toutes liées aux activités des caspases [204].

4.3.2.1. Voie du récepteur de la mort cellulaire

Cette voie peut être induite par l'activation de récepteurs de mort cellulaire tels que le Fas (*Fas receptor*), qui nécessite une liaison à son ligand FasL (*Fas ligand*) [205]. Par la suite, la caspase-8 est activée par le domaine de la mort associée à Fas « FADD » (*Fas-associated death domain*). Dans l'étude de Dai *et al.*, un traitement à la COL à 15 mg / kg / jour a conduit à une augmentation significative de l'expression de Fas, FasL et FADD et au clivage de la caspase-8 dans les reins (**Figure 31**). La caspase-8 activée clive le Bid à tBid (*Truncated Bid*), qui régule la voie mitochondriale et des récepteurs de la mort par une régulation négative de Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*). La caspase-8 activée peut également cliver

d'autres caspases tels que la caspase-3 et induire la cascade des caspases, conduisant ainsi à la mort cellulaire [196]. Dans les échantillons de tissu rénal de deux groupes COL (groupes 7,5 et 15 mg / kg / jour), l'expression de tBid a augmenté de 8,8 et 40 fois, respectivement [196].

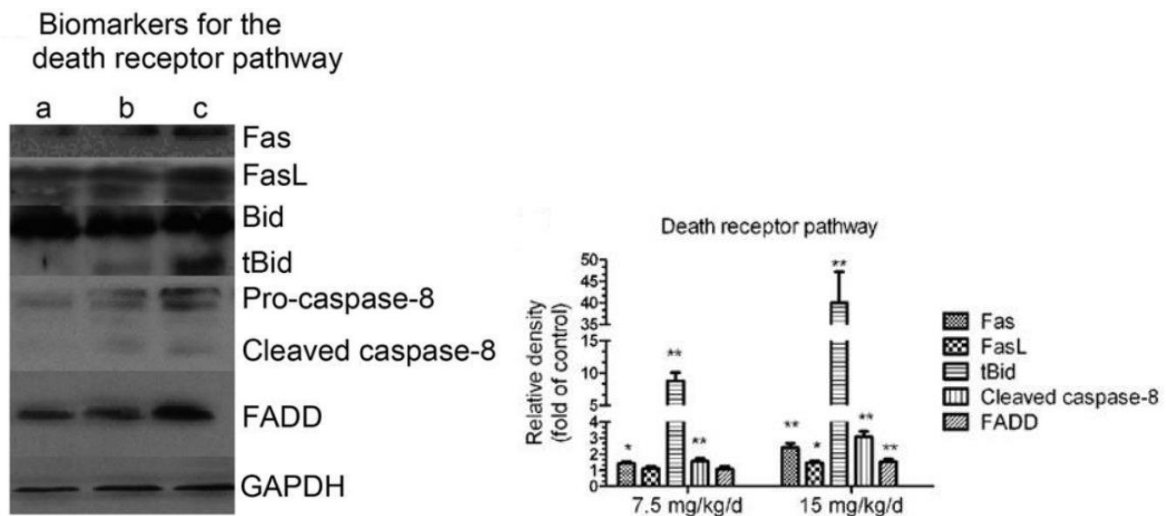


Figure 31 : Variation des taux des différents biomarqueurs de la voie des récepteurs de la mort cellulaire [196]

De la même manière *Mohammed et al.* ont démontré que le traitement de cellules par la PMB a provoqué une expression dépendant de la concentration et du temps de FasL.

Le pourcentage de cellules positives pour FasL a augmenté avec le temps et était plus prononcé à 24 h (**Figure 32**). Les niveaux d'expression de FasL étaient également significativement plus élevés pour le traitement à la PMB à concentration plus élevée (2,0 mM) que pour le traitement à concentration plus faible (0,5 mM) [197].

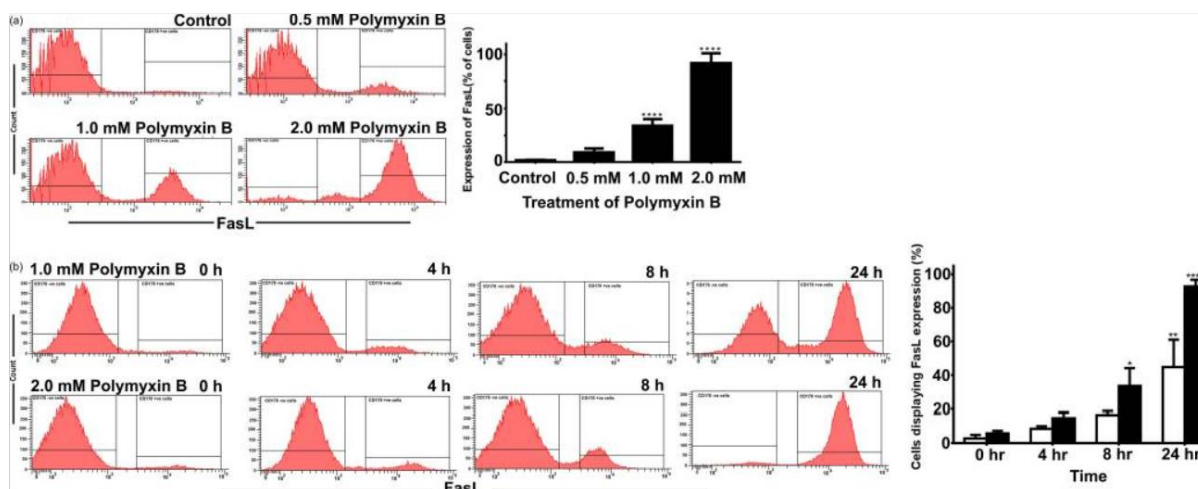


Figure 32 : Expression de FasL dans des cellules tubulaires proximales de rein de rat traitées avec de la PMB [197]

4.3.2.2. Voie mitochondriale

Dans l'étude menée par Dai *et al.* [206], le traitement par la COL a provoqué une augmentation de la perméabilité de la membrane mitochondriale et une diminution du potentiel de membrane mitochondriale ($\Delta\psi$) et l'activité de la chaîne respiratoire mitochondriale dans le cortex, ces données indiquent que la dégénérescence mitochondriale joue un rôle important dans l'apoptose induite par les polymixines. Des résultats similaires ont également été rapportés dans des cellules tubulaires proximales de rein de rat en raison du traitement par la COL [206]. Ces résultats suggèrent que le dysfonctionnement mitochondrial est un événement important dans la néphrotoxicité induite par les polymixines chez la souris.

La voie mitochondriale est régulée par une famille de protéines pro et anti-apoptotiques, y compris Bax et Bcl-2 [207]. La caspase-8 entraîne le clivage de la protéine Bid qui elle-même active le Bax responsable d'une perméabilisation de la membrane externe mitochondriale, provoquant ainsi la libération de Cyt c et d'ATP par les mitochondries. Par la suite, le Cyt c se lie à l'APAF-1 (*Apoptotic peptidase activating factor 1*) et active l'apoptose dépendante de la caspase-9 et de la caspase-3 [196]. *In vitro*, il a été démontré que la COL induit l'augmentation des taux de l'AIF (*apoptosis-induced factor*) qui est un médiateur de la voie apoptotique indépendante de la caspase [206], [208]. Il a été rapporté que la calpaïne 1, un accélérateur de l'AIF et de la cystéine protéase dépendante du calcium, était impliquée

dans la néphrotoxicité induite par la COL. Dans l'étude de *Dai et al.* lorsque les souris ont été traitées avec de la COL pendant 7 jours, une diminution significative de Bcl-2 et une augmentation du Cyt c, de l'AIF, de la caspase-9 et la -3 clivées a confirmé que la voie mitochondriale est impliquée dans la néphrotoxicité induite par la COL (**Figure 33**) [196].

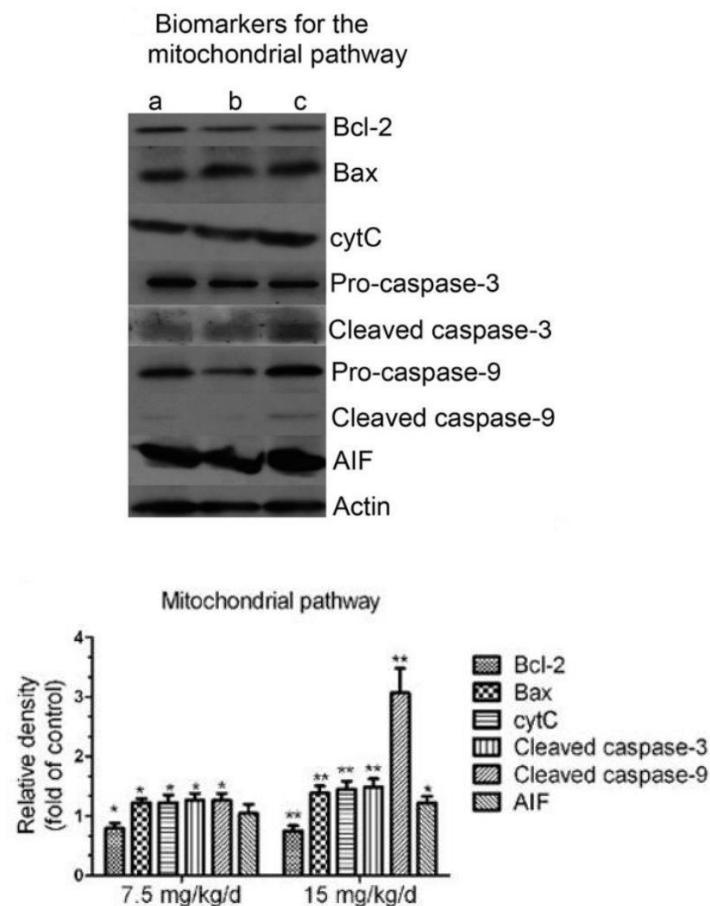


Figure 33 : Variation des taux des différents biomarqueurs de la voie mitochondriale [196]

De la même manière *Mohammed et al.* ont confirmé que la PMB induit l'activation de la caspase-3, -8 et -9 d'une manière dépendante de la concentration, l'augmentation de la caspase-3 était de 4,5 fois par rapport aux résultats de contrôle, de 3,6 fois pour la caspase-8 et de 3,6 fois pour la caspase-9 [197].

Comme le montre la **figure 34** les cellules ont été incubées en présence de 0,25, 0,5 ou 1,0 mM de PMB pendant 24 h. L'activation de la caspase-3 (a), la caspase-8 (b) et la caspase-9 (c) a été mesurée en utilisant les substrats fluorogènes sélectifs.

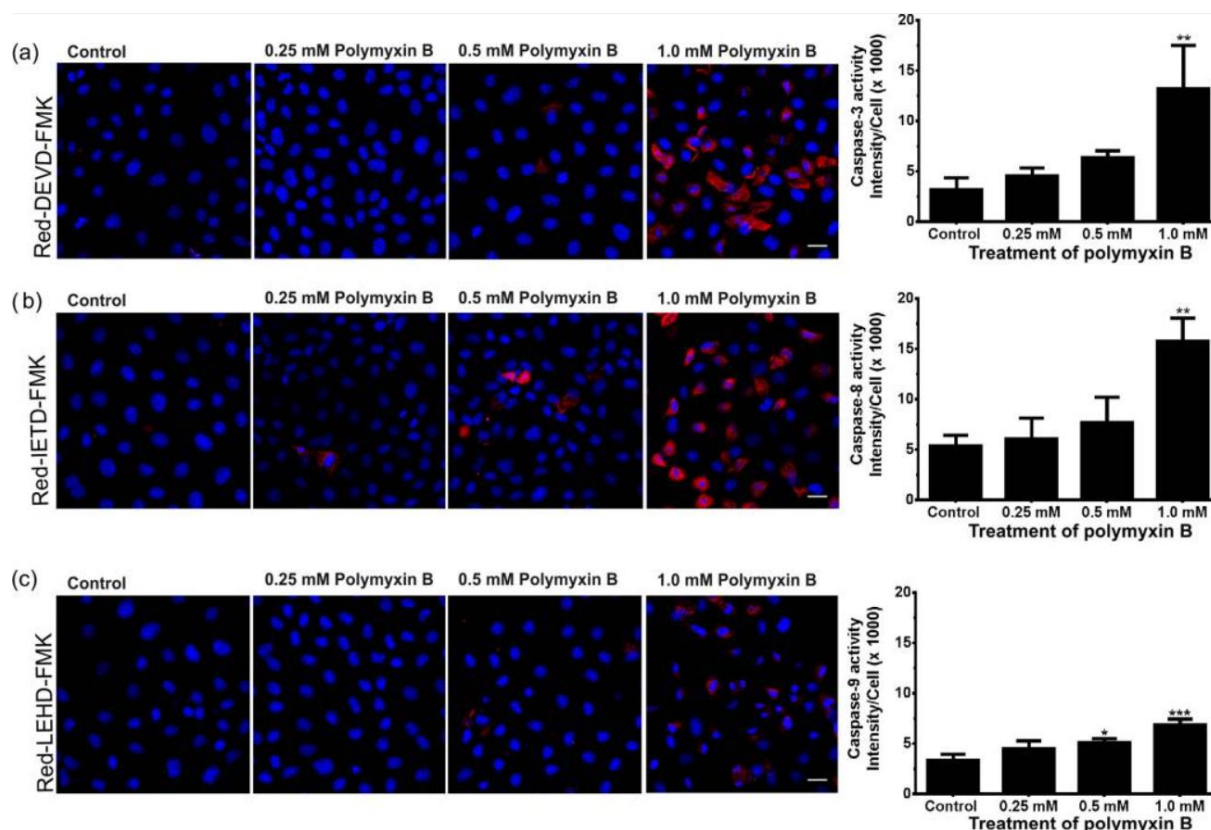


Figure 34 : Activation des caspases-3, -8 et -9 dans les cellules tubulaires proximales du rein de rat [197]

4.3.2.3. Voie du réticulum endoplasmique

Le rôle du réticulum endoplasmique dans la néphrotoxicité induite par la COL a été élucidé par l'étude de *Dai et al.* en mesurant quatre biomarqueurs clés. La voie du réticulum endoplasmique est initiée par le stress du réticulum endoplasmique en raison d'un certain nombre de facteurs, notamment la cytotoxicité, la limitation des nutriments et l'accumulation de protéines dépliées ou mal repliées [209]. L'anti-apoptotique Bip (*Binding immunoglobulin protein*) est un contrôleur majeur de la réponse au stress du réticulum endoplasmique. Le Bip interagit avec deux capteurs de stress du réticulum endoplasmique, activant ainsi l'ATF (*Activating transcription factor 6*) ainsi que l'IRE1 (*Inositol-requiring enzyme 1*), tous deux jouent un rôle protecteur pour favoriser la survie des cellules [210]. Cependant, sous un stress prolongé du réticulum endoplasmique, le facteur pro-apoptotique GADD153 (*growth arrest and DNA damage 153*) est induit et active la caspase-12, qui entraîne finalement la mort

cellulaire par ses caspases effectrices en aval, telles que la caspase-9 ou -3 [211]. Dans l'étude de *Dai et al.*, après le traitement des souris avec 15 mg de COL / kg / jour pendant 7 jours, les niveaux de Bip, d'ATF6 clivé, de GADD153 et de caspase-12 ont augmenté de manière significative (**Figure 35**) [196].

Biomarkers for the endoplasmic reticulum pathway

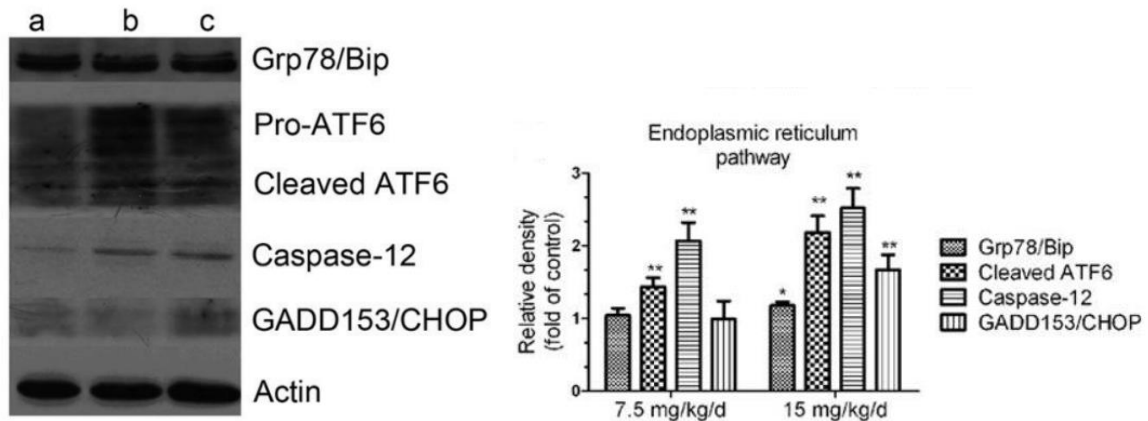


Figure 35 : Variation des taux des différents biomarqueurs de la voie impliquant le réticulum endoplasmique [208]

II. L'amphotéricine B

L'amphotéricine B (AmB) est un agent antifongique à large spectre avec plus d'un demi-siècle d'utilisation dans le traitement des infections fongiques invasives [212], qui sont fréquemment rencontrées dans les états d'immunosuppression lourde que constituent la transplantation d'organes, la chimiothérapie ou dans les pathologies d'immunodéficience profonde [213].

Cependant, une toxicité rénale peut être rencontrée lors de son usage à savoir l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie et l'IR liées à une vasoconstriction rénale et à une toxicité tubulaire directe [213].

1. Fréquence et facteurs de risque de la néphrotoxicité

La néphrotoxicité de l'AmB est connue depuis de plusieurs années, démontrée expérimentalement chez les animaux et observée chez l'homme en pratique clinique. *Walsh et al.* constataient la survenue d'IRA chez 34% des 344 patients traités par AmB dans le cadre d'une neutropénie fébrile [214]. *Wingard et al.* retrouvaient une IRA chez 53 % d'une cohorte de 239 patients traités par AmB, dont 14,5 % ont nécessité la dialyse. Cette étude révélait une mortalité accrue chez les patients ayant reçu un traitement prolongé par AmB ou ayant été hémodialysés [215]. Certaines populations semblent plus susceptibles de développer une néphrotoxicité à l'AmB : parmi 239 patients traités par AmB pour une aspergillose suspectée ou prouvée, *Wingard et al.* ont établi que les patients traités par autogreffe ou allogreffe de moelle osseuse avaient un risque 6,3 et 5,1 fois plus élevé respectivement de recourir à l'hémodialyse que les autres patients [215].

Dans l'étude de *Harbarth et al.*, une IRA est survenue chez 28 % des patients, dans un délai moyen de 7 jours après le début du traitement [216]. Les malades ayant développé une IRA avaient reçu un traitement d'une durée plus prolongée que les patients n'ayant pas développé de néphrotoxicité (moyenne de 17 contre 12 jours) et avaient reçu une dose quotidienne et une dose cumulée plus élevées (risque accru de 1,13 pour chaque augmentation de dose de 10 mg/j et une diminution de la clairance de 1,3 ml/min pour 100 mg de dose cumulée) [216].

Plusieurs facteurs de risque de développer une IRA ont pu être identifiés : usage de formulation non lipidique (désoxycholate d'AmB) une forte dose quotidienne, le sexe masculin, le surpoids, greffe de moelle osseuse, et l'association avec d'autres médicaments néphrotoxiques tels que la cyclosporine [213], [217]. En présence d'un de ces facteurs de risque, l'incidence de la néphrotoxicité passe de 4 à 8 %, puis à 18 et 29 % avec respectivement deux et trois facteurs de risque.

L'IR induite par l'AmB est réversible après l'arrêt de celui-ci, mais il persiste fréquemment une altération rénale : dans l'étude de *Harbarth et al.*, 70 % des patients ayant présenté une néphrotoxicité à l'AmB sortaient d'hospitalisation avec un taux de créatinine supérieure ou égale à 5 mg/l au-delà de leur chiffre de base [216].

2. Mécanisme de toxicité

2.1. Effet sur les membranes

Les propriétés antifongiques et toxiques de l'AmB semblent être causées par l'action du médicament sur les membranes cellulaires. L'interaction entre l'AmB et les stérols dans les membranes biologiques peut entraîner la formation de pores et la lyse cellulaire ultérieure [218]. Les canaux d'AmB formés dans la membrane cellulaire résultent de l'interaction entre 6 à 8 molécules d'AmB avec des liaisons hydrogéniques et 8 molécules de cholestérol. L'AmB et d'autres antibiotiques polyéniques peuvent endommager la membrane cellulaire de manière indépendante de la formation de pores, comme la peroxydation des composants de la membrane cellulaire [217].

La sélectivité relative de l'AmB pour les cellules fongiques peut être mieux expliquée par « l'hypothèse des stérols ». Cette explication suggère que la plus grande toxicité de l'AmB pour les cellules fongiques, par rapport aux cellules de mammifères, est liée à une plus grande affinité des médicaments pour l'ergostérol, qui est abondante dans la membrane des cellules fongiques [217]. *In vitro*, l'AmB peut se lier aux membranes contenant du cholestérol et exercer des effets toxiques sur les cellules de mammifères, ce qui peut entraîner une augmentation de la perméabilité de la membrane aux cations monovalents, une hémolyse ou d'autres altérations de la fonction de la membrane cellulaire [217]. La perméabilité au sodium dans les vésicules formées à partir de membranes isolées de bordure en brosse du tubule proximal a été augmentée après exposition à l'AmB [219]. La toxicité de l'AmB vis-à-vis des cellules rénales a été démontrée dans plusieurs études *in vitro* incluant des modèles de culture de cellules tubulaires rénales primaires et de cellules endothéliales [220].

2.2. Effets vasculaires

Un effet vasoconstricteur rénal aigu de l'AmB a été bien établi chez les animaux et les humains. Les perfusions d'AmB par voie intraveineuse ou dans l'artère rénale induisent une réduction à court terme de la clairance de l'inuline, du débit sanguin rénal et du DFG et une augmentation de la résistance de l'artère afférente glomérulaire. Le médicament peut agir soit directement sur le muscle lisse vasculaire, soit par la libération de médiateurs secondaires [221].

Cet effet vasoconstricteur semble être lié à la propriété de l'AmB d'induire l'ouverture des canaux calciques du muscle strié lisse [222], entraînant une dépolarisation de celui-ci. L'exposition *in vitro* à l'AmB a induit une augmentation dépendant de la concentration du calcium cytosolique dans les cellules mésangiales cultivées (**Figure 36**) [217].

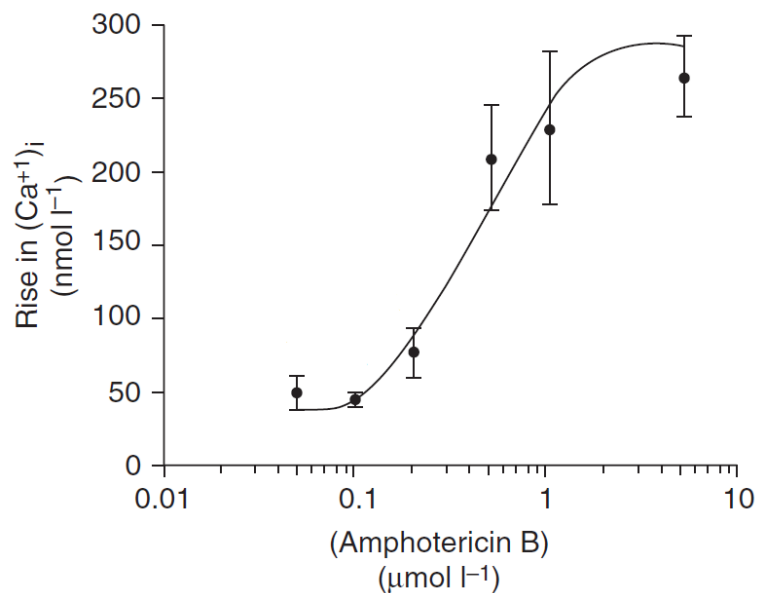


Figure 36 : Variation du taux du Ca²⁺ intracellulaire en fonction de la concentration de l'AMB [217]

Cette réponse dépendait des concentrations extracellulaires de calcium et de sodium et était inhibée par le diltiazem. Cela suggère que l'entrée du calcium dans les cellules se faisait par l'ouverture de canaux calciques voltage-dépendants [217].

La **figure 37** montre la variation de la concentration du calcium intracellulaire dans différents groupes de cellules incubées avec de l'AmB.

- ✓ Groupe A : Témoin
- ✓ Groupe B : cellules incubées dans un milieu pauvre en calcium
- ✓ Groupe C : Cellules incubées avec du diltiazem (Dilt) à 20 $\mu\text{mol/L}$
- ✓ Groupe D : Cellules incubées dans un milieu pauvre en sodium

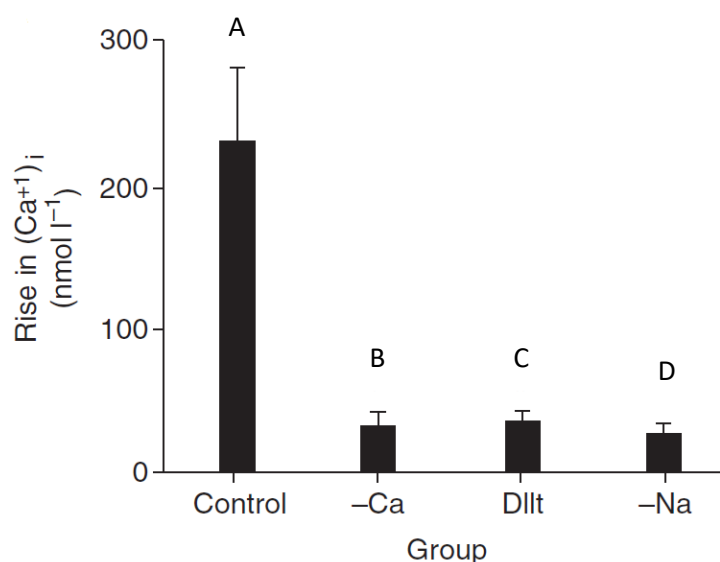


Figure 37 : Variation du taux de calcium intracellulaire en fonction de différents milieux d'incubation [217]

La vasoconstriction rénale peut également être médiée par différents médiateurs tels que les PG et d'autres métabolites de l'acide arachidonique [223]. La perfusion intra-artérielle d'un antagoniste du thromboxane atténue la baisse du DFG et du débit sanguin rénal associée à la perfusion d'AmB chez le rat [224].

L'endothéline, molécule fortement vasoconstrictrice, est décelée en forte concentration dans le plasma des patients traités par de l'AmB de façon chronique [225], mais pas, dès le début du traitement. Elle aurait un rôle d'amplification du phénomène vasomoteur. Cette toxicité médiée par la vasoconstriction artériolaire est estompée en cas d'inflation de la volémie par des dérivés sodés et majorée par certaines substances, comme les anticalcineurines ou les AINS. De ce fait, une expansion volémique est nécessaire lors de

l'administration de l'AmB afin de réduire le risque d'IRA fonctionnelle voire de NTA. L'expansion volémique augmente également le flux urinaire, réduisant ainsi les concentrations urinaires des substances toxiques filtrées [213].

2.3. Toxicité tubulaire

Celle-ci touche en premier lieu la branche ascendante de l'anse de Henlé, zone de la médullaire rénale particulièrement pauvre en apports d'oxygène. L'AmB induit par la formation de pores au sein de la membrane des cellules de l'épithélium tubulaire une hyperperméabilité, et provoque une rétrodiffusion des constituants du secteur urinaire vers le secteur plasmatique et la perte importante de potassium et d'ATP nécessaires à la survie cellulaire [226]. Si la demande d'énergie dépasse la production d'ATP, il peut en résulter un épuisement énergétique, la génération de radicaux libres et une surcharge en calcium cellulaire. Ces processus peuvent aboutir à la mort cellulaire [227].

Dans une étude menée par *Yano et al.*, l'exposition des cellules LLC-PK1 à l'AmB a provoqué des lésions cellulaires, telles qu'évaluées par un test de coloration WST-8 (test utilisant un marqueur de viabilité cellulaire) et la mesure de la fuite de LDH, de manière dépendante de la concentration et du temps (**Figure 38**) [228]. Un certain nombre de rapports dans la littérature ont indiqué que l'AmB provoque une action toxique sur les cellules rénales à des concentrations allant de 5 à 20 µg/ml [229]. Conformément aux résultats, de l'étude de *Yano et al.*, l'AmB à cette gamme de concentrations a produit une perte significative de viabilité cellulaire ou une fuite de LDH dans les cellules LLC-PK1 [228].

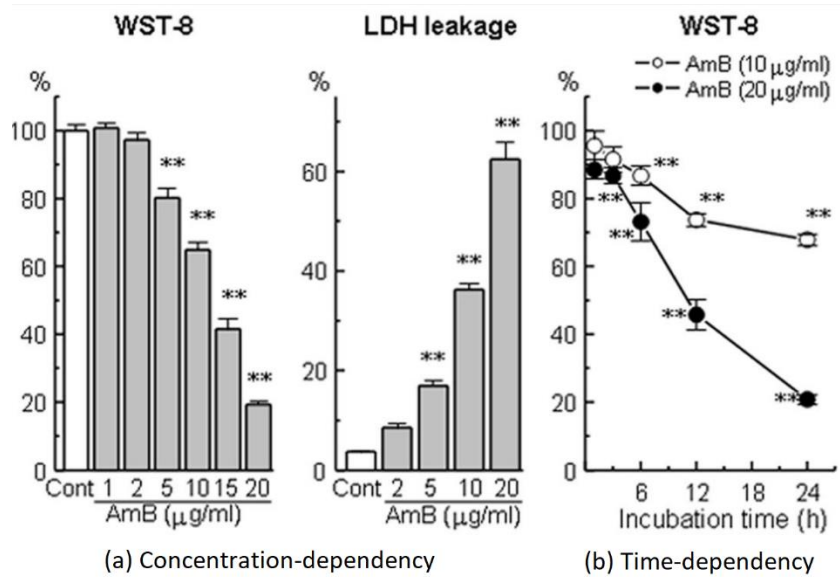


Figure 38 : Taux de viabilité cellulaire et de LDH libéré en fonction de la concentration (a) et du temps (b) [228]

De plus, l'AmB a provoqué une diminution de la teneur en ATP cellulaire dépendant de la concentration (**Figure 39**).

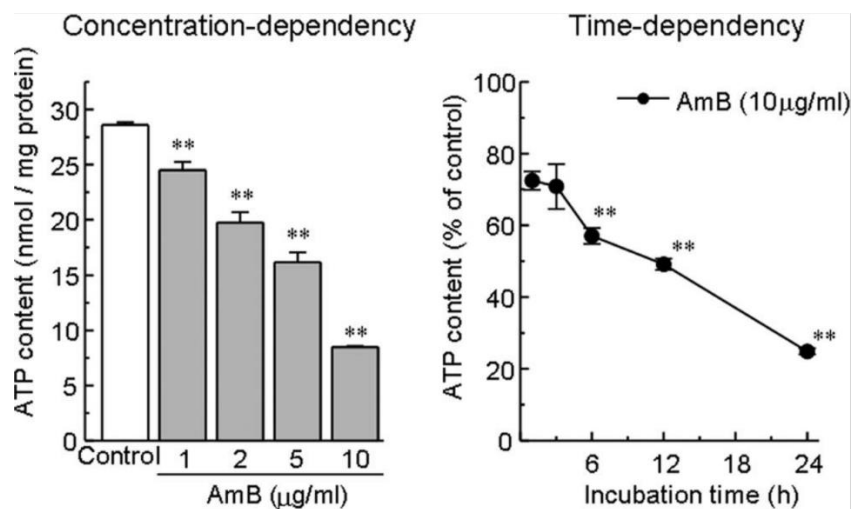


Figure 39 : Diminutions de la teneur en ATP tissulaire en fonction de la concentration et du temps après exposition des cellules LLC-PK1 à l'AmB [228]

3. Apport des formulations lipidiques

Les formes lipidiques de l'AmB ont été développées afin d'en réduire la néphrotoxicité (*Tableau XI*). Ces nouvelles molécules ont prouvé leur innocuité et leur efficacité et pourraient être administrées aux patients présentant un risque plus important d'atteinte rénale [213].

Tableau 11 : Différentes formulations d'AmB

AmB conventionnelle	Désoxycholate d'AmB (D-AmB)
Formulations lipidiques d'AmB	AmB liposomale (L-AmB)
	Complexe lipidique d'AmB (ABLc)
	Dispersion colloïdale d'AmB (ABCD)

Le L-AMB est le « gold standard » dans le traitement de l'aspergillose. Plusieurs études ont démontré que les particules de grande taille d'AmB sont liées à une néphrotoxicité élevée [230]. Le D-AmB présente un pourcentage élevé de petites particules ($56,2 \pm 4,3$ nm) et un petit pourcentage de grosses particules (environ $4,0 \mu\text{m}$) [231], ce dernier étant lié à la néphrotoxicité [230]. Le L-AmB, présente des particules de petites taille (environ 100 nm) qui améliore l'efficacité antifongique et diminue la toxicité des médicaments, tandis que la formulation ABLc présente une granulométrie de 1,6 à $11 \mu\text{m}$ [230]. Cette plus grande taille de particule des formulations ABLc favorise une plus grande distribution pulmonaire mais augmente également leur néphrotoxicité par rapport à L-AmB [232].

Les modifications initiales de la formulation ont permis de réduire l'incidence initiale de néphrotoxicité d'environ 50 à 65% [233]. Les nouveaux développements de la préparation lipidique ont permis de réduire ce chiffre. Compte tenu des trois formulations disponibles, la littérature actuelle les classe par ordre de néphrotoxicité de la plus élevée à la plus faible comme $\text{AMB} > \text{ABCD} = \text{ABLc} > \text{LAmB}$ [234].

Les effets toxiques de l'AmB touchent à la fois les fonctions glomérulaires et tubulaires. Comme en témoignent les concentrations de créatinine en série dans le sérum, il y avait une néphrotoxicité glomérulaire remarquablement faible avec l'AmB conventionnel [235]. Cette préservation de la fonction glomérulaire avec les formulations lipidiques d'AmB

est liée à plusieurs mécanismes possibles. Les formulations lipidiques d'AmB ont une forte affinité pour la liaison aux lipoprotéines de haute densité (HDL) [236]. La liaison au HDL favorise l'absorption dans le système réticuloendothélial (SRE), qui a un niveau d'expression relativement élevé des récepteurs HDL. Par comparaison, le D-AmB a une affinité plus élevée pour les lipoprotéines de basse densité (LDL). Les récepteurs du LDL sont plus fortement exprimés sur les cellules endothéliales glomérulaires et peuvent contribuer à la concentration relativement élevée d'AmB conventionnel dans les reins par rapport à ceux de la L-AmB [237]. L'absorption préférentielle de L-AmB par les macrophages hépatiques et spléniques et la concentration réduite correspondante dans le rein ont en outre contribué à une néphrotoxicité réduite et à un index thérapeutique amélioré par rapport au D-AmB [235].

Un autre mécanisme potentiel contribuant à la diminution de la néphrotoxicité des formulations lipidiques d'AmB est la diffusion préférentielle choisie de la molécule d'AmB vers les membranes cellulaires fongiques par rapport aux membranes cellulaires mammifères [238]. La libération de molécules d'AmB du véhicule lipidique via des phospholipases fongiques sur la membrane cellulaire fongique peut en outre améliorer la spécificité hôte-pathogène des formulations lipidiques d'AmB [239].

III. Les antiviraux

1. Aciclovir

L'IRA est une complication du traitement par l'aciclovir secondaire à une néphropathie induite par le dépôt des cristaux. Elle est caractérisée par une diminution de la fonction rénale qui se développe dans les 24 à 48 heures suivant l'administration d'aciclovir, indiquée par une augmentation rapide de la créatinine sérique [240].

Trois grandes séries ont observé une incidence de 12% à 48% d'IR associée à l'aciclovir. Dans 38% à 50% de ces cas, les taux de créatinine sérique sont revenus à la normale sans interruption du traitement [241].

1.1. Facteurs de risques

Parmi les facteurs favorisant la survenue d'IR on trouve[240] :

- ✓ Hypovolémie
- ✓ Perfusion intraveineuse rapide
- ✓ Lésion rénale préexistante
- ✓ Doses non adaptées à la clairance rénale
- ✓ Usage concomitant d'agents néphrotoxiques tels que les diurétiques et les aminosides

1.2. Mécanisme de néphrotoxicité

Les principaux mécanismes physiopathologiques qui ont été mis en cause dans l'apparition de l'IRA secondaire à l'aciclovir sont :

- ✓ La NTA.
- ✓ La cristallisation de l'aciclovir dans les tubules rénaux.

1.2.1. La nécrose tubulaire aiguë

La concentration intracellulaire d'aciclovir est l'élément principal en cause dans la toxicité tubulaire aiguë. L'aciclovir gagne la cellule tapissant le tubule proximal via deux transporteurs : l'OAT1 et l'OCT1, et est éliminé de la cellule via la protéine MRP2. Une hyperactivité de l'OAT1 ou l'OCT1, ou une diminution de l'activité de MRP2 sont les facteurs déterminants de l'accumulation intracellulaire d'aciclovir [242].

L'étude de Gunness et al., a prouvé que le métabolite aciclovir aldéhyde produit sous l'action de l'enzyme alcool déshydrogénase est impliqué dans les lésions tubulaires rénale, et que la mort cellulaire est induite par un deuxième métabolite qui est la carboxyméthoxyméthylguanine (CMMG) [243].

Les résultats de biopsie rénale des patients présentant une toxicité à l'aciclovir comprennent le bombement des cellules tubulaires, la dilatation des lumières tubulaires, la perte de différenciation tubulaire proximale et distale, l'aplatissement et la vacuolisation des cellules épithéliales, la nécrose et l'obstruction tubulaire (*Figure 40*) [244].

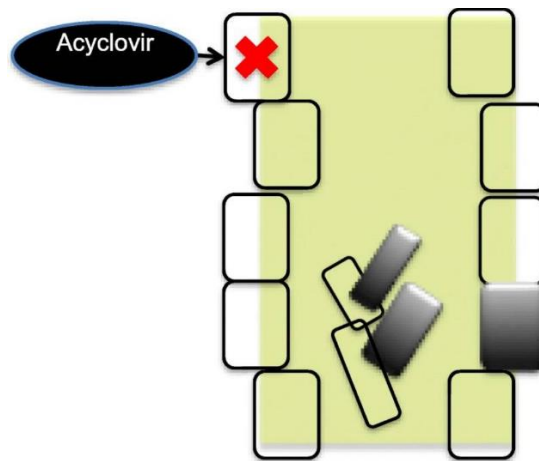


Figure 40 : Effet de l'acyclovir sur le parenchyme rénal entraînant une nécrose et obstruction tubulaire [245]

1.2.2. Néphropathie cristalline

La lésion rénale secondaire à une obstruction cristalline est le mécanisme le plus courant et dominant et donc le diagnostic probable des IRA suivant l'administration d'acyclovir (*Figure 41*) [74].

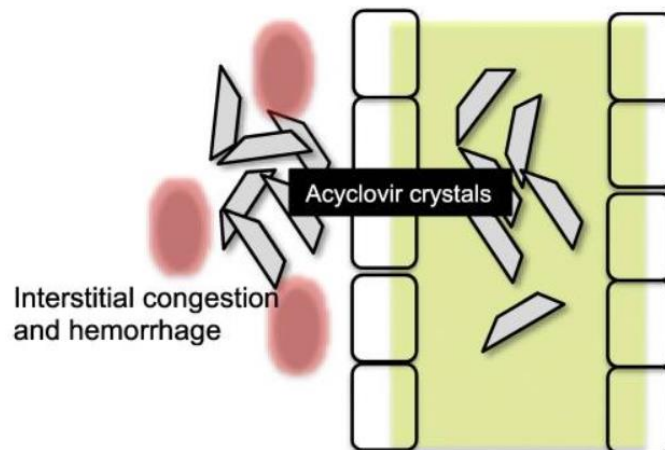


Figure 41 : Dépôt de cristaux d'acyclovir au niveau de la lumière tubulaire du parenchyme rénal [245]

L'excrétion rénale représente 60 à 90% de l'élimination de l'aciclovir par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire, ce qui peut produire des concentrations urinaires élevées, en particulier chez les patients présentant une diminution du débit urinaire [74]. L'aciclovir oral ne provoque généralement une néphropathie que lorsque le patient présente une insuffisance volémique sévère ou à des doses élevées en relation avec la fonction rénale [74]. L'administration intraveineuse est nécessaire pour atteindre des concentrations sanguines élevées, ce qui explique pourquoi la néphropathie cristalline est plus fréquente avec l'administration intraveineuse [74]. En règle générale, une cristallurie se développe dans les 24 à 48 h suivant le début du traitement par l'aciclovir. Une précipitation intraparenchymateuse sévère de cristaux peut provoquer une congestion interstitielle et une hémorragie, entraînant une diminution du flux sanguin rénal [246].

L'analyse d'urine révèle généralement une hématurie et une pyurie. Des cristaux d'aciclovir biréfringents en forme d'aiguille (*Figure 43*), libres ou entourés de globules blancs, peuvent être observés dans le sédiment urinaire par microscopie polarisante [246], [247].



Figure 42 : Cristaux urinaires biréfringents en aiguilles et en baguettes en lumière polarisée ; Objectif x 40 ; pH urinaire 6-6,5 [246].

2. Foscarnet

Le foscarnet est un traitement antiviral utilisé dans le traitement des infections au cytomégalovirus (CMV) chez les patients sidatiques et les transplantés d'organes qui sont incapables de tolérer le ganciclovir, ou chez les patients qui ont un CMV résistant et échouent au ganciclovir. Il est également approuvé pour une utilisation en tant qu'option de traitement chez les patients immunodéprimés atteints du virus de l'herpès simplex (HSV) qui sont résistants à l'aciclovir [248].

Dans une étude menée par *Deray et al.*, dont l'IRA induite par le foscarnet a été définie par l'élévation de la créatinine de 25% du taux basal, l'atteinte rénale est survenue chez 66% des patients [249]. Tandis que dans une autre étude chez des patients traités par le foscarnet pour une rétinite à CMV 27% des 189 patients ont développé une IRA [250].

Le foscarnet induit une atteinte tubulaire et une atteinte glomérulaire caractérisé par des dépôts cristallins.

Au niveau tubulaire le foscarnet entraîne une dégénérescence et vacuolisation des cellules épithéliales au niveau proximale, desquamation et formation de dépôts cellulaires et des dépôts des sels de calcium dans les zones atteintes [251].

Au niveau glomérulaire le foscarnet entraîne une précipitation cristalline avec parfois la rupture de la membrane basale [252].

Les cristaux de foscarnet présentent des formes rectangulaires et carrées, parfois en forme de bâtonnet fin. Ils forment souvent de gros agrégats. Leur taille variait de 16 à 70 μm (**Figure 43**) [253]. Le nombre de cristaux variait beaucoup d'un patient à l'autre et même entre les échantillons d'un même patient. Le pH de l'urine contenant des cristaux variait de 5,5 à 7,5 [253].

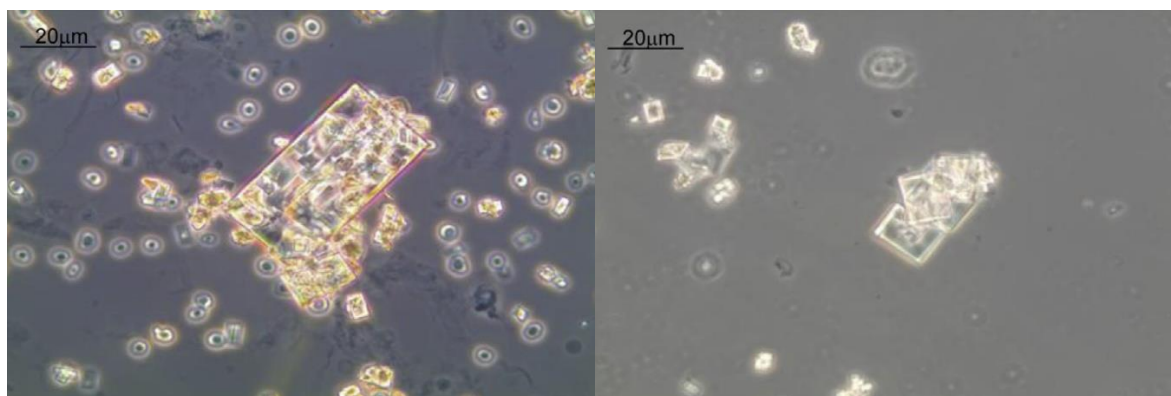


Figure 43 : Cristaux de foscarnet dans un sédiment urinaire sous microscope en contraste de phase [253]

Les cristaux jaunâtres, biréfringents sous lumière polarisée, sont solubles dans l'eau et insolubles dans l'alcool [252]. L'analyse infrarouge a démontré que le foscarnet peut cristalliser sous plusieurs formes : le sel de foscarnet trisodique et un sel mixte de calcium et de sodium [253].

3. Adéfovir

L'adéfovir est un médicament utilisé dans le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) résistant à la lamivudine. Une néphrotoxicité se manifestant par un dysfonctionnement tubulaire rénal proximal (Syndrome de Fanconi) et une NTA ont été fréquemment rapportées dans le passé (22% à 50% des patients), lorsque des doses plus élevées d'adéfovir étaient utilisées pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. Cependant, la néphrotoxicité est rare à des doses plus faibles qui sont actuellement recommandées pour le traitement de l'infection par le VHB [254].

L'adéfovir subit une excrétion rénale par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire qui s'effectue au niveau des cellules tubulaires proximales. Le médicament se concentre dans la cellule tubulaire en raison de l'absorption active du sang via le transporteur OAT1. Il est ensuite sécrété dans l'urine par les protéines MRP2, 4 et 5 située sur le côté apical de la cellule [255].

Certaines études descriptives ont identifié le sexe masculin, la diminution du DFG au début du traitement, l'hypertension, le diabète, la cirrhose, l'appartenance ethnique d'Asie de

l'Est et une durée de traitement supérieure à 24 mois en tant que facteurs de risque du syndrome de Fanconi induit par l'adéfovir [256], [257].

Certains résultats de biopsie rénale ont révélé des atteintes caractéristiques de la NTA telles qu'un amincissement de la bordure en brosse, un gonflement des cellules tubulaires et une nécrose cellulaire avec dénudation de la membrane basale. Les autres résultats notés sont une légère augmentation de la cellularité mésangiale, un œdème interstitiel et des infiltrats interstitiels légers [254], [257].

L'adéfovir agit comme une toxine mitochondriale en raison de sa capacité à inhiber l'ADN polymérase gamma mitochondriale humaine et induit simultanément un déficit en Cyt c oxydase, par la suite le médicament altère la fonction mitochondriale, modifie l'oxydation cellulaire, provoque un gonflement et une distorsion mitochondriale et induit l'apoptose des cellules épithéliales tubulaires rénales [242], [258], [259]. Dans ces conditions, la capacité de réabsorption du tubule rénal proximal est diminuée à cause des taux de métabolites élevés des cellules du tubule proximal et la phosphorylation oxydative mitochondriale génère plus de 95% d'ATP cellulaire. De plus, la Na^+/K^+ ATPase joue un rôle crucial dans la résorption des produits chimiques, et son activité dépend également de l'énergie. Par conséquent, une carence en ATP cellulaire conduira à une diminution de l'échange Na^+/K^+ et réduira ainsi la réabsorption du phosphate et d'autres solutés dépendant du Na^+ , et l'excrétion du phosphore et d'autres solutés sera augmentée [260].

Enfin, une perturbation électrolytique apparaîtra, entraînant le développement ultérieur du syndrome de Fanconi.

4. Interféron

Les interférons (IFN) sont caractérisés par un large éventail d'effets biologiques, qui justifie leur utilisation thérapeutique potentielle dans plusieurs pathologies, mais provoquent également un large éventail d'effets indésirables dans presque tous les systèmes organiques. Parmi eux, l'atteinte rénale est probablement l'une des plus complexes à identifier [261].

Dans les enquêtes précliniques et dans les essais cliniques, les effets indésirables rénaux

induits par l'IFN n'ont pas été fréquemment rapportés mais se limitaient généralement à une protéinurie légère chez environ 20% des patients, à des anomalies légères au niveau des analyses urinaires et à une augmentation transitoire de la créatinine sérique [262]. Différents types de toxicité rénale ont été associés au traitement par IFN, principalement dans les rapports de cas et y compris la glomérulonéphrite, la néphrite tubulo-interstitielle, le syndrome de type lupus érythémateux disséminé ou la microangiopathie thrombotique (MAT) [263], [264]. Certaines de ces lésions sont survenues après une administration à court terme (<16 semaines) d'IFN, et d'autres avec une utilisation plus chronique (8 mois à 6 ans). Dans de nombreux rapports, l'arrêt des IFN a conduit à une amélioration de la maladie rénale (*Tableau XII*).

Tableau 12 : Effets rénaux des IFN administrés dans le traitement des hépatites virales (liste non exhaustive)

	n	Type de l'IFN, posologie	Délai	PBR	Evolution
Miranda-Guardiola et al., 1995 [265]	1	IFN α : 25MU (dose totale sur 4j)	4 J	NTA	Récupération
Coroneos et al., 1996 [266]	1	IFN α : 6MU x 3/semaine	5 Sem	HSF, NTI	IRC
Ohta et al., 1999 [267]	23	IFN α (3) : 6MU/j→6MU x 3/semaine IFN β (20) : 6MU/j	5 à 30 J	(5) GN IgA (5) GNMP (1) NAS	Récupération
Bellaïche et al., 2000 [268]	1	IFN α : 3MU x 3/semaine	6 Sem	HSF	Récupération
Nishimura et al., 2002[269]	1	IFN α : 10MU/j→3/semaine	3 mois	LGM, NTI	Récupération
Fisher et al., 2004 [270]	1	IFN α	1 mois	NTI	IRCT
Gordon et al., 2004[271]	1	IFN α : 180 μ g/semaine	9 J	NTA	Récupération

GNMP : glomérulonéphrite membranoproliférative, GNIgA : glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA, HSF : hyalinose segmentaire et focale, LGM : lésions glomérulaires minimes, NAS : néphroangiosclérose.

5. Atazanavir

L'atazanavir est un inhibiteur de protéase largement utilisé pour le traitement des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). *Brewster* et *Perazella* ont

décrit pour la première fois la NIA associée à l'atazanavir en 2004 [272]. *Izzedine et al.* ont rapporté un patient sidatique avec une IR due à une néphrite granulomateuse interstitielle caractérisée par la coexistence de dépôts cristallins, dont 60% comprenaient des métabolites de l'atazanavir [273].

L'atazanavir / ritonavir peut provoquer une cristallurie et induit souvent une lithiase urinaire. La fréquence de la lithiase urinaire varie de 7,3 à 23,7 cas pour 1 000 personnes-années [274], [275]. L'incidence de la lithiase urinaire chez les patients infectés par le VIH recevant de l'atazanavir / ritonavir était plus élevée que chez ceux recevant d'autres inhibiteurs de protéase [274], [275]. Les facteurs de risques associés comprennent: l'insuffisance hépatique ou rénale préexistante, antécédents de lithiase urinaire, bilirubinémie sérique élevée indiquant une métabolisation plus lente de l'atazanavir, urine alcaline et l'hépatite C chronique active [274], [275]. L'exposition cumulative à atazanavir / ritonavir est probablement liée à la formation d'une lithiase urinaire, car les patients qui ont manifesté une urolithiase avaient reçu de l'atazanavir / ritonavir pendant plusieurs années, soit en moyenne près de 2 ans après le début du traitement par atazanavir / ritonavir [275], [276]. Des symptômes soudains de lithiase urinaire, y compris une douleur lombaire aiguë ou au flanc et une hématurie macroscopique incidente, peuvent amener à suspecter l'existence d'une lithiase urinaire liée à l'atazanavir / ritonavir. Il pourrait être difficile d'identifier la lithiase urinaire liée à l'atazanavir / ritonavir avant l'apparition de telles manifestations cliniques, en partie parce que la sensibilité des analyses d'urine courantes est insuffisante pour détecter les précipités cristallins dans l'urine. Étant donné que les cristaux, qui sont généralement de taille 8 à 20 nm, en forme de bâtonnet et légèrement biréfringents, contiennent des composants d'atazanavir, la spectrophotométrie infrarouge doit être considérée comme un outil efficace pour le diagnostic.

La néphrite interstitielle induite par l'atazanavir peut évoluer soit dans un contexte aigu après l'administration de celui-ci (quelques semaines), soit dans un contexte chronique avec formation du granulome pouvant se développer en quelques années vers une MRC [272], [273], [277], [278].

6. Indinavir

L'indinavir a été le premier inhibiteur de protéase mis sur le marché en 1995. Cette molécule a été la première à révolutionner la prise en charge des patients atteints du VIH, en interférant avec le cycle du VIH sur une autre cible que les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.

La fréquence de la cristallurie asymptomatique a été estimée à 20 % dans une étude incluant 142 patients traités par l'indinavir. Les facteurs de risque de précipitation urinaire de l'indinavir sont les suivants : taux résiduel élevé, une augmentation des alanine-aminotransférases (ALAT), un faible indice de masse corporelle, le jeune âge, la co-infection par le VHB ou le VHC [279], [280].

Avant sa commercialisation, il a été noté que sa solubilité dépendait du pH : elle n'est importante qu'à pH inférieur à 3,5 [281].

L'indinavir est principalement métabolisé par le foie et 11 % de la dose ingérée est excrétée sous forme inchangée dans les urines [282]. De nombreuses signes cliniques ont été décrites en rapport avec la précipitation urinaire de l'indinavir. La lithiase urinaire induite par l'indinavir peut être responsable de dysurie, de douleurs intermittentes, de colique néphrétique, de leucocyturie, d'hématurie macroscopique, de cristallurie asymptomatique, d'IRA obstructive (parfois anurique par obstruction bilatérale) et d'IRA ou d'IRC par néphrite tubulo-interstitielle [283].

Le risque de lithiase rénale a été noté dès les essais cliniques avant la mise sur le marché [284]. Plus de 100 cas de lithiase ont été rapportés en France au cours de la première année d'utilisation [285]. L'analyse de ces calculs par spectrométrie de masse ou par spectrophotométrie infrarouge a permis de confirmer qu'ils étaient composés d'indinavir [285]. L'hématurie microscopique est constante. Cependant, le diagnostic radiologique est compliqué même en cas de colique néphrétique typique. Les calculs d'indinavir sont radio-transparents et ne sont pas visibles souvent, même au scanner [286]. Comme ils peuvent être multiples et de petite taille, ainsi qu'ils n'engendrent pas de dilatation pyélocalicielles [287]. Il a été montré que les calculs d'indinavir peuvent rester dans les voies urinaires pendant plus

de six mois après l'arrêt du traitement (*Figure 44*). Dans une série d'étude, portant sur 155 patients ont été suivis à partir du début de leur traitement par indinavir, l'incidence de lithiase rénale à un an a été estimée à 31 % [288].



Figure 44 : Calcul d'indinavir [289]

La leucocyturie est probablement l'anomalie urinaire la plus fréquente au cours du traitement par indinavir. Dans une étude prospective portant sur 54 patients débutant un traitement antirétroviral combiné contenant de l'indinavir et dont les urines étaient analysées à intervalle fixe, la leucocyturie était notée dans 39 % des cas [290].

Les patients présentant une leucocyturie avaient une dégradation progressive de la fonction rénale. Après 84 semaines de traitement, la clairance moyenne estimée de la créatinine était stable à 119 ml/min chez les patients ne présentant pas une leucocyturie alors qu'elle avait progressivement diminué jusqu'à 79 ml/min chez les patients ayant une leucocyturie [291].

Plus inquiétant encore est le risque d'IRC lors du traitement par l'indinavir. Un premier cas de néphrite tubulo-interstitielle due à la précipitation intratubulaire de l'indinavir a été décrit rapidement après sa commercialisation [292]. Dans une étude rétrospective de 72 patients traités par indinavir, la créatininémie moyenne a augmenté de 90 $\mu\text{mol/l}$ à 101 $\mu\text{mol/l}$ après 24 semaines de traitement, dont 18% des patients avaient une créatininémie supérieure à 125 $\mu\text{mol/l}$. Trois patients ont bénéficié d'une biopsie rénale dans cette étude. Celle-ci montrait une néphrite tubulo-interstitielle avec dépôt de cristaux dans les tubules [293].

7. Ténofovir

Le ténofovir, utilisé en association avec d'autres agents antirétroviraux, est un traitement efficace contre l'infection par le VIH. Bien que de grandes études cliniques et des données post-commercialisation soutiennent un profil rénal bénin du ténofovir, de nombreux cas de lésions rénales soulèvent des inquiétudes quant au potentiel néphrotoxique.

Le ténofovir est éliminé de l'organisme par filtration glomérulaire du rein, avec 20 à 30% transportés activement dans les cellules tubulaires rénales proximales par l'OAT1 (dans une moindre mesure, OAT3) dans la membrane basolatérale [294]. Par la suite, le médicament est sécrété dans la lumière tubulaire par les transporteurs membranaires apicaux MRP-4 et MRP-2 [295].

La plupart des cas rapportés de néphropathie associée au ténofovir ont identifié un syndrome de Fanconi partiel ou complet, associé ou non à une réduction du DFG [294], [296].

Le ténofovir est associé à un risque faible d'IRA [296]. Une IRA peut être observée même quelques mois après le début du ténofovir chez les patients prédisposés.

Parmi les facteurs de risque associés à la néphrotoxicité induite par le ténofovir [297]:

- ✓ IR préexistante
- ✓ Âge plus avancé
- ✓ Maladie VIH avancée
- ✓ Utilisation concomitante de médicaments néphrotoxiques ou d'inhibiteurs de protéase
- ✓ Faible poids corporel
- ✓ Polymorphismes du gène codant pour le transporteur MRP-2

L'IRA induite par le ténofovir peut être oligurique et nécessiter une dialyse [298]. Des signes de dysfonctionnement tubulaire proximal sont généralement présents. Après l'arrêt du médicament, la fonction rénale est généralement récupérée, au moins partiellement.

Deux études ont mis en évidence un dysfonctionnement tubulaire avec le ténofovir chez 17 à 22% des patients traités par le ténofovir [299], [300].

Une étude rétrospective portant sur plus de 1000 patients infectés par le VIH sous ténofovir a identifié 1% dont le taux de créatinine a augmenté à une valeur supérieur à 120 $\mu\text{mol/L}$ [301]. Un suivi de 4 ans de 10 343 patients traités par le ténofovir a révélé des événements indésirables rénaux graves chez 0,5% et une augmentation de la créatinine sérique $\geq 0,5$ mg/dL chez 2,2% des patients [302]. L'étude observationnelle SCOLTA menée auprès de 754 patients infectés par le VIH et traités par le ténofovir a révélé une incidence de 2,5% d'élévations de la créatinine de plus de 1,5 fois la limite supérieure de la normale sur un suivi moyen de 19,5 mois [303]. Les valeurs seuils utilisées dans ces études pour définir la néphrotoxicité sous-estimaient clairement cet effet indésirable.

Il existe plusieurs rapports sur la pathologie sous-jacente de la néphrotoxicité du ténofovir humain [298], [304]. Des cas biopsiés pour IRA ou pour protéinurie et dysfonctionnement rénal léger ont été fournis [298]. Le résultat principal des biopsies rénales était une lésion tubulaire proximale, allant de diffuse et grave à légère et localisée. Ceci était associé à divers degrés de cicatrisation tubulo-interstitielle chronique [298]. Les signes de lésion tubulaire aiguë ou les signes de lésion chronique peuvent prédominer, conduisant respectivement à un diagnostic de néphropathie tubulo-interstitielle aiguë ou chronique. Par microscopie optique, les changements tubulaires proximaux ressemblaient à une nécrose tubulaire aiguë toxique et comprenaient une ectasie luminale, des contours lumineux irréguliers, des nucléoles proéminents et une perte de bordure en brosse. Une découverte distinctive était des inclusions intracytoplasmiques éosinophiles proéminentes représentant des mitochondries géantes, comme l'ont confirmé des études ultrastructurales [298]. Dans certaines cellules tubulaires proximales, le nombre de mitochondries était réduit, ce qui correspond à une déplétion mitochondriale. Les mitochondries variaient considérablement en taille et en forme. De nombreuses mitochondries élargies présentaient une agglomération, une perte des crêtes [305].

La cellule tubulaire proximale est la cible principale de la toxicité du ténofovir en raison des transporteurs membranaires cellulaires qui favorisent l'accumulation du celui-ci. Les preuves actuelles suggèrent que les mitochondries sont les organites cibles de la cytotoxicité du ténofovir, en diminuant la teneur en ADN mitochondrial (ADNmt) et ceci en inhibant

l'ADN polymérase mitochondriale γ . Il s'ensuit une déplétion en ADNmt, des anomalies structurales des mitochondries et un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire oxydative dans les cellules épithéliales tubulaires proximales. La production d'ATP est diminuée et les cellules tubulaires ne peuvent plus assurer pleinement leur fonction de réabsorption des ions et petites molécules (*Figure 45*) [305].

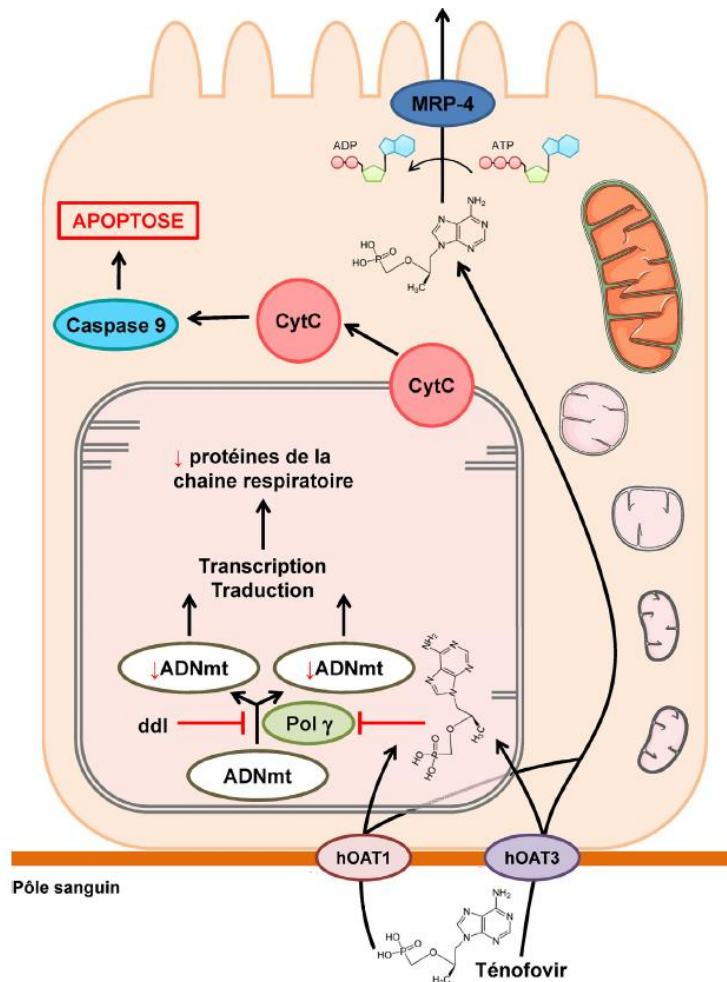


Figure 45 : Représentation schématique du mécanisme de la néphrotoxicité tubulaire du ténofovir [305]

De plus, des lésions mitochondriales peuvent conduire à l'apoptose [297]. Le ténofovir est connu pour induire l'apoptose des cellules tubulaires proximales en activant la caspase [306]. La voie mitochondriale de l'apoptose comprend la libération de protéines mitochondriales vers le cytosol, y compris le Cyt c, qui est nécessaire pour l'activation de la

caspase 9 induisant ainsi l'apoptose [297]. Cela expliquerait la NTA observée dans certains cas.

IV. Les anticancéreux

1. Cisplatine

Le cisplatine est un médicament antinéoplasique utilisé dans le traitement de nombreux cancers des organes solides. Alors que les toxicités comprennent l'ototoxicité, la gastrotoxicité, la myélosuppression et les réactions allergiques [307], le principal effet secondaire limitant la dose du cisplatine est la néphrotoxicité [308]. La néphrotoxicité du cisplatine est reconnue depuis son introduction, elle peut se présenter de plusieurs façons (hypomagnésémie, syndrome de Fanconi, protéinurie, acidose tubulaire, microangiopathie thrombotique) [309], [310]. Cependant, la présentation la plus grave et l'une des plus courantes est l'IRA qui survient chez 20 à 30% des patients[310].

1.1. Caractéristiques de la néphrotoxicité

Le premier rapport de néphrotoxicité dans les études animales remonte à 1971 [311], qui a mis en évidence des modifications histopathologiques de la NTA accompagnée d'une azotémie. L'utilisation clinique précoce du cisplatine a entraîné une IRA liée à la dose chez 14 à 100% des patients, l'incidence variant avec la dose cumulée [310]. L'incidence de l'IR dans les expériences plus récentes utilisant l'hydratation et la diurèse saline, est de l'ordre de 20 à 30% des patients [312]. En règle générale, l'apparition de l'IR débute plusieurs jours après la dose de cisplatine, comme le révèlent les augmentations des concentrations sériques de créatinine et d'urée sanguine. Le débit urinaire est généralement préservé (non oligurique) et l'urine peut contenir du glucose et de petites quantités de protéines, indiquant un dysfonctionnement tubulaire proximal. L'hypomagnésémie est également fréquente, en particulier après des doses répétées de cisplatine, même en l'absence de baisse du DFG. La récupération de la fonction rénale se produit généralement sur une période de 2 à 4 semaines. Une néphrotoxicité progressive et permanente peut résulter de traitements successifs malgré les mesures préventives [310], [313].

Un certain nombre de facteurs de risque de néphrotoxicité du cisplatine ont été identifiés. La néphrotoxicité augmente avec la dose et la fréquence d'administration et la dose cumulée de cisplatine [314]. Une étude a suggéré que le DFG et les concentrations plasmatiques de magnésium diminuaient après des doses de cisplatine supérieures à 50 mg/m² de surface corporelle, mais étaient inchangés si la dose était inférieure 20 mg/m² [312]. On a constaté que d'autres variables relatives aux patients étaient associées à un risque accru de néphrotoxicité, notamment le sexe féminin, l'âge avancé, le tabagisme et l'hypoalbuminémie [315]. En général, un dysfonctionnement rénal préexistant augmente le risque d'IRA.

1.2. Mécanismes de néphrotoxicité de la cisplatine

1.2.1. Accumulation et biotransformation rénale du cisplatine

Le cisplatine est éliminé par le rein à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Les concentrations de cisplatine dans le rein dépassent celles dans le sang, ce qui suggère une accumulation active de médicament par les cellules parenchymateuses rénales. Des études antérieures utilisant des coupes de rein, des cellules épithéliales rénales en culture et des segments de tubules proximaux perfusés isolés ont fourni des preuves du transport basolatéral-apical du cisplatine [310], [316]. Diverses études ont identifié deux transporteurs membranaires différents capables de transporter le cisplatine dans les cellules : CTR1 (Copper Transporter 1) et OCT2 (*Figure 46*). Le CTR1 est un transporteur de cuivre dont il a également été démontré l'implication dans l'absorption du cisplatine dans les cellules de mammifères, il est fortement exprimé dans le rein adulte et se localise sur la membrane basolatérale du tubule proximal [317]. La diminution de l'expression du CTR1 dans les cellules rénales *in vitro* a diminué à la fois l'absorption et la cytotoxicité du cisplatine [317].

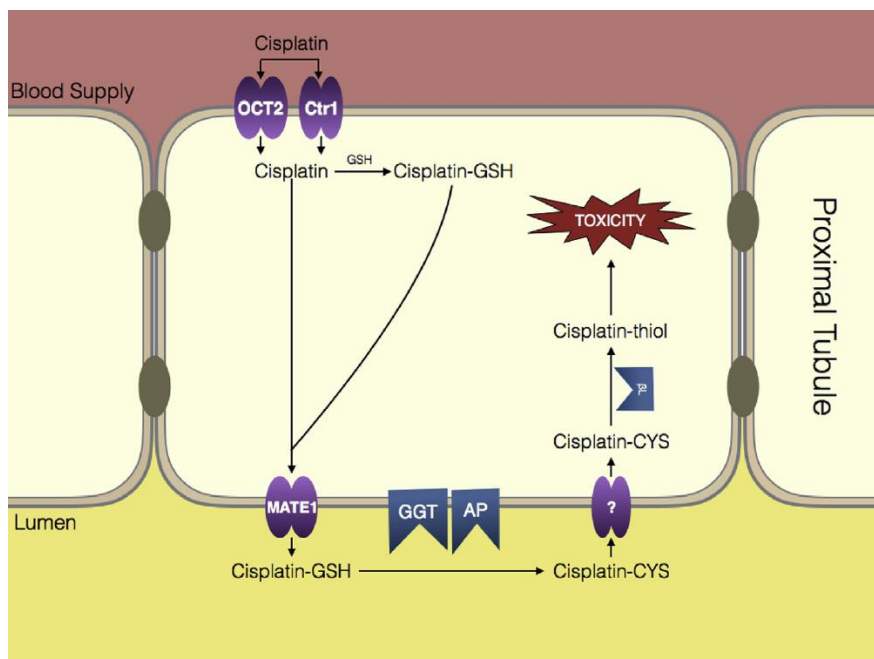


Figure 46 : L'absorption et le métabolisme rénal du cisplatine [318]

Le cisplatine est métabolisé en un métabolite néphrotoxique en plusieurs étapes qui commence d'abord par la conjugaison du cisplatine au glutathion (**Figure 46**). Les conjugués cisplatine-glutathion sont des substrats de la gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), une enzyme exprimée sur la surface apicale des cellules des tubules proximaux. La GGT est responsable du métabolisme des conjugués cisplatine-glutathion pour former un conjugué cisplatine-cystéinyl-glycine, un substrat pour l'aminodipeptidase, celle-ci est une autre enzyme fortement exprimée sur la surface apicale des cellules des tubules proximaux, et est responsable du clivage du conjugué cisplatine-cystéinyl-glycine en un conjugué cisplatine-cystéinyl. Les métabolites formés à la suite de réactions à l'aminodipeptidase sont des substrats de la b-lyase du conjugué cystéine, une enzyme que l'on trouve à l'intérieur des cellules des tubules proximaux du rein. Ainsi, les conjugués de cystéinyle sont métabolisés par la cystéine-b-lyase pour former un conjugué thiol réactif [318].

1.2.2. Cibles cellulaires du cisplatine

Les dérivés de platine médient leurs effets cytotoxiques par leur interaction avec l'ADN. Dans un environnement aqueux, les molécules de chlore du cisplatine sont remplacés

par des molécules d'eau générant un électrophile chargé positivement. Cet électrophile réagit avec les sites nucléophiles des macromolécules intracellulaires pour former des adduits d'ADN, d'ARN et de protéines. Le cisplatine se lie à l'ADN, entraînant ainsi l'arrêt de la synthèse et la réplication de l'ADN dans les cellules à prolifération rapide [310].

Plusieurs sources de données suggèrent que l'ADN mitochondrial, ou d'autres cibles mitochondriales, sont peut-être plus importants que les dommages à l'ADN nucléaire dans la médiation de la mort cellulaire induite par le cisplatine [319]. Le métabolite chargé positivement s'accumule préférentiellement dans les mitochondries chargées négativement. Ainsi, la sensibilité des cellules au cisplatine semble corrélée à la fois à la densité des mitochondries et au potentiel de membrane mitochondriale [320]. Cette observation peut expliquer la sensibilité particulière du tubule rénal proximal à la toxicité du cisplatine, car ce segment présente l'une des plus fortes densités de mitochondries rénales [310].

L'énergie mitochondriale est également perturbée par le cisplatine et peut contribuer à la néphrotoxicité. Les acides gras sont la principale source d'énergie pour le tubule proximal, le site principal des lésions rénales du cisplatine. Le cisplatine inhibe l'oxydation des acides gras dans les reins de souris et dans les cellules des tubules proximaux en culture par une réduction de l'expression médiée par PPAR- α (*Peroxisome proliferator-activated receptor α*) des gènes impliqués dans l'utilisation des acides gras cellulaires [321]. Le cisplatine affecte également les complexes respiratoires mitochondriaux et leur fonction. L'exposition des cellules tubulaires proximales cultivées au cisplatine *in vitro* inhibait les complexes mitochondriaux I à IV de la chaîne respiratoire et, par conséquent, diminuait les niveaux d'ATP intracellulaire [310]. Le traitement par cisplatine *in vivo* a également entraîné un dysfonctionnement mitochondrial, comme en témoigne une diminution du potentiel électrochimique membranaire, une diminution substantielle de l'absorption de calcium mitochondrial et une déplétion des systèmes de défense anti-oxydants mitochondriaux [322].

1.2.3. Voies apoptotiques induites par le cisplatine

Les mécanismes de la néphrotoxicité induite par le cisplatine sont complexes et impliquent de multiples voies et molécules [323]. Les voies cellulaires des lésions du

cisplatine aux cellules rénales ont été examinées principalement *in vitro* en utilisant des cellules épithéliales tubulaires rénales fraîchement isolées ou cultivées. *In vitro*, de faibles concentrations de cisplatine entraînent préférentiellement la mort cellulaire par apoptose tandis qu'à des concentrations plus élevées, une nécrose s'ensuit [324]. L'administration *in vivo* de doses néphrotoxiques de cisplatine entraîne une forte augmentation de la nécrose et de l'apoptose rénale [325]. Plusieurs voies apoptotiques ont été impliquées dans la mort des cellules épithéliales rénales induites par le cisplatine, y compris la voie extrinsèque activée par les récepteurs de la mort, tels que les récepteurs TNF (*Tumor necrosis factor*) ou le Fas, la voie mitochondriale intrinsèque et la voie de stress du réticulum endoplasmique (**Figure 47**) [326], [327].

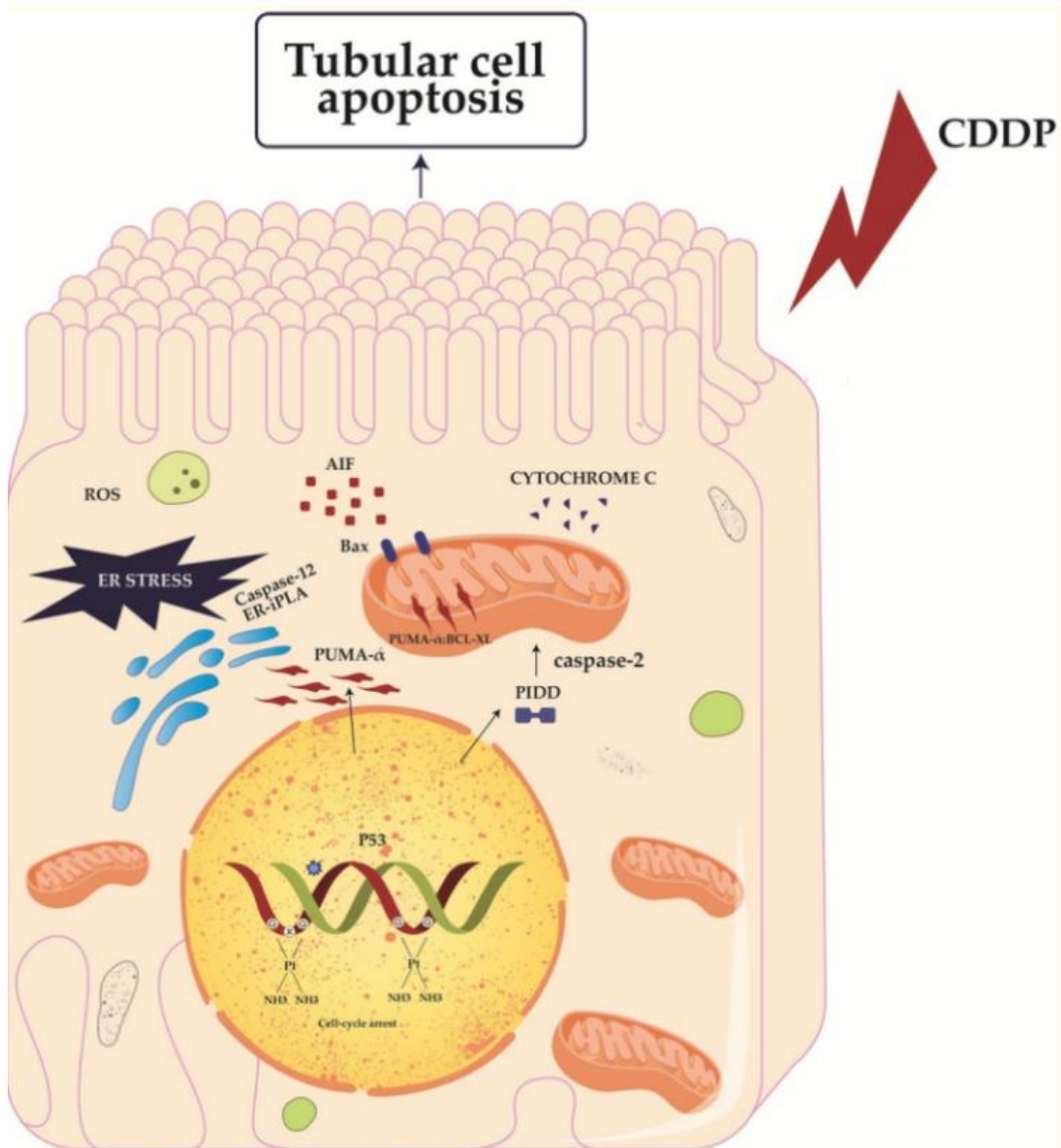


Figure 47 : Voies de mort cellulaire épithéliale induite par le cisplatine [328]

Il existe un grand nombre de preuves indiquant que le cisplatine active la voie mitochondriale intrinsèque de l'apoptose. Ainsi, l'exposition des cellules épithéliales rénales au cisplatine entraîne la translocation de Bax vers les mitochondries, l'activation de la caspase 2 et 9, la libération du Cyt c, l'AIF et l'endonucléase G des mitochondries [329].

Les caspases jouent un rôle essentiel dans la phase d'exécution de l'apoptose dans la mort cellulaire épithéliale tubulaire rénale induite par le cisplatine *in vitro* et *in vivo* [330], [331]. L'activation des caspases 3, 8 et 9 se produit dès 12 heures après le traitement par cisplatine des cellules épithéliales rénales *in vitro*. La voie de stress du réticulum endoplasmique implique l'activation de la caspase 12 et de la phospholipase A₂ dépendante du Ca²⁺ [332]. Enfin, il a été récemment démontré que l'autophagie participe aux lésions cellulaires induites par le cisplatine. L'autophagie est un processus cellulaire de dégradation des organites endommagés, des agrégats de protéines et d'autres macromolécules dans le cytoplasme. Le traitement des cellules épithéliales rénales par le cisplatine provoque l'expression rapide des protéines autophagiques et la formation d'autophagosomes [333].

Le traitement au cisplatine active la p53 (*tumor protein 53*) dans les reins *in vivo* et les cellules épithéliales rénales *in vitro* [327]. Le suppresseur de tumeur p53 induit un arrêt du cycle cellulaire ou une apoptose en réponse à des dommages à l'ADN, à l'activation de l'oncogène et à l'hypoxie [334]. Le PUMA- α (*p53 upregulated modulator of apoptosis- α*) est une protéine proapoptotique de la famille Bcl-2 qui est induite par le cisplatine d'une manière dépendante de p53 [335]. L'activation de p53 par le cisplatine induit également le PIDD (*p53-induced protein with death domain*), qui active alors la caspase 2, conduisant à la libération mitochondriale d'AIF [327]. Le p53 peut se déplacer vers les mitochondries pendant le stress cellulaire entraînant la production d'espèces réactives de l'oxygène. Dans la cellule, le cisplatine est converti en une forme hautement réactive réagissant rapidement avec des molécules antioxydantes contenant du thiol telles que le glutathion [310]. La fragmentation de l'ADN en réponse au cisplatine est médiée par la désoxyribonucléase I (DNase I) et l'endonucléase G [336]. La DNase I peut introduire des cassures initiales d'ADN qui deviendra plus sensible à la digestion par l'endonucléase G [336].

1.2.4. Impact de l'inflammation dans la néphrotoxicité du cisplatine

Les lésions des cellules épithéliales rénales induites par le cisplatine provoquent la libération de D-AMP, qui active le récepteur TLR4 (*Toll-like receptors 4*). L'activation du TLR4 entraîne la production d'une variété de chimiokines et de cytokines, y compris le TNF- α . Ces substances entraînent la libération des molécules d'adhésion et attirent les cellules inflammatoires, telles que les neutrophiles et les cellules T, dans la région lésée [310].

1.2.5. Les effets vasculaires du cisplatine

La vasoconstriction rénale causée par un dysfonctionnement endothélial et une altération de l'autorégulation vasculaire est une composante importante de la physiopathologie de la lésion rénale induite par le cisplatine. Il a été démontré que le cisplatine induisait des lésions ischémiques aiguës avec une réduction du flux sanguin médullaire entraînant une lésion des cellules tubulaires [318]. Au lieu de la vasodilatation rénale autorégulatrice habituelle qui se produit dans le rein ischémique, une vasoconstriction marquée se développe dans l'IRA induite par le cisplatine, provoquant d'autres lésions hypoxiques. Le cisplatine diminue le flux plasmatique rénal efficace avant toute modification du DFG chez l'homme. Ces altérations hémodynamiques rénales peuvent être associées à une augmentation du calcium cytosolique dans les artéioles glomérulaires. Une autre cause possible de vasoconstriction rénale suite à un traitement au cisplatine est la réduction des niveaux de cyclo-oxygénase-2 (COX-2) et de prostaglandines vasodilatatrices [318].

2. Méthotrexate

Le méthotrexate (MTX) est un antimétabolite qui inhibe la dihydrofolate réductase, entraînant un déficit en tétrahydrofolate, cofacteur enzymatique pour la synthèse des bases puriques et pyrimidiques et un effet antitumoral lié à un blocage du cycle cellulaire en phase S par défaut de synthèse d'ADN. Au moins 10 % de la dose administrée subit une hydroxylation au niveau hépatique par l'aldéhyde oxydase conduisant à la formation du métabolite principal, le 7-hydroxyméthotrexate, dont l'activité inhibitrice de la dihydrofolate réductase est faible mais qui est impliqué dans la toxicité rénale du MTX. Le passage intracellulaire de ce composé hydrophile de 454 Da s'effectue principalement par un processus actif via le RFC1 (reduced folate carrier) ou également par voie passive en cas de concentrations plasmatiques élevées [337]. Le MTX est principalement éliminé par voie rénale sous forme inchangée: filtration glomérulaire (50 à 60 %) mais également sécrétion tubulaire au niveau du tube contourné proximal (25 à 30 %) [337], [338].

2.1. Fréquences de néphrotoxicité

L'utilisation de doses du MTX souvent faibles chez des patients âgés (dont la fonction rénale basale est considérée comme normale) est associée à une fréquence accrue d'IRA, de l'ordre de 27 % selon une étude concernant des patients avec un cancer des voies aériennes et digestives supérieures [339]. Dans des populations traitées pour lymphome cérébral (âge médian > 60 ans), l'incidence de néphrotoxicité était supérieure à 30 % [340], [341]. Une autre série rapportait une incidence d'IRA de 70 % et de doublement de créatinine de 48 %. Cette même série rapportait des séquelles rénales puisque la créatininémie était en moyenne augmentée de 25 mmol/L après quatre cures de MTX, avec une augmentation supérieure à 50 % chez un quart des patients (principalement des hommes de plus de 50 ans) [342].

En cas de prise en charge de leucémie aiguë lymphoblastique dans des populations essentiellement pédiatriques, l'incidence d'IRA est de l'ordre de 20 % [343].

La durée d'hospitalisation était significativement plus longue en cas de néphrotoxicité (8,9 contre 5,6 jours) ou de retard d'élimination (7,8 contre 4,5 jours) [344].

2.2. Mécanismes de toxicité

2.2.1. Néphropathie cristalline

Le MTX peut agir comme une toxine directe sur l'épithélium tubulaire ou il peut précipiter dans la lumière tubulaire, conduisant à une obstruction intratubulaire [345]. Les cellules tubulaires rénales endommagées pourraient pénétrer dans la lumière tubulaire, entraînant un ralentissement local de l'écoulement de fluide tubulaire et une aggravation de la précipitation du MTX dans ces tubules.

Une uropathie obstructive due à la précipitation des métabolites du MTX (tels que le 7-hydroxyméthotrexate et l'acide 2,4-diamino-N10-méthylptéroïque) dans les tubules rénaux en présence d'urine acide entraîne une NTA [346]. Cette précipitation se produit lorsque le pH est inférieur à 5,7, il est donc recommandé de maintenir le pH urinaire à $\geq 7,0$ [346]. Une augmentation du pH urinaire de 6,0 à 7,0 entraîne une solubilité cinq à huit fois plus grande du MTX et de ses métabolites [347].

Histologiquement, les cristaux de MTX apparaissent comme des structures annulaires compactes ou en forme d'aiguille, brunes-dorées et montrent une biréfringence bleue ou dorée en lumière polarisée [348].

L'alcalinisation de l'urine ne fait que réduire les lésions rénales et ne les prévient pas complètement, ce qui suggère que d'autres mécanismes peuvent également être impliqués dans les lésions rénales induites par le MTX [348].

Les radicaux libres sont généralement considérés comme des médiateurs clés des lésions rénales induites par le MTX. Des études antérieures ont démontré une augmentation du stress oxydatif dans les reins de rats traités au MTX [349]. En outre, il a été rapporté que le MTX réduisait la synthèse de la méthionine, des enzymes antioxydantes telles que la catalase, la glutathion peroxydase et la superoxyde dismutase. La réduction du système de défense antioxydant causée par le MTX peut être une raison de l'augmentation des radicaux libres [349].

2.2.2. Toxicité tubulaire et stress oxydatif

Le MTX affecte le métabolisme énergétique dans les mitochondries et diminue la disponibilité du NADPH nécessaire pour maintenir le glutathion à l'état réduit dans les cellules. Les radicaux libres peuvent induire l'inactivation et la consommation de catalase dans le tissu rénal chez les rats traités au MTX. Le malonaldéhyde, un marqueur fiable des dommages oxydatifs aux lipides, a été significativement augmenté dans le tissu rénal du groupe MTX par rapport au groupe témoin. Les radicaux libres ont été impliqués dans la peroxydation lipidique induite par le MTX. De plus, l'épuisement du glutathion rénal est l'une des raisons de la peroxydation lipidique [349].

Le dysfonctionnement de la membrane mitochondriale entraîne une altération du métabolisme de l'ATP avec une production accrue de produits de dégradation de la purine, tels que l'adénosine et l'inosine [350].

L'exposition des cellules épithéliales au stress oxydant conduit à une augmentation de la libération de NO et de la production de nitrite et à une diminution de la viabilité cellulaire [349]. Le NO semble aggraver les lésions rénales en raison de sa nature radicalaire, par sa

réaction avec le radical superoxyde, il génère le peroxydinitrite très cytotoxique qui pourrait endommager les cellules tubulaires, entraînant une IR [351].

2.2.3. Altérations morphologiques

Ahmed et al. ont observé des altérations histologiques causées par le MTX, y compris des modifications dégénératives des glomérules et des tubules rénaux. La plupart des glomérules semblaient rétrécis et atrophiés avec l'augmentation de l'espace urinaire. L'atrophie glomérulaire peut être attribuée à une constriction capillaire [349]. Ainsi une congestion sévère est apparue dans les touffes glomérulaires et les capillaires sanguins rénaux, avec un œdème interstitiel qui peut être attribué à une augmentation de la perméabilité des vaisseaux sanguins rénaux causée par une dose élevée de MTX [349]. L'épithélium tubulaire, en particulier les tubules contournés proximaux et distaux, présentait une grande dégénérescence sous forme de vacuolisation accompagnée d'une pycnose et d'une perte complète des bords de brosse apical [349]. Des dilatations des tubules rénaux avec accumulation de cylindres hyalins, de débris cellulaires et d'infiltration péritubulaire focale de cellules inflammatoires ont été observées. L'augmentation du MTX dans le corps entraîne une accumulation de cristaux de MTX dans le néphron et une dilatation des tubules rénaux [349].

Concernant l'étude histochimique, une réduction massive des protéines totales et des mucopolysaccharides dans le tissu rénal du groupe MTX a été observé. La diminution des protéines est due aux dommages survenus dans le réticulum endoplasmique rugueux et les ribosomes [349].

3. Ifosfamide

L'ifosfamide est un agent alkylant et membre de la famille de moutarde d'azote. Il s'agit d'un analogue synthétique du cyclophosphamide qui est principalement excrété dans les urines (80% de la dose totale sous forme inchangée). Il agit en interférant avec la réplication de l'ADN et la production d'ARN, et est utilisé pour traiter différents types de cancers dans les populations adultes et pédiatriques [352].

L'ifosfamide est associé à de nombreuses manifestations indésirables rénales possibles: NTA, syndrome de Fanconi, NIA, atteinte glomérulaire et la cystite hémorragique [352].

3.1. Fréquence et facteurs de risques

La majorité des études réalisées ces deux dernières décennies a concerné des populations pédiatriques. Il apparaît ainsi qu'environ 30 % des enfants traités antérieurement par l'ifosfamide souffrent de néphropathie chronique, pathologie dont la prévalence varie selon les études (15 à 60 %). A noter que parallèlement à cette néphropathie, un faible pourcentage (1,4 à 5 %) de ces enfants présentent un syndrome de Fanconi, pouvant avoir des répercussions sur la croissance staturopondérale [353].

Plusieurs facteurs de risque de néphrotoxicité induite par l'ifosfamide ont été identifiés, notamment une maladie rénale préexistante, une association avec une chimiothérapie à base de platine et/ou d'autres néphrotoxines, une dose cumulée d'ifosfamide ($> 119 \text{ g / m}^2$) et une irradiation rénale [352]. Les principaux facteurs de risque de néphrotoxicité chez les enfants sont une dose cumulée $> 45 \text{ mg / m}^2$, un jeune âge (< 3 ans), un traitement antérieur ou concomitant par cisplatine, une tumeur de Wilms et une néphrectomie unilatérale [352].

3.2. Transport et métabolisme rénale

L'ifosfamide est absorbé dans les cellules tubulaires proximales par le transporteur OCT2 (**Figure 48**) [354], pour exercer ses effets thérapeutiques l'ifosfamide doit être activé par les systèmes du CYP450 en métabolites 4-hydroxy [355]. Cette métabolisation s'accompagne de la production d'acroléine responsable de l'irritation de la vessie et de la cystite hémorragique et du chloroacétaldéhyde (CAA) responsable du développement de la tubulopathie proximale.

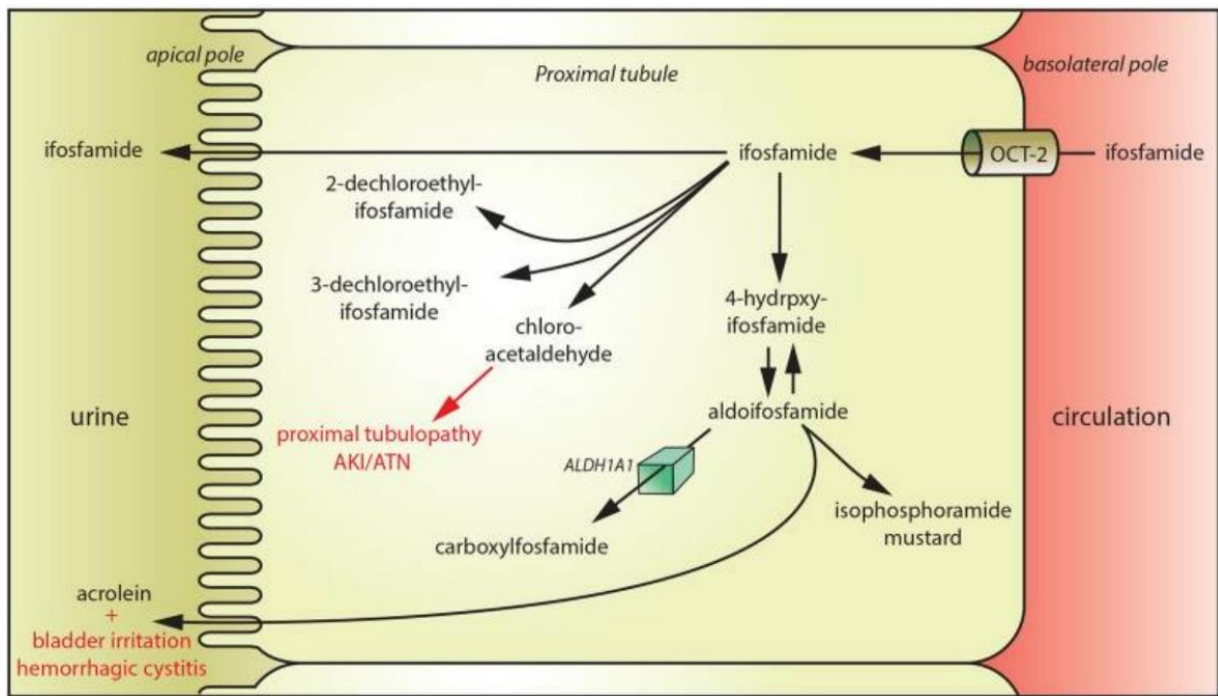


Figure 48 : Voie de transport et métabolisme rénale de l'ifosfamide [352]

3.3. Mécanismes de néphrotoxicité

3.3.1. Toxicité tubulaire et stress oxydatif

La néphrotoxicité de l'ifosfamide peut concerner plusieurs parties du néphron. L'atteinte la plus fréquente concerne la partie proximale du tubule rénal et provoque un dysfonctionnement partiel ou complet. L'interstitium et les tubules distaux semblent plus rarement pouvoir être touchés. Des variations interindividuelles sont observées concernant le type de lésion, sa sévérité, sa réversibilité et son délai de survenue par rapport au traitement. Du point de vue clinico-biologique cette toxicité peut conduire à une IRA, une dégradation lente et progressive de la fonction rénale et/ou un syndrome de Fanconi [356].

A l'échelle cellulaire et moléculaire, les mécanismes de néphrotoxicité de l'ifosfamide restent imparfaitement élucidés, même si plusieurs effets du CAA sur les cellules rénales ont ainsi été démontrés *in vitro* et *in vivo*, dans différents modèles murins. Le CAA provoque une diminution des concentrations de glutathion intracellulaires, une augmentation de la peroxydation lipidique et une diminution de l'activité thyrodoxine réductase, augmentant ainsi

la sensibilité cellulaire au stress oxydatif [353]. Par ailleurs, il inhibe directement le complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale, provoquant une déplétion en ATP [357]. Or, les cellules au niveau du tubule proximale possèdent un équipement mitochondrial nécessaire à leur activité métabolique intense. Toute déplétion énergétique au sein de ce type cellulaire perturbe l'activité de réabsorption et participe au développement d'une tubulopathie proximale. Il a ainsi été démontré que l'administration de CAA conduit à l'inhibition du cotransporteur Na^+ /phosphate, du cotransporteur Na^+ /glucose, du transporteur Na^+ /acides aminés et de l'antiport Na^+ / H^+ [358]. En outre, il diminue les concentrations intracellulaires de l'acétylcoenzyme A, qui est le substrat du cycle de Krebs, conduisant à une diminution de la synthèse d'ATP et indirectement à une perturbation de l'activité de la Na^+ / K^+ ATPase et donc des transporteurs dépendant du sodium [353].

L'administration d'ifosfamide entraîne aussi l'augmentation des taux du NO [359], jouant un rôle important dans de nombreux processus pathologiques tels que l'inflammation et le stress oxydatif [360]. De plus, le NO inhibe la capacité des cellules à réparer l'ADN endommagé en inhibant les protéines de réparation de l'ADN [361].

L'ifosfamide entraîne aussi la formation de radicaux libres dans les tissus rénaux, mais aussi la diminution de la capacité des cellules du tubule rénale à détoxifier les espèces réactives de l'oxygène.

Enfin, il a également été mis en évidence que le CAA entraîne la mort cellulaire par nécrose plutôt que par apoptose [362]. En synthèse, le CAA provoque principalement une augmentation de la vulnérabilité cellulaire au stress oxydatif et altère le métabolisme énergétique, ce qui conduit à une dysfonction des cellules tubulaires.

3.3.2. Atteinte pro-fibrosante

Benesic et al. ont également montré que le CAA entraîne une augmentation marquée de la synthèse du collagène de type III et une diminution du collagène de type IV dans les cellules d'origine tubulaire proximale. Ces données pointent vers un désordre de la matrice extracellulaire provoqué par le CAA, qui d'une part conduit à un dépôt de collagène fibrillaire de type III, associé à une fibrose, des événements inflammatoires et une cicatrisation. La

diminution du collagène de type IV pourrait refléter la réduction de l'étanchéité épithéliale par une composition altérée des membranes basales, influençant négativement les mécanismes de transport tubulaire [363].

La **figure 49** montre le CAA perturbe la signalisation via l'AMPc et le Ca^{2+} intracellulaire conduisant à une augmentation du collagène III intracellulaire. Ainsi qu'il induit une surcharge et une fuite des protéines lysosomales, favorisant davantage la synthèse du collagène. La cathepsine B libérée des lysosomes clive le collagène IV intra et extracellulaire. L'activité réduite de la métalloprotéinase matricielle-2 (MMP-2) aggrave encore l'accumulation extracellulaire de collagène III. La cathepsine B extracellulaire exacerbe la perturbation de la matrice extracellulaire par une déplétion supplémentaire du collagène IV [363].

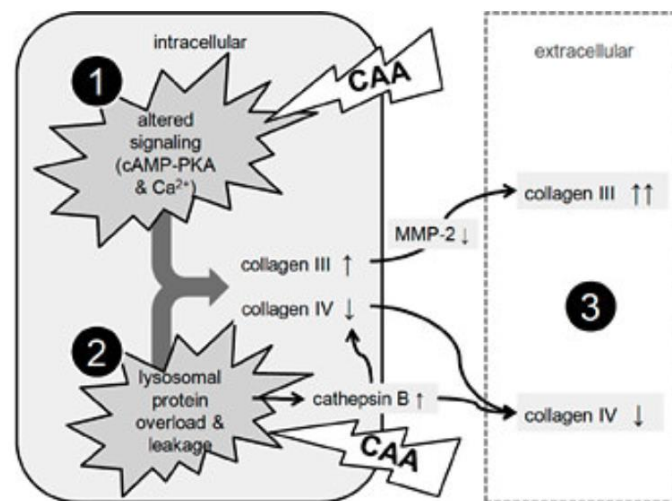


Figure 49 : Mécanisme d'action profibrotique du CAA [363]

Dans la littérature, les descriptions histologiques des atteintes rénales de l'ifosfamide sont rares et concernent essentiellement une population pédiatrique. *Morland et al.* ont rapporté les résultats de deux ponctions biopsies rénales d'enfants présentant un syndrome de Fanconi suite à un traitement par ifosfamide [364]. Ils ont décrit en microscopie optique une atrophie tubulaire proximale non spécifique et un minime infiltrat interstitiel monomorphe composé de lymphocytes. Plusieurs autres cas cliniques ont depuis été rapportés chez des adultes présentant un syndrome de Fanconi et/ou une IRA ou IRC. Dans la plupart de ces cas,

il est décrit une mise à nu des membranes basales tubulaires proximales, une vacuolisation des cellules tubulaires proximales et des dysmorphies nucléaires [365].

V. Les anti-calcineurines

L'utilisation des inhibiteurs de la calcineurine (ICN), la cyclosporine et le tacrolimus, a conduit à des avancées majeures dans le domaine de la transplantation. Cependant les effets néphrotoxiques de ces médicaments présentent un grand problème pour les cliniciens.

L'introduction de la cyclosporine dans la transplantation rénale humaine à la fin des années 1970 a révolutionné la médecine de transplantation et fait de la transplantation une intervention thérapeutique préférable pour les maladies rénales en phase terminale. En 1984, les puissantes propriétés immunosuppressives du tacrolimus, ont été découvertes et a été utilisé avec succès chez des receveurs d'allogreffes hépatiques, rénales et cardiaques humains [366].

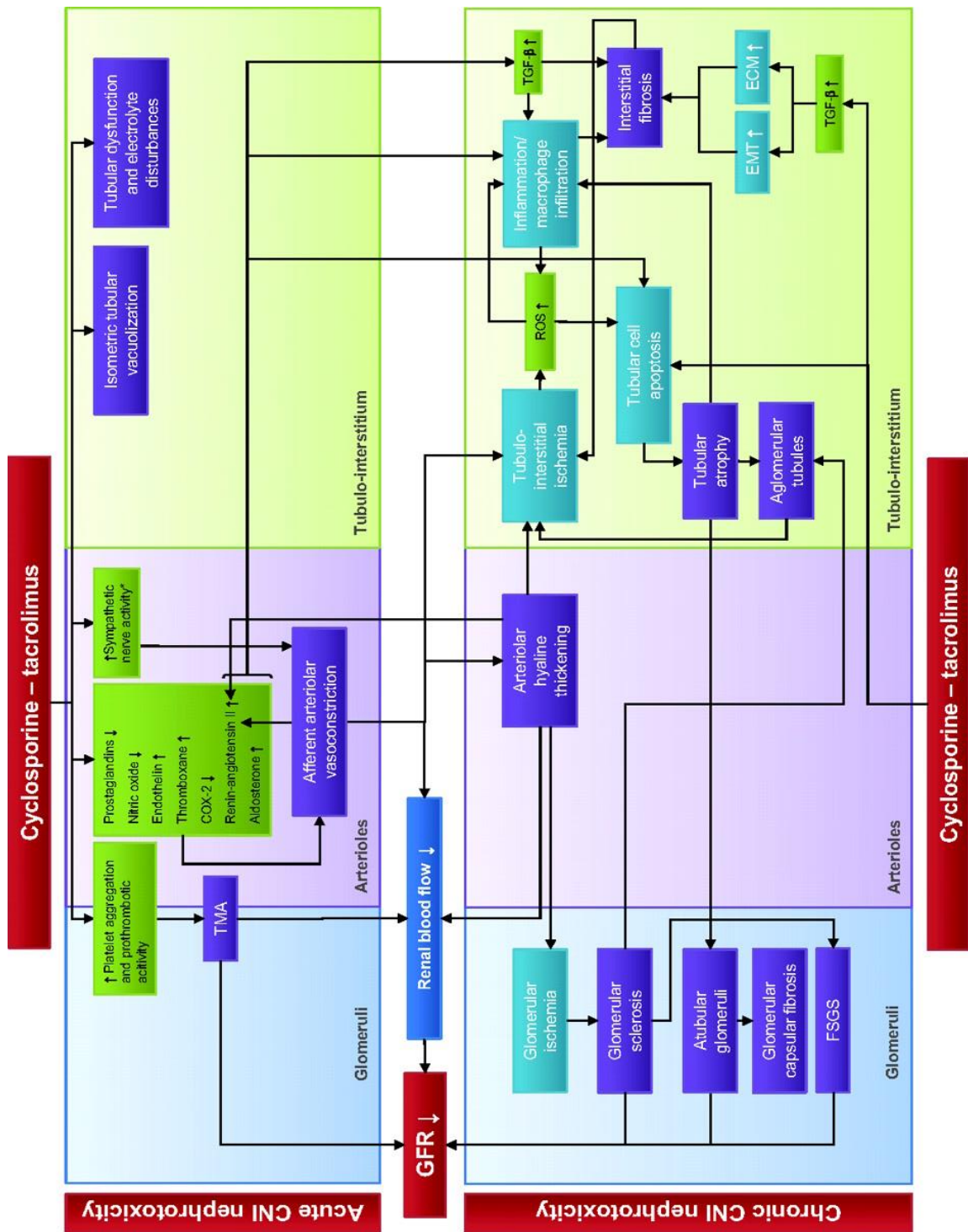
Presque 94% des receveurs d'une transplantation rénale sont libérés après transplantation avec un régime immunosuppresseur à base des ICN [367].

Les propriétés immunosuppressives de la cyclosporine et du tacrolimus résultent de l'inhibition de la calcineurine, une phosphatase dépendante du calcium et de la calmoduline. Au niveau intracellulaire, ces molécules complètement différentes se lient à la cyclophylène pour la cyclosporine et à la FKBP12 (FK506 binding protein 12) pour le tacrolimus [366]. La liaison compétitive des complexes cyclosporine-cyclophylène et tacrolimus-FKBP12 à la calcineurine inhibe l'activité phosphatase de la calcineurine. Cette inhibition supprime ensuite la transcription de l'interleukine-2 (IL-2) via l'inhibition de la déphosphorylation et la translocation altérée du facteur nucléaire des cellules T activées, qui régule la transcription de l'IL-2 et donc l'activation des cellules T.

Comme la cyclosporine est utilisée depuis bien plus longtemps, la plupart des données dans ce domaine concernent la cyclosporine. Les effets du tacrolimus sont considérés comme similaires.

Les premières expériences de néphrotoxicité à la cyclosporine ont suggéré que ce phénomène était attribuable à des changements fonctionnels et était donc réversible [368]. Ce dysfonctionnement rénal réversible, à médiation hémodynamique, est maintenant reconnu comme une néphrotoxicité aiguë des ICN. Cependant, en 1984, *Myers et al.* ont été les premiers à démontrer que l'utilisation à long terme de la cyclosporine chez les greffés cardiaques était associée non seulement à une diminution réversible du DFG, mais aussi à une détérioration irréversible de la fonction rénale résultant d'une lésion tubulo-interstitielle et d'une glomérulosclérose irréversibles et progressives [369]. Ces effets chroniques de l'utilisation prolongée de la cyclosporine ont ensuite été confirmés par d'autres, tant pour la cyclosporine que pour le tacrolimus.

Plusieurs études ont démontré que le développement de la néphrotoxicité aux ICN est lié à la fois à des altérations réversibles et à des dommages irréversibles de tous les compartiments des reins, y compris les glomérules, les artéioles et le tubulo-interstitium (*Figure 50*) [366].



ECM : matrice extracellulaire, FSFS : glomérulosclérose segmentaire focale

Figure 50 : Représentation schématique des différentes étiologies de la néphrotoxicité des ICN

[366]

1. Facteurs de risque

1.1. Niveaux systémiques des ICN

Le principal problème après une transplantation rénale est de maintenir un équilibre raisonnable entre l'efficacité (éviter le rejet) et la toxicité (en particulier la néphrotoxicité) des agents immunosuppresseurs utilisés. *Klintmalm et al.* ont été les premiers à démontrer une relation entre les doses de cyclosporine, les taux plasmatiques et la fibrose interstitielle des allogreffes rénales [370].

Contrairement à la cyclosporine, pour laquelle aucune étude de détermination de la dose n'a été réalisée avant son introduction dans la pratique clinique, des études approfondies ont été réalisées avant l'introduction générale du tacrolimus.

La néphrotoxicité aiguë aux ICN a été associée à une exposition systémique relativement plus élevée à la cyclosporine et au tacrolimus [371].

1.2. Age rénal

La raison pour laquelle les reins plus âgés pourraient être plus sensibles à la néphrotoxicité chronique de l'ICN est probablement liée aux changements d'autorégulation rénale liés à l'âge, avec une vasoconstriction excessive et des modifications anatomiques du système vasculaire préglomérulaire et une ischémie subséquente des glomérules [372]. On peut s'attendre à ce que les altérations des réponses vasodilatatrices et vasoconstrictrices associées aux ICN aient plus d'impact lorsque ces lésions et dysfonctionnements anatomiques sont préexistants.

1.3. Interactions médicamenteuses

Les inhibiteurs de mTOR (*mechanistic target of rapamycin*) le sirolimus et l'évérolimus augmentent la néphrotoxicité chronique des ICN, à la fois chez le rat et chez l'homme [373]. Ceci s'explique par des preuves solides que les inhibiteurs de mTOR interagissent avec l'excrétion de la cyclosporine dans les cellules épithéliales tubulaires par compétition pour la Pgp [374], et conduisent donc à une accumulation de cyclosporine dans ces cellules.

L'utilisation des AINS augmente la sensibilité rénale à la néphrotoxicité aiguë aux ICN. Dans les études cliniques, il a été démontré que les AINS ont un effet synergique sur la néphrotoxicité aiguë des ICN, avec une diminution du débit plasmatique rénal et du DFG [375].

L'association du kétoconazole avec la cyclosporine ou le tacrolimus semble réduire les taux des métabolites des ICN par inhibition du système du CYP450 [376]. L'administration concomitante du kétoconazole entraîne une augmentation spectaculaire de l'exposition totale à la cyclosporine et au tacrolimus et peut entraîner une toxicité aiguë.

1.4. Variabilité génétique

Le maintien des concentrations de cyclosporine et de tacrolimus dans des fourchettes cibles prédéfinies s'est avéré compliqué par leur forte variabilité pharmacocinétique inter et intra-individuelle, entraînant de très faibles corrélations dose-concentrations [377].

Des études associant l'expression ou la fonction de la Pgp à la néphrotoxicité des ICN ont permis de prouver l'importance des concentrations rénales locales des ICN. La Pgp est exprimée du côté apical des cellules épithéliales tubulaires et elle est la principale protéine responsable de l'excrétion du tacrolimus et de la cyclosporine [378]. Diverses études ont démontré que l'augmentation de l'expression de la Pgp était inversement proportionnelle à l'incidence de la hyalinose artériolaire, de la fibrose interstitielle et de la fibrose périglomérulaire [379].

Une activité de la Pgp défectueuse ou une expression diminuée pourrait augmenter les effets néphrotoxiques directs de la cyclosporine [366].

2. Mécanismes de néphrotoxicité

2.1. Néphrotoxicité aiguë des ICN

2.1.1. Effets vasculaires

En 1985, il a été suggéré que l'altération fonctionnelle réversible associée à l'utilisation de la cyclosporine était due à une vasoconstriction des artéioles afférentes [380], qui a été

démontrée pour la première fois par *Murray et al.* [381]. L'importance de la résistance vasculaire rénale et du débit sanguin dans les artérioles afférentes et efférentes pour l'altération fonctionnelle aiguë associée à l'utilisation de la cyclosporine a été confirmée par plusieurs études [382].

Le dysfonctionnement vasculaire résulte d'une activation du système rénine-angiotensine (SRA) et l'augmentation des facteurs vasoconstricteurs qui incluent l'endothéline et le thromboxane, ainsi que d'une réduction des facteurs vasodilatateurs comme la prostacycline, la PGE2 et le NO [383]. De plus, la formation de radicaux libres joue un rôle dans la néphrotoxicité aiguë des ICN, ainsi que dans l'activation du nerf sympathique dans les reins natifs.

L'endothéline est un puissant vasoconstricteur largement libéré dans les lits rénaux et vasculaires. L'endothéline a été associée à une néphrotoxicité aiguë des ICN lorsqu'il a été constaté que la cyclosporine stimulait la libération de celui-ci à partir de cellules épithéliales rénales cultivées [384].

La cyclosporine entraîne l'activation du SRA, à la fois par les effets directs de la cyclosporine sur les cellules juxtaglomérulaires et les effets indirects de la vascularisation rénale des changements hémodynamiques (vasoconstriction artériolaire) secondaires à une diminution des facteurs vasodilatateurs et à une augmentation de l'endothéline [385]. L'activation du SRA réduit le flux sanguin rénal par l'action de l'angiotensine II, ce mécanisme représente un cercle vicieux, qui élargit encore les changements hémodynamiques rénaux associés à l'utilisation des ICN [385].

De plus, la cyclosporine induit des déséquilibres dans le rapport vasodilatateur / vasoconstricteur des métabolites de l'acide arachidonique, ce qui favorise la vasoconstriction rénale. L'inhibition de l'activité de la calcineurine atténue l'expression de la COX-2. C'est ce qu'ont montré *Höcherl et al.*, qui ont démontré la suppression sélective de l'expression rénale de la COX-2 par la cyclosporine et le tacrolimus chez le rat [386].

De nombreuses preuves indiquent que le dysfonctionnement endothélial est un facteur essentiel dans la pathogenèse de la néphrotoxicité aiguë du ICN. La cyclosporine et le tacrolimus inhibent la synthèse du NO et la vasodilatation rénale médiée par le NO dépendant

de l'endothélium [387]. La cyclosporine est connue pour augmenter la formation de radicaux libres et la production de superoxyde, probablement par hypoxie associée à la vasoconstriction. En formant du peroxydite, les superoxydes diminuent la biodisponibilité du NO [388]. Cette diminution de la biodisponibilité et de la production du NO pourrait alors entraîner une diminution de la vasodilatation et une vasoconstriction sans opposition, qui est un mécanisme principal de l'hypertension induite par la cyclosporine et une diminution du DFG [389].

Enfin, dans les reins natifs, les effets stimulants de la cyclosporine sur l'activité nerveuse sympathique pourraient jouer un rôle dans les effets aigus de la cyclosporine en augmentant la résistance vasculaire rénale et en diminuant secondairement le DFG [390]. Dans les reins transplantés, dépourvus d'innervation, les effets sympathiques de la cyclosporine n'ont pas été observés [391].

2.1.2. Effets tubulaires et apoptotiques

L'administration de 25 mg/kg/jour de cyclosporine à des rats pendant 21 jours, a provoqué la production accrue d'oxydants dans les tissus rénaux. On observe également une augmentation concomitante des niveaux de NO dans le plasma. Ainsi, la cyclosporine induit clairement un stress nitrosatif, l'accumulation de produits de peroxydation lipidiques, ainsi que la diminution du glutathion à l'état réduit [392], [393]. Ce stress est susceptible d'induire l'apoptose puisque la cyclosporine augmente la production de cystéine protéase, de caspase-3 et de caspase-6.

Sur le plan histologique, la néphrotoxicité aiguë du ICN a été associée à une vacuolisation isométrique du cytoplasme tubulaire, en raison de l'élargissement du réticulum endoplasmique et de l'augmentation des lysosomes [394].

À côté de la vacuolisation tubulaire, des corps d'inclusion sont également parfois notés dans le cytoplasme tubulaire en association avec l'utilisation de la cyclosporine, qui représentent des mitochondries géantes et des autolysosomes [395].

2.1.3. Microangiopathie thrombotique

Bien que la microangiopathie thrombotique et le syndrome hémolytique et urémique après transplantation rénale puisse survenir en raison de nombreux facteurs, notamment une lésion endothéliale ischémie-reperfusion, des infections rénales, un rejet, des anticorps anti-cardiolipine, des tumeurs malignes et divers médicaments, l'utilisation de la cyclosporine et le tacrolimus sont clairement un facteur de risque important pour la microangiopathie post-transplantation [396], [397]. Ceci est attribué à la lésion endothéliale secondaire à l'ischémie associée à la vasoconstriction, et en outre, il a été suggéré que la cyclosporine et le tacrolimus peuvent augmenter l'agrégation plaquettaire et activer les facteurs prothrombotiques [397].

2.2. Néphrotoxicité chronique des ICN

Des analyses histologiques détaillées ont démontré que les trois compartiments des reins peuvent être affectés de manière irréversible par le traitement à la cyclosporine et au tacrolimus: vaisseaux (hyalinose artériolaire), tubulo-interstitium (atrophie tubulaire et fibrose interstitielle) et glomérules (épaississement et fibrose de la capsule de Bowman et sclérose glomérulaire focale segmentaire ou globale) [394].

2.2.1. Effets vasculaires

Les dépôts hyalins nodulaires dans les milieux des artéioles afférentes (hyalinose artériolaire) sont considérés comme une caractéristique de la néphrotoxicité des ICN, et se caractérisent par le remplacement des cellules musculaires lisses nécrotiques par des dépôts de protéines (hyalines) focales ou circulaires à la périphérie de la paroi artéioles afférentes. Ces dépôts hyalins deviennent suffisamment importants pour provoquer un rétrécissement de la lumière vasculaire. L'hyalinose artériolaire est généralement considérée comme irréversible, bien qu'il ait été rapporté qu'une régression complète de l'artériolopathie sévère associée à la cyclosporine et un remodelage des artéioles peuvent survenir après l'arrêt ou la réduction de la dose de cyclosporine [398].

2.2.2. Effets tubulo-interstitielles

Dans le contexte de l'utilisation chronique de la cyclosporine et du tacrolimus, il est probable que l'artériopathie et le rétrécissement de la lumière artériolaire qui y sont associés contribuent largement au développement de la fibrose interstitielle et de l'atrophie tubulaire, ainsi qu'à la sclérose glomérulaire.

L'expression du TGF- β (*Transforming growth factor β*) est considérée comme un facteur étiologique important de la néphrotoxicité chronique des ICN. Cette expression du TGF- β des cellules épithéliales tubulaires est augmentée par la cyclosporine et a également été observée après un traitement au tacrolimus [399]. Le TGF- β favorise la fibrose interstitielle en diminuant la dégradation et en augmentant la production de protéines de la matrice extracellulaire [400]. De plus, le TGF- β induit une transition mésenchymateuse épithéliale (TME). La TME est un processus en plusieurs étapes au cours duquel les cellules épithéliales tubulaires rénales perdent leur phénotype épithélial et acquièrent de nouvelles caractéristiques du mésenchyme, qui comprennent la perturbation de la morphologie des cellules épithéliales tubulaires polarisées, la réorganisation de l'actine, la perte d'adhérences cellule-cellule par la régulation à la baisse de l'E-cadhérine, la destruction de la membrane basale et l'augmentation de la migration et de l'invasion des cellules.

La TME est reconnue comme un mécanisme majeur contribuant à la fibrose interstitielle rénale et est liée à l'utilisation chronique de cyclosporine [401].

L'inhibition de la calcineurine peut également activer directement les gènes d'apoptose et augmenter l'apoptose dans les cellules tubulaires et interstitielles, induisant ainsi une atrophie tubulaire [211], [402]. De plus, l'inflammation avec infiltration de macrophages a été associée à une néphrotoxicité chronique des ICN [403].

2.2.3. Les effets glomérulaires

L'utilisation chronique des ICN peut induire de nombreux types de lésions glomérulaires. Le plus souvent, la glomérulosclérose globale résulte d'une hyalinose artériolaire et d'une artériopathie graves associées aux ICN et d'une ischémie glomérulaire secondaire [404]. En outre, les lésions tubulaires entraînent le développement de glomérules

atubulaires, qui sont des glomérules perfusés déconnectés de leur tubule proximal. Les glomérules atubulaires semblent plus petits et présentent souvent une fibrose périglomérulaire (fibrose capsulaire), ou peuvent être gravement contractés dans un kyste glomérulaire élargi [404], [405]. Ainsi que l'inhibition de la calcineurine peut provoquer des lésions de glomérulosclérose segmentaire focale, éventuellement causées par une lésion d'hyperfiltration associée soit à une hyalinose artériolaire, soit à une glomérulosclérose globale [394], [404].

VI. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS sont des médicaments couramment utilisés associés à la néphrotoxicité, en particulier lorsqu'ils sont utilisés de manière chronique.

Les AINS, souvent prescrits dans la pratique médicale comme agents analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires, font partie des classes de médicaments les plus largement utilisées dans le monde [406]. Les principaux consommateurs de ce groupe de médicaments sont des personnes souffrant de douleurs chroniques, généralement associées à des maladies rhumatologiques, notamment la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrose et d'autres troubles musculo-squelettiques [407], [408]. L'action pharmacologique des AINS dépend de la dose et de la durée d'utilisation, qui prédispose à l'atteinte d'organes spécifiques notamment le rein.

Le principal mécanisme d'action des AINS est l'inhibition de l'enzyme cyclooxygénase, interférant sur la conversion de l'acide arachidonique en PGE₂, prostacyclines et thromboxanes [409]. Dans les reins, les PG agissent comme des vasodilatateurs, augmentant la perfusion rénale. Cette vasodilatation est une contre-régulation de mécanismes, tels que le fonctionnement du SRA et celui du système nerveux sympathique, aboutissant à une compensation pour assurer un flux adéquat vers l'organe. Les AINS inhibent ce mécanisme et peuvent entraîner des lésions rénales aiguës. Des doses élevées d'AINS ont été impliquées comme causes d'IRA, en particulier chez les personnes âgées. La forme principale de lésions rénales par les AINS est à médiation hémodynamique. La deuxième forme d'IRA induite par les AINS est la néphrite interstitielle aiguë, qui peut se manifester par une protéinurie

néphrotique. L'utilisation à long terme d'AINS peut entraîner une MRC.

Chez les patients sans maladie rénale, jeunes et sans comorbidités, les AINS ne sont pas très nocifs. Cependant, en raison de son effet dose-dépendant, la prudence est de mise en utilisation chronique, car elle augmente le risque de développer une néphrotoxicité.

1. Facteurs de risques

Les lésions rénales causées par l'utilisation d'AINS ne sont pas courantes, en particulier chez les personnes en bonne santé et qui n'utilisent pas de doses abusives ou élevées de ces médicaments. Certains facteurs, tels que l'âge avancé et les comorbidités, qui en eux-mêmes conduisent déjà à une diminution du DFG, augmentent le risque de néphrotoxicité liée aux AINS, contribuant au développement d'effets secondaires. Un des facteurs de risque est l'hypertension artérielle, qui provoque une activation encore plus élevée du SRA et du système nerveux sympathique, conduisant à une vasoconstriction, et l'inhibition de la synthèse des PG entraîne la perte du mécanisme compensatoire de la vasodilatation rénale [410].

Il en va de même pour les comorbidités qui entraînent une diminution du volume artériel effectif, telles que le syndrome néphrotique avec un niveau élevé de protéinurie, la cirrhose du foie, en particulier chez les personnes atteintes d'ascite, d'insuffisance cardiaque et de néphrite lupique. Les patients atteints de ces affections utilisant des AINS ont une inhibition du mécanisme de compensation rénale, comme cela se produit chez les patients hypertendus, ce qui contribue à des lésions rénales [407], [410].

2. Physiopathologie des lésions rénales liées aux AINS

Afin de remplir correctement leur fonction de filtration, les reins ont des mécanismes de régulation, tels que la synthèse des PG, qui maintiendra le DFG et l'homéostasie rénale.

Les AINS inhibent la cascade d'acide arachidonique en inhibant les COX, provoquant un effet sur la synthèse des prostaglandines (*Figure 51*) [411]. Dans les reins, les prostaglandines (principalement les prostacyclines, PGE2, PGD2) agiront comme vasodilatateurs dans l'artériole afférente, augmentant la perfusion rénale, avec distribution du flux cortical vers les néphrons dans la région médullaire rénale. Les AINS inhibent ce

mécanisme et peuvent entraîner une vasoconstriction, ce qui peut entraîner des lésions rénales aiguës [411].

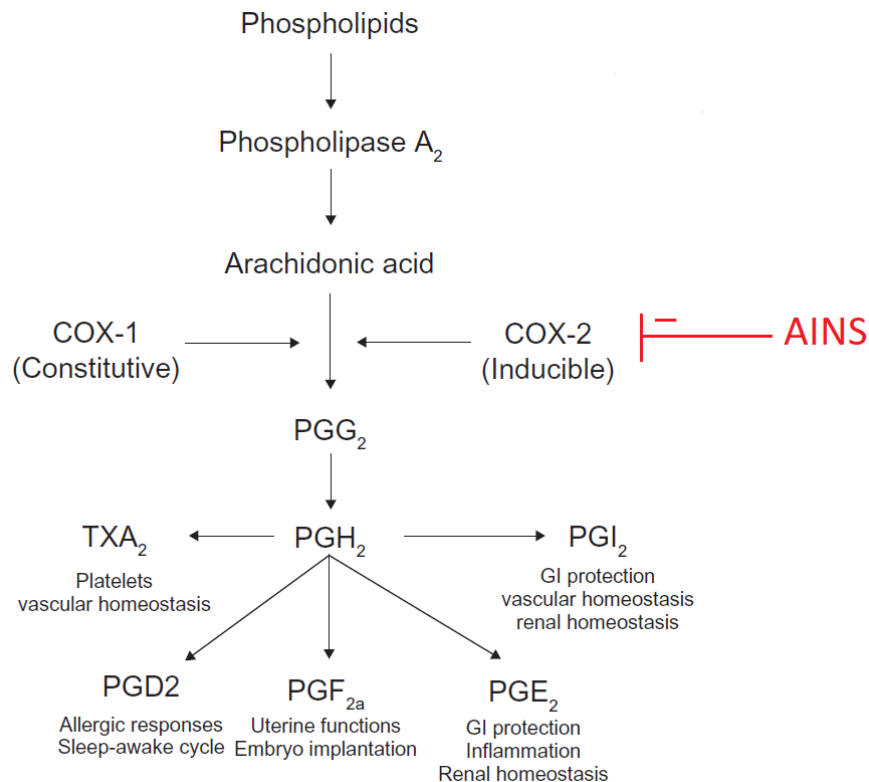


Figure 51 : Cascade de l'acide arachidonique et niveau d'action des AINS [412]

Il existe deux enzymes COX : COX-1 et COX-2. Ces protéines sont structurellement distinctes, ont le même poids moléculaire et présentent une homologie de 60% de leur ADN [413]. Leur différence réside dans leurs sites de liaison au substrat, qui sont plus petits dans la COX-1 que dans la COX-2 [413]. Le site actif de la COX est composé d'un site interne actif et protégé par une zone externe qui est constituée de trois hélices α . Les AINS se fixent à ces hélices externes et empêchent temporairement le passage de l'acide arachidonique d'atteindre le site actif et de déclencher la production de PG. La COX-1 est exprimée de manière constitutive dans la plupart des cellules et participe aux processus physiologiques, notamment dans les reins, où les PG jouent un rôle clé dans la régulation du flux sanguin et l'amélioration de la perfusion des organes [412]. D'autre part, on considère que la COX-2 est induite par l'inflammation et la présence de cytokines et de mitogènes pro-inflammatoires. Il a été suggéré que l'action anti-inflammatoire des AINS est due à l'inhibition de la COX-2, alors que

l'inhibition de la COX-1 est associée à des effets indésirables liés à l'interférence des mécanismes de régulation et de protection.

Toutefois, des études récentes ont indiqué que la COX-2 est également exprimée de manière constitutive dans le cerveau et les neurones glutaminergiques corticaux, ainsi que dans les reins, l'utérus et la prostate [412].

Diverses études suggèrent que les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ont un profil de risque similaire aux AINS traditionnels dans leur potentiel à réduire le DFG chez les patients sensibles. Plusieurs cas d'IRA associés à des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ont été rapportés, tous survenus chez des patients présentant des facteurs de risque [414]. Chez des sujets sains en équilibre sodique normal, le rofécoxib et le célécoxib, dans des études séparées, n'ont pas interféré de manière significative avec le DFG, alors que les inhibiteurs non sélectifs de la COX-2 ont légèrement réduit le DFG [415].

Dans un environnement restreint en sel, le rofécoxib et le célécoxib ont réduit le DFG à un degré similaire à celui des AINS conventionnels. De plus, des cas de néphrite interstitielle associés à l'utilisation des deux coxibs ont été décrits [416].

Les AINS peuvent exercer une activation du stress oxydatif mitochondrial, caractérisé par de graves lésions mitochondriales dues à l'activation de réactions en chaîne redox-actives nuisibles, suivies d'une grave crise bioénergétique et d'une mort cellulaire éventuelle. Le complexe I de la chaîne de transport d'électrons mitochondriale est la principale cible des AINS [417]. Le diclofénac s'est notamment révélé être le plus puissant des AINS pour inhiber l'activité du complexe I, entraînant ainsi une fuite d'électrons de la chaîne respiratoire. Ces électrons provoquent une réduction partielle de l'oxygène moléculaire pour former du superoxyde [418].

Le superoxyde intra-mitochondrial, est immédiatement converti en H_2O_2 par la superoxyde dismutase mitochondriale, comme réponse protectrice contre le stress oxydatif. Le H_2O_2 produit peut s'échapper des mitochondries (avant une neutralisation ultérieure), causant des dommages oxydatifs aux macromolécules cellulaires, y compris l'ADN, les protéines, les lipides et les glucides, les rendant ainsi inactifs. À l'intérieur des mitochondries, le superoxyde endommage diverses protéines, dont l'aconitase et le Cyt c, entraînant la

libération de Fe^{2+} qui, à son tour, réagit avec l' H_2O_2 pour produire le radical hydroxyle [419]. Tous ces événements perturbent l'homéostasie redox cellulaire, ce qui entraîne l'activation de la voie intrinsèque de l'apoptose. Les radicaux libres déclenchent également la dépolarisation mitochondriale et déplacent de manière nuisible l'équilibre dynamique structurel mitochondrial [420]. Les protéines de la membrane mitochondriale endommagée libèrent le Cyt c qui se déplace pour former le complexe d'apoptosomes nécessaire à l'activation des caspases, ce qui entraîne des dommages à l'ADN nucléaire et, finalement, la mort cellulaire [417]. Au cours de ces processus, l'ADN mitochondrial endommagé est souvent libéré par les cellules nécrotiques qui agissent comme des modèles moléculaires associés aux dommages pour attirer les cellules immunitaires en vue de la clairance phagocytaire des cellules mourantes [417].

3. AINS et lésions rénales aiguës

La principale forme de lésion rénale aiguë causée par les AINS est à médiation hémodynamique. En revanche, dans les situations d'IRC, d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance hépatique, de choc hypovolémique et d'autres conditions qui réduisent le volume artériel circulant, la sécrétion des hormones augmente afin de préserver la perfusion rénale et le DFG. La dégradation de ce processus par les AINS entraîne une réduction de la perfusion rénale intramédullaire et de l'ischémie, augmentant le risque de nécrose tubulaire aiguë [409].

La deuxième forme de présentation d'IRA induite par les AINS est la néphrite NIA avec syndrome néphrotique. Une protéinurie néphrotique est rapportée chez environ 80% des patients, plus souvent associée au naproxène et à l'ibuprofène [421]. La NIA peut également survenir sans syndrome néphrotique. Les mécanismes exacts de la physiopathologie ont été attribués à une réaction d'hypersensibilité retardée, les principaux facteurs évoquant ce mécanisme étant: nécessité d'une exposition prolongée aux AINS, faible fréquence des signes classiques de hypersensibilité et infiltrat interstitiel avec prédominance de lymphocytes T [421]. Il est également décrit une déviation du métabolisme de l'acide arachidonique pour la formation de leucotriènes et de dérivés, activant les lymphocytes T, entraînant une infiltration interstitielle, conduisant à l'apparition d'une lésion minime, avec syndrome néphrotique

(œdème, oligurie, protéinurie) quelques jours après le début du traitement. La fonction rénale est généralement rétablie après une interruption du traitement [408].

4. AINS et maladie rénale chronique

Il n'existe pas encore beaucoup d'études montrant les effets à long terme des AINS sur le développement de MRC. Cependant, il a été démontré qu'une utilisation quotidienne pendant plus d'un an augmente le risque de développer une MRC [410].

Il peut y avoir une progression chez les patients qui n'interrompent pas les AINS lorsqu'ils développent une NIA et une fibrose interstitielle [422]. Une étude menée auprès des patients prenant les AINS comme traitement de la polyarthrite rhumatoïde montre, des doses élevées d'AINS et des demi-vies plus longues augmentent considérablement le risque de développement d'IRC [423].

Les AINS ne sont pas très nocifs pour les patients sans maladie rénale, jeunes et sans comorbidités. Cependant, en raison de son effet dose-dépendant, une grande prudence doit être exercée lors de l'utilisation chronique de ces agents, car cela augmente les risques de développer une certaine toxicité et morbidité. Les agents AINS, sélectifs et non sélectifs, interfèrent directement avec la fonction rénale en raison de l'inhibition des PG et peuvent provoquer des troubles légers et transitoires en MRC. Par conséquent, l'indication de cette classe de médicaments doit être bien évaluée, en vérifiant toujours le rapport bénéfice-risque, en plus de prendre en considération le patient en question et les effets potentiels causés par son utilisation.

VII. Les produits de contrastes iodés

Il est bien connu que l'utilisation de produits de contraste iodés (PCI) peut provoquer un dysfonctionnement rénal, en particulier chez les patients présentant une IR préexistante et chez les diabétiques. Ce dysfonctionnement peut varier entre une légère augmentation de la créatinine sérique et une IRA sévère avec anurie nécessitant la dialyse [424].

Nous pouvons définir la néphropathie ou la lésion rénale induites par le PCI comme une IRA survenant dans les 24 à 72 heures après l'injection intravasculaire de celui-ci [424].

L'incidence des lésions rénales aiguës induites par les PCI est la troisième cause d'IRA chez les patients hospitalisés [425]. Les PCI provoquent des altérations significatives à la fois de l'hémodynamique rénale et de la fonction des cellules tubulaires. La vasoconstriction du système vasculaire intra-rénal est le principal changement hémodynamique induit par les PCI, la vasoconstriction s'accompagne d'une cascade d'événements conduisant à une ischémie et à une réduction du DFG [425]. La cytotoxicité des PCI provoque l'apoptose des cellules tubulaires. La production de radicaux libres intensifie l'hypoxie cellulaire par dysfonctionnement endothélial et altération des mécanismes régulant le transport des cellules tubulaires [425]. Les caractéristiques physicochimiques des PCI jouent un rôle critique dans l'incidence de lésions rénales. Les lignes directrices suggèrent l'utilisation de PCI iso-osmolaires ou faiblement osmolaires plutôt que de PCI hautement osmolaires, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risques.

1. Classification et caractéristiques physicochimique

Les PCI sont construits à partir d'un cycle benzène hétérocyclique tri-iodé qui leur confère leur radio-opacité [426]. La structure globale peut être un monomère (1 seul cycle benzénique) ou un dimère (2 cycles benzéniques). On distingue les molécules ioniques et non ioniques selon leur association à un cation sodium ou méglumine (*Figure 52*). En milieu aqueux, le cycle benzène se dissocie du cation. Cette propriété engendre la présence d'une ou de deux particules selon qu'il s'agit d'une molécule non ionique ou ionique respectivement.

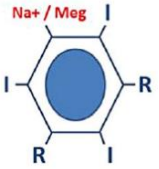
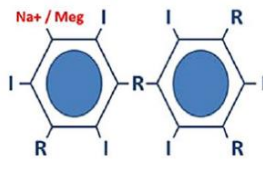
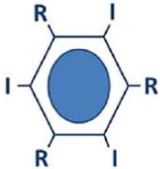
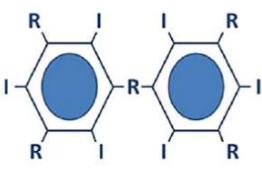
Produit haute osmolalité		Produit basse osmolalité		Produit iso-osmolaire			
Ionique			Non ionique				
Monomère		Dimère		Monomère		Dimère	
3 atomes d'iode / 2 particules		6 atomes d'iode / 2 particules		3 atomes d'iode / 1 particule		6 atomes d'iode / 1 particule	
							
Diatrizoate (Gastrographin) Iothalamate (Conray) Metrizoate (Isopaque)		Ioxaglate (Hexabrix)		Iopamidol (Iopamiron) Iohexol (Omnipaque) Iopromide (Ultravist) Ioversol (Optiray) Ioméprol (Ioméron) Iobitridol (Xénétiq) Iopentol (Ivepaque)		Iodinaxol (Visipaque)	

Figure 52 : Classification des PCI [427]

Les PCI sont également classés selon leur osmolalité et leur viscosité. L'osmolalité conditionne la sortie du PCI hors du vaisseau, sa diffusion dans le parenchyme et l'importance de la diurèse osmotique (le produit est éliminé avec d'autant plus d'eau qu'il est osmolaire) [427]. Elle exprime le ratio entre le nombre d'atomes d'iode et le nombre de particules du PCI. Un ratio élevé (c'est-à-dire une faible osmolalité) entraînera une atténuation plus importante des rayons X (et une meilleure visualisation), car il y a plus d'atomes d'iodes par particule de PCI [427]. Les PCI ont une viscosité au moins 4 fois supérieure à celle du plasma. Elle est corrélée à la taille de la particule et est inversement reliée à l'osmolalité [426]. Cette hyperviscosité entraîne une hypoperfusion médullaire et une obstruction tubulaire rénale (en concentrant les urines), avec comme finalité des dommages tubulaires (*Figure 53*) [426].

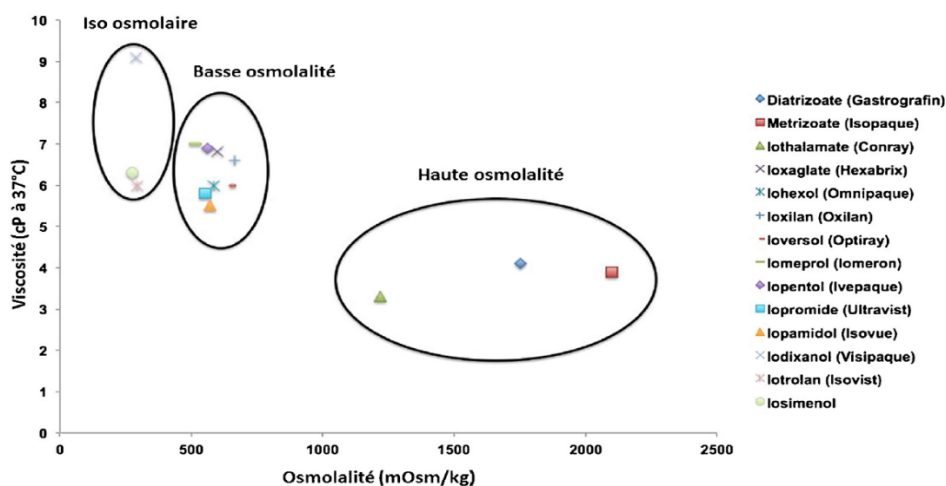


Figure 53: Propriétés physicochimique (osmolalité et viscosité) des PCI [427]

2. Incidence et facteurs de risques

Les lésions rénales induites par les PCI surviennent chez 10 à 13% des patients hospitalisés [428], [429].

Mitchell et al. ont trouvé que l'incidence de lésions rénales chez des patients ayant reçu un PCI non ionique (Iopamidol-370, Isovue-370) dans un service d'urgence était de 11% (70 parmi les 633 patients), six des 70 cas ont par la suite développé une IR sévère, dont cinq ont nécessité une dialyse ou sont décédés [430].

Dans une étude rétrospective de 3 ans dans une unité de soins intensifs, dans laquelle 299 patients subissant une injection de PCI, l'incidence des lésions rénales était de 14% dans les 96 heures suivant l'injection. Le besoin d'un traitement de remplacement rénal et la mortalité étaient significativement plus élevés dans ces cas [431].

Parmi les facteurs de risques on distingue entre :

- ✓ Facteurs de risques liés au patient : IR préexistante, diabète, myélome multiple, utilisation concomitante de néphrotoxique, la déshydratation et l'hypoperfusion rénal et l'âge avancé.

- ✓ Facteurs de risques liés au produit de contraste : Volume élevé, utilisation de produits hyperosmolaire, exposition multiple et l'administration intra-artérielle [424], [432], [433].

3. Mécanismes physiopathologiques

Lorsque les PCI sont injectés par voie intraveineuse ou intra-artérielle, ils passent du compartiment vasculaire à travers des capillaires dans l'espace extracellulaire. Ils sont éliminés presque entièrement par filtration glomérulaire et concentrés dans la lumière tubulaire par réabsorption tubulaire d'eau [434].

Les mécanismes sous-jacents à la néphrotoxicité des PCI sont dus à plusieurs facteurs. La réduction du flux sanguin médullaire conduisant à une hypoxie aboutissant à la formation d'espèces réactives d'oxygène et à une lésion tubulaire directe [434].

3.1. Modifications hémodynamiques

L'injection de PCI provoque une augmentation initiale du flux sanguin rénal qui est ensuite suivie d'une diminution plus prolongée du flux sanguin et accompagnée d'une diminution du DFG, tandis que les vaisseaux extrarénaux présentent une vasoconstriction transitoire suivie d'une diminution des résistances périphériques vasculaires. Il en résultera une ischémie rénale, en particulier dans la médullaire [424], [435]. L'apport d'oxygène à la médullaire externe est médiocre même dans des conditions physiologiques normales. L'ischémie médullaire est aggravée par une augmentation de la consommation d'oxygène (due à une augmentation de la réabsorption tubulaire), une augmentation de la pression intratubulaire secondaire à une diurèse induite par le contraste, une augmentation de la viscosité urinaire et une obstruction tubulaire, tous fréquemment associés à une déshydratation [436].

Le flux rénal est réduit de 40% après l'administration de PCI et est associé à une réduction de 60% de l'apport d'oxygène [432].

La vasoconstriction induite par les PCI est le résultat de l'activation des mécanismes vasoconstricteurs (tels que l'endothéline et l'adénosine) d'une part, et de la réduction de la

production du NO vasodilatateur surtout par les produits hautement osmolaires et de la suppression de l'action des mécanismes vasodilatateurs d'autre part. Les deux mécanismes sont amplifiés en présence d'une IR et / ou de diabète [425], [432].

Les lésions endothéliales peuvent libérer de l'endothéline et conduire à une vasoconstriction [437]. *Heyman et al.* ont en fait démontré que l'administration intraveineuse de PCI chez le rat induisait une augmentation de la concentration plasmatique d'endothéline et que les PCI stimulaient la libération d'endothéline à partir de cellules endothéliales bovines cultivées, suggérant un effet direct sur l'endothélium vasculaire [438].

L'adénosine est un produit de la dégradation de l'ATP et peut survenir dans les conditions hypoxiques résultant de l'administration de PCI. Alors qu'il peut provoquer une vasodilatation dans la plupart des vaisseaux, l'adénosine provoque une vasoconstriction dans le système vasculaire rénal, aggravant ainsi les conditions hypoxiques du parenchyme rénal [439].

La diminution du flux sanguin microvasculaire cortical et médullaire induite par un produit de contraste est en partie expliquée par la baisse de la synthèse rénale corticale et médullaire du NO endogène [440].

Il a été démontré que les PCI de haute et de faible osmolarité provoquent une diminution des niveaux de NO produit par cellules musculaires lisses cultivées obtenues à partir de l'artère rénale de rat [439]. Il a été suggéré que le mécanisme par lequel les niveaux de NO sont abaissés est la réaction avec les ions superoxyde qui sont générés dans le rein, conduisant à la formation de l'anion peroxyde encore plus puissant [441].

Dans une étude il a été démontré que l'iodixanol provoque une réduction de 52% du diamètre luminal de la *vasa recta* descendant en réduisant le NO et augmente significativement la réponse vasoconstricteur à l'angiotensine II, provoquant ainsi une hypoxie locale sévère [442].

Une vasoconstriction dépendante du PCI peut être induite par le SRA. Ce système est activé à la fois par l'ischémie et par une augmentation de l'apport de sodium au tubule distal en raison de la propriété osmotique du produit de contraste [425].

3.2. Modifications tubulaires

Une toxicité directe des PCI pour des cellules épithéliales tubulaires a été observée dans des études de segments de tubules isolés et de cellules cultivées, démontrée par la perturbation de l'intégrité cellulaire, la génération de radicaux libres et l'apoptose [434].

Comme déjà mentionné les PCI sont filtrés par les glomérules et sont concentrés à l'intérieur des tubules, exposant les cellules tubulaires à une toxicité directe [437]. Des études de culture cellulaire *in vitro* ont montré que tous les types de PCI entraînent une diminution de la viabilité cellulaire [443], [444].

Les effets cytotoxiques des PCI ont été évalués en étudiant à la fois la cytotoxicité tubulaire et l'altération des molécules de signalisation dans la lignée cellulaire épithéliale tubulaire proximale rénale humaine cultivée [425]. Dans ce modèle, l'osmolalité des PCI a joué un rôle crucial dans la survie, la croissance et la prolifération cellulaires. La cytotoxicité sur les cellules tubulaires était plus élevée dans les cellules exposées à un PCI d'osmolalité élevée par rapport à celles exposées à un PCI d'osmolalité faible [425].

Les cellules de la partie externe de la médullaire sont constamment exposées à des osmolalités de 400-600 mosmol/kg H₂O, et les cellules de la médullaire interne à des osmolalités allant jusqu'à 1200. Les PCI administrés par voie intravasculaire sont considérablement dilués avant d'atteindre le rein, ce qui réduit leur osmolalité [426]. Dans le rein, les PCI sont librement filtrés dans les glomérules, mais ne peuvent pas être réabsorbés par les tubules. Comme l'eau est réabsorbée sur la longueur du tubule, les PCI se concentrent de plus en plus à travers les tubules, ce qui augmente l'osmolalité des fluides tubulaires.

Une lésion hyperosmolaire directe des cellules tubulaires rénales ne peut se produire que si l'osmolalité du liquide tubulaire est supérieure à l'osmolalité médullaire ambiante [426].

Les modifications biochimiques sous-jacentes à ces effets ont été étendues à l'étude des modifications des principales voies de signalisation intracellulaires impliquées dans la survie cellulaire, la mort et l'inflammation *in vitro* dans des cellules tubulaires rénales humaines cultivées [439], [443], [444]. Les PCI peuvent perturber l'activité enzymatique mitochondriale et le potentiel de membrane mitochondriale dans la lignée cellulaire du tubule proximal, dans les segments les plus distaux du rein, ils peuvent provoquer une apoptose [445].

Une diminution du flux sanguin et donc de l'apport en oxygène peut entraîner des perturbations dans la chaîne de transport d'électrons mitochondriale conduisant à la production d'espèces réactives de l'oxygène qui peuvent avoir un effet néfaste dans la cellule en oxydant les lipides membranaires, en inactivant les protéines, en oxydant l'ADN et l'activation des voies de signalisation cellulaire conduisant à l'inflammation et à la mort cellulaire [439], [446].

L'incubation des cellules LLC-PK1 avec de l'ioversol pendant 30 minutes suivie d'une nouvelle incubation pendant 24 h en l'absence de PCI a provoqué une augmentation des activités des caspases-3 et -9 [439].

L'administration de PCI induit une diurèse osmotique. L'exposition du tissu rénal à des agents de radiocontraste osmotique élevé entraîne des changements histopathologiques caractéristiques appelés « néphrose osmotique » [447]. Les caractéristiques histopathologiques les plus fréquentes de la « néphrose osmotique » comprennent une vacuolisation tubulaire proximale focale ou diffuse intense ainsi qu'une nécrose tubulaire complète [432], [447].



Conclusion



La néphrotoxicité des médicaments demeure une préoccupation quotidienne vu que de nombreux médicaments utilisés en pratique courante peuvent engendrer des lésions rénales. Le clinicien doit garder à l'esprit que la néphrotoxicité médicamenteuse est un processus complexe qui affecte tous les segments du néphron par divers mécanismes (toxicité tubulaire, changement de l'hémodynamique glomérulaire, l'inflammation, la néphropathie cristalline ...).

Par conséquent, la prescription d'un agent potentiellement néphrotoxique doit tenir compte de certains facteurs de risque sous-jacents, pouvant rendre le rein plus fragile aux effets iatrogènes. On distingue les facteurs de risque liés au patient (l'âge, l'hypovolémie, l'insuffisance rénale chronique préexistante ...), ceux liés au micro-environnement rénal et ceux liés au médicament (posologie, mode d'administration, ...).

En effet, une néphrotoxicité aiguë peut avoir des conséquences graves à court terme et à long terme. Une IRA augmente le risque de développer une MRC voire une insuffisance rénale terminale et la mortalité.

Plusieurs classes médicamenteuses sont connus pour leur néphrotoxicité tels que les antibiotiques (aminosides, vancomycine ...), les antiviraux, les anticancéreux, ... etc.

La connaissance des facteurs de risque et des mécanismes de néphrotoxicité sont la base d'une meilleure prévention et également d'une meilleure prise en charge de ces patients. Savoir reconnaître le potentiel néphrotoxique de ces substances est la première étape dans la prévention de la toxicité rénale. De même, les facteurs de risque individuels de chaque patient doivent être identifiés avant instauration d'un traitement néphrotoxique afin de prévenir ce risque.

Ainsi, il est indispensable d'effectuer un suivi de la fonction rénale, en estimant le débit de filtration glomérulaire, avant, pendant et après le traitement. L'adaptation posologique du traitement selon de la fonction rénale est bien entendu impérative.

L'un des plus grands défis réside dans la capacité à reconnaître le début de l'installation d'une lésion rénal, rendant ainsi le taux de créatinine un moyen inefficace reflétant généralement une perte de plus de 50 % du capital néphronique. Récemment, une variété de nouveaux biomarqueurs ont été identifiés, qui permettent une détection précoce des lésions rénales. Certains biomarqueurs peuvent également différencier l'emplacement de la lésion, permettant ainsi une identification plus précise du médicament incriminé.



Résumés



Résumé

Titre : Rein et médicaments néphrotoxiques : Synthèse bibliographique sur les états des connaissances actuelles

Auteur : CHOUR Abderrahim

Mots clés : Médicament néphrotoxique ; Insuffisance rénale ; Environnement rénal ; Mécanismes lésionnels

L'atteinte rénale consécutive à l'administration d'un médicament est une situation fréquente en pratique clinique. Il s'agit d'un évènement grave qui est associé à une morbidité et à une mortalité importante. Du fait de sa riche vascularisation (25 % du débit cardiaque), le rein est en effet un organe particulièrement vulnérable à la toxicité des médicaments présents dans l'organisme.

Les médicaments restent une cause relativement fréquente de lésions rénales aiguës et chroniques. Une combinaison de facteurs comprenant la néphrotoxicité innée des médicaments, les caractéristiques sous-jacentes des patients ainsi que l'environnement rénal, augmentent le risque de néphrotoxicité médicamenteuse.

L'identification des personnes à haut risque avant l'exposition au médicament est nécessaire pour prévenir ou réduire le développement et la gravité de la néphrotoxicité.

Les médicaments néphrotoxiques provoquent une insuffisance rénale aiguë ou chronique ou des lésions fonctionnelles, généralement à la suite de lésions spécifiques des cellules épithéliales tubulaires.

Les voies cellulaires impliquées conduisent à l'adaptation cellulaire, à des lésions létales, et à des voies de régénération et de réparation. Ces événements ne se limitent pas aux cellules cibles, mais impliquent également d'autres cellules du rein, qui ne révèlent pas nécessairement une lésion apparente, mais qui provoquent une réponse au stress et/ou des réponses inflammatoires et vasculaires par libération de cytokines et de médiateurs d'inflammation.

Ainsi, la physiopathologie des lésions rénales comprend une interaction complexe entre les lésions cellulaires spécifiques, l'inflammation et l'altération de l'hémodynamique rénale.

Abstract

Title: Kidney and nephrotoxic drugs: Bibliographic synthesis on the state of current knowledge

Author : CHOUR Abderrahim

Key words: Nephrotoxic drugs ; Kidney failure ; Renal environment ; Injury mechanisms

Drug-induced renal injury is a frequent occurrence in clinical practice. It is a serious event that is associated with significant morbidity and mortality. Because of its rich vascularization (25% of cardiac output), the kidney is indeed an organ particularly vulnerable to the toxicity of drugs in the body.

Drugs remain a relatively common cause of acute and chronic kidney injury. A combination of factors including innate drug nephrotoxicity, underlying patient characteristics, and the renal environment increase the risk of drug nephrotoxicity.

Identification of high-risk individuals before drug exposure is necessary to prevent or reduce the development and severity of nephrotoxicity.

Nephrotoxic drugs cause acute or chronic renal failure or functional damage, usually as a result of specific damage to tubular epithelial cells.

The cellular pathways involved lead to cellular adaptation, lethal injury, and regeneration and repair pathways. These events are not limited to the target cells, but also involve other cells in the kidney, which do not necessarily reveal apparent injury, but elicit stress and/or inflammatory and vascular responses by release of cytokines and inflammatory mediators.

Thus, the pathophysiology of kidney injury involves a complex interplay between specific cellular injury, inflammation, and altered renal hemodynamics.

ملخص

العنوان: الكلى والأدوية السامة للكلى: موجز بيبليوغرافي عن المعارف الحالية

الكاتب: شور عبد الرحيم

الكلمات الأساسية: دواء سام للكلى؛ فشل كلوي؛ بيئة كلوية؛ آليات التلف

تعتبر الإصابة الكلوية التي يسببها الدواء أمر شائع الحدوث في الممارسة السريرية. وتعد حدثًا خطيرًا يرتبط بمرضاة ووفيات كبيرة.

تعتبر الكلية عضوا معرضا بشكل خاص لسمية الأدوية في الجسم وذلك لأنها غنية بالأوعية الدموية (25% من النتاج القلبي). وتظل الأدوية سببًا شائعًا لآفات الكلى الحادة والمزمنة. وهناك مجموعة من العوامل بما في ذلك السمية الكلوية الفطرية للأدوية، والخصائص الكامنة للمرضى وكذلك البيئة الكلوية، تزيد من خطر السمية الكلوية للأدوية.

وبعد تحديد الأفراد المعرضين لمخاطر عالية قبل أخذ العقاقير أمرًا ضروريًا لمنع أو تقليل تطور السمية الكلوية وشدتها. تتسبب الأدوية السامة للكلى في فشل كلوي حاد أو مزمن أو تلف وظيفي، عادة نتيجة ضرر معين في الخلايا الظهارية الأنوبية.

تؤدي المسارات الخلوية المعنية إلى التكيف الخلوي أو لأضرار قاتلة أو للتجديد والإصلاح. لا تقتصر هذه الأحداث على الخلايا المستهدفة، ولكنها تشمل أيضًا خلايا أخرى في الكلى، والتي قد لا تكشف بالضرورة عن إصابة واضحة، ولكنها تثير الإجهاد الخلوي و / أو الاستجابات الالتهابية والوعائية عن طريق إفراز السيتوكينات وسواء الالتهاب. وبالتالي، فإن الفيزيولوجيا المرضية لإصابة الكلى تتضمن تفاعلًا معقدًا بين إصابة خلية محددة، والتهاب، وتلفا في الحركية الدموية.



Références



- [1] P. Bajaj, S. K. Chowdhury, R. Yucha, E. J. Kelly, et G. Xiao, « Emerging Kidney Models to Investigate Metabolism, Transport, and Toxicity of Drugs and Xenobiotics », *Drug Metab. Dispos.*, vol. 46, n° 11, p. 1692-1702, nov. 2018, doi: 10.1124/dmd.118.082958.
- [2] J. Y.-C. Soo, J. Jansen, R. Masereeuw, et M. H. Little, « Advances in predictive in vitro models of drug-induced nephrotoxicity », *Nat. Rev. Nephrol.*, vol. 14, n° 6, p. 378-393, juin 2018, doi: 10.1038/s41581-018-0003-9.
- [3] M. A. Perazella, « Pharmacology behind Common Drug Nephrotoxicities », *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN*, vol. 13, n° 12, p. 1897-1908, déc. 2018, doi: 10.2215/CJN.00150118.
- [4] E. A. J. Hoste *et al.*, « Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study », *Intensive Care Med.*, vol. 41, n° 8, p. 1411-1423, août 2015, doi: 10.1007/s00134-015-3934-7.
- [5] K. M. Morrissey, S. L. Stocker, M. B. Wittwer, L. Xu, et K. M. Giacomini, « Renal transporters in drug development », *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, vol. 53, p. 503-529, 2013, doi: 10.1146/annurev-pharmtox-011112-140317.
- [6] V. Bourquin, « Dosage des antibiotiques en cas d'insuffisance rénale chronique », *Rev Med Suisse*, vol. 3, 2007.
- [7] Capt CMW., « Using medications appropriately in older adults », 2002.
- [8] C. A. Naughton, « Drug-Induced Nephrotoxicity », *Am. Fam. Physician*, vol. 78, n° 6, p. 743-750, sept. 2008.
- [9] L. M. Biga *et al.*, *Anatomy & Physiology*. OpenStax/Oregon State University, 2019. Consulté le: avr. 18, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://open.oregonstate.edu/aandp/>
- [10] B. Lacour, « Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2013, n° 451, p. 25-37, avr. 2013, doi: 10.1016/S1773-035X(13)71993-2.
- [11] Sherwood L., « Appareil urinaire. In : Physiologie humaine.- 2ème édition. », p. 405-422, 2006.
- [12] « L'insuffisance rénale chronique prévention et traitement (4e édition) - Paul Jungers, Dominique Joly, Nguyen Khoa Man, Christophe Legendre - Medecine Sciences Publications - Grand format - Le Hall du Livre NANCY ». <https://halldulivre.com/livre/9782257204301-l-insuffisance-renale-chronique-prevention-et-traitement-4e-edition-paul-jungers-dominique-joly-nguyen-khoa-man-christophe-legendre/> (consulté le avr. 17, 2021).
- [13] V. Gueutin, G. Deray, et C. Isnard-Bagnis, « Renal physiology » », *Bull*, n°), vol. 99, no 3, p. 237-249, mars 2012, doi: 10.1684/bdc.2011.1482.
- [14] Gougoux A, « Physiologie des reins et des liquides corporels », 2005.
- [15] Marieb E., Lachaine R., « Biologie humaine : principes d'anatomie et de physiologie », 2008.
- [16] PHILIPPE CHAFFANJON, « Anatomie du rétropéritoine : Reins et vaisseaux », p. 2-17, 2010.
- [17] Vrtovsnik F., Friedlander G., « Physiologie rénale. EMC-Néphrologie », 1996.
- [18] WILLIAM GANON, « Physiologie médicale », p. 671-675, 2001.
- [19] JOHANN S, RUNHILD L, CHRISTOPHE P, « Le corps humain anatomie et physiologie 635 illustrations. », 2013.
- [20] E.P. WIDMAIER, H. RAFF, K.T. STRANG, « Physiologie humaine les mécanismes du fonctionnement de l'organisme. 6ème édition française », p. 766, 2013.
- [21] DEQUIEDT P., « Equilibre hydro-électrolytique physiologie, physiopathologie et pratiques clinique », p. 212, 2011.
- [22] MARIO-UBALDO M., « Physiologie et physiopathologie humaine des principes de physiologie à la clinique ».
- [23] SOUBERBIELLE J-C, MARUANI G, COURBEBAILLISSE M., « Vitamine D: métabolisme et évaluation des réserves. », p. 1343-1350, 2013.
- [24] Netgen, « Vitamine D et insuffisance rénale chronique : regain d'intérêt pour une vitamine oubliée », *Revue Médicale Suisse*. <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-361/Vitamine-D->

- et-insuffisance-renale-chronique-regain-d-interet-pour-une-vitamine-oubliee (consulté le avr. 17, 2021).
- [25] G. Verhoest *et al.*, « Système rénine-angiotensine et cancers urologiques », *Prog. En Urol.*, vol. 24, n° 2, p. 73-79, févr. 2014, doi: 10.1016/j.purol.2013.09.010.
- [26] X.Valette, N.Terzi, D.du Cheyron., « Quelle définition pour l'insuffisance rénale aiguë en réanimation. », p. 431-440, 2010.
- [27] Marie-Noëlle .perladi., « Néphrologie et trouble hydro électrolytique », 2014.
- [28] KDIGO, « Clinical guideline for acute kidney injury », 2012.
- [29] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P., « Acute renal failure – définition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The second international consensus conference of the Acute dialysis quality initiative (ADQI) Group. », 2004.
- [30] V. Chhor et D. Journois, « Insuffisance et agression rénales aiguës périopératoires », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 10, n° 2, p. 121-131, avr. 2014, doi: 10.1016/j.nephro.2013.11.007.
- [31] D.Guerrot, F.Tamion, « Insuffisance rénale aiguë : le point de vue de réanimateur », p. 13-17, 2013.
- [32] Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA., « Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. », 2002.
- [33] Don BR, Rodriguez RA, Humphries MA., « Acute renal failure Associated with pigmenturia or Crystal deposits », 2001.
- [34] H. Manzoor et H. Bhatt, « Prerenal Kidney Failure », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020. Consulté le: nov. 21, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560678/>
- [35] E. Macedo et R. L. Mehta, « Prerenal Failure: From Old Concepts to New Paradigms », *Curr. Opin. Crit. Care*, vol. 15, n° 6, p. 467-473, déc. 2009, doi: 10.1097/MCC.0b013e328332f6e3.
- [36] National Kidney Foundation, « KDOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification », 2002.
- [37] ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé), « Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte », 2002.
- [38] HOSTETTER TH, OLSON JL, RENNKE HG et al., « Hyperfiltration in remnant nephrons : a potentially adverse response to renal ablation. », 1981.
- [39] Krummel T, Bazin D, Hannedouche T., « Physiopathologie de la progression des maladies rénales », 2007.
- [40] Paul J, Khoa MN, Dominique J, Christophe L, « L'insuffisance rénale chronique prévention et traitement », 2011.
- [41] A. Lautrette, A.-É. Heng, D. Jaubert, A. Ait Hssain, P. Deteix, et B. Souweine, « Insuffisance rénale aiguë du sujet âgé », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 8, n° 1, p. 57-62, févr. 2012, doi: 10.1016/j.nephro.2011.03.007.
- [42] Baylis C, Corman B., « The aging kidney: insights from experimental studies », p. 699-709, 1998.
- [43] J. O. Miners, P. I. Mackenzie, et K. M. Knights, « The prediction of drug-glucuronidation parameters in humans: UDP-glucuronosyltransferase enzyme-selective substrate and inhibitor probes for reaction phenotyping and in vitro-in vivo extrapolation of drug clearance and drug-drug interaction potential », *Drug Metab. Rev.*, vol. 42, n° 1, p. 196-208, févr. 2010, doi: 10.3109/03602530903210716.
- [44] K. M. Knights, A. Rowland, et J. O. Miners, « Renal drug metabolism in humans: the potential for drug–endobiotic interactions involving cytochrome P450 (CYP) and UDP-

- glucuronosyltransferase (UGT) », *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 76, n° 4, p. 587, oct. 2013, doi: 10.1111/bcp.12086.
- [45] D. R. Nelson, « Cytochrome P450 nomenclature, 2004 », *Methods Mol. Biol. Clifton NJ*, vol. 320, p. 1-10, 2006, doi: 10.1385/1-59259-998-2:1.
- [46] V. Launay-Vacher, H. Izzedine, S. Karie, J. S. Hulot, A. Baumelou, et G. Deray, « Renal Tubular Drug Transporters », *Nephron Physiol.*, vol. 103, n° 3, p. p97-p106, 2006, doi: 10.1159/000092212.
- [47] Daniel Kapusta, « Renal drug excretion », *LSU Health Sciences Center*, 2007.
- [48] C. L. Guellec et I. Benz, « Rôle des transporteurs dans l'élimination des médicaments et leurs effets indésirables », p. 8, 2011.
- [49] Lee W, Kim RB., « Transporters and renal drug elimination », *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, n° 44, 2004.
- [50] S. Chillistone et J. G. Hardman, « Modes of drug elimination and bioactive metabolites », *Anaesth. Intensive Care Med.*, vol. 18, n° 9, p. 458-461, sept. 2017, doi: 10.1016/j.mpaic.2017.06.005.
- [51] L. F. Prescott, « MECHANISMS OF RENAL EXCRETION OF DRUGS (WITH SPECIAL REFERENCE TO DRUGS USED BY ANAESTHETISTS) », *Br. J. Anaesth.*, vol. 44, n° 3, p. 246-251, mars 1972, doi: 10.1093/bja/44.3.246.
- [52] Gabardi S, Abramson S., « Drug dosing in chronic kidney disease. », *Med Clin North Am.*, 2005.
- [53] A. J. Scheen, « MEDICATIONS IN THE KIDNEY », *Acta Clin. Belg.*, vol. 63, n° 2, p. 76-80, avr. 2008, doi: 10.1179/acb.2008.63.2.003.
- [54] Sakurai Y, Motohashi H, Ueo H, Masuda S, Saito H, Okuda M, et al., « Expression levels of renal organic anion transporters (OAT) and their correlation with anionic drug excretion in patients with renal diseases. », *harm Res*, 2005.
- [55] G. S. Pazhayattil et A. C. Shirali, « Drug-induced impairment of renal function », *Int. J. Nephrol. Renov. Dis.*, vol. 7, p. 457-468, déc. 2014, doi: 10.2147/IJNRD.S39747.
- [56] S. Karie, V. Launay-Vacher, G. Deray, et C. Isnard-Bagnis, « Toxicité rénale des médicaments », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 6, n° 1, p. 58-74, févr. 2010, doi: 10.1016/j.nephro.2009.02.006.
- [57] H. Izzedine, « Néphrotoxicité médicamenteuse », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 14, n° 3, p. 127-134, mai 2018, doi: 10.1016/j.nephro.2017.06.006.
- [58] Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV., « Biomarkers of acute kidney injury. », *Pharmacol Toxicol*, vol. 48, 2008.
- [59] J. Liotier, B. Souweine, et P. Deteix, « Insuffisances rénales aiguës médicamenteuses », *EMC - Néphrologie*, vol. 1, n° 4, p. 137-142, nov. 2004, doi: 10.1016/j.emcnep.2004.10.003.
- [60] Kane-Gill SL, Kirisci L, Verrico MM, et al., « Analysis of risk factors for adverse drug events in critically ill patients. », *Crit Care Med*, 40:823-8 2012.
- [61] Kane-Gill SL, Goldstein SL., « Drug-Induced Acute Kidney Injury: A Focus on Risk Assessment for Prevention. », *Crit Care Clin*, 675-84 2015.
- [62] H. Izzedine, « Anti-cancer Drug-induced Acute Kidney Injury », p. 28.
- [63] Perazella MA., « Renal vulnerability to drug toxicity. », *Clin J Am Soc Nephrol*, 1275-83 2009.
- [64] Wyatt CM, Arons RR, Klotman PE, Klotman ME, « Acute renal failure in hospitalized patients with HIV: Risk factors and impact on in-hospital mortality. », *AIDS* 20, 565, 2006 561.
- [65] Schetz M, Dasta J, Goldstein S, Golper T., « Drug-induced acute kidney injury. », *Opin Crit Care*, 2005.
- [66] Schrier RW, Wang W., « Acute renal failure and sepsis. », *New Engl J Med*, 351:159-69 2004.
- [67] Perazella MA, « Drug use and nephrotoxicity in the intensive care unit. », *Kidney Int* 81, 1178, 2012 1172.

- [68] Alexander BD, Wingard JR, « Study of renal safety in amphotericin B lipid complex-treated patients. », *Clin Infect* 40, S414–S421 2005.
- [69] Falagas ME, Kasiakou SF, « Nephrotoxicity of intravenous colistin: A prospective evaluation. », *Crit Care* 10, R27 –13 2006.
- [70] Perazella MA, « Tenofovir-induced kidney disease: An acquired renal tubular mitochondriopathy. », *Kidney Int* 78, 1063, 2010 1060.
- [71] Perazella MA, Izzedine H, « New drug toxicities in the onco-nephrology world. », *Kidney Int* 87, 917, 2015 909.
- [72] D. M. Moss, M. Neary, et A. Owen, « The role of drug transporters in the kidney: lessons from tenofovir », *Front. Pharmacol.*, vol. 5, nov. 2014, doi: 10.3389/fphar.2014.00248.
- [73] H. Izzedine, M. Harris, et M. A. Perazella, « The nephrotoxic effects of HAART », *Nat. Rev. Nephrol.*, vol. 5, n° 10, p. 563-573, oct. 2009, doi: 10.1038/nrneph.2009.142.
- [74] Perazella MA, « Crystal-induced acute renal failure. », *Am J Med*, 459–465, 1999 106apr. J.-C..
- [75] Nagai J, Takano M: « Molecular aspects of renal handling of aminoglycosides and strategies for preventing the nephrotoxicity. », *Drug Metab Pharmacokinet* 19, 170, 2004 159apr. J.-C..
- [76] B. L. McDaniel et M. L. Bentley, « The role of medications and their management in acute kidney injury », *Integr. Pharm. Res. Pract.*, vol. 4, p. 21-29, mai 2015, doi: 10.2147/IPRP.S52930.
- [77] P. Cochat et L. Dubourg, « Rein et médicaments », *EMC - Pédiatrie*, vol. 1, n° 2, p. 171-185, mai 2004, doi: 10.1016/j.emcped.2004.01.003.
- [78] M. Praga et E. González, « Acute interstitial nephritis », *Kidney Int.*, vol. 77, n° 11, p. 956-961, juin 2010, doi: 10.1038/ki.2010.89.
- [79] A. G. Wasserstein, « Membranous glomerulonephritis », *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, vol. 8, n° 4, p. 664-674, avr. 1997.
- [80] Manor SM, Guillory GS, Jain SP., « Clopidogrel-induced thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome after coronary artery stenting. », *Pharmacotherapy*, 5):664–667 2004.
- [81] Machado CE, Flombaum CD., « Safety of pamidronate in patients with renal failure and hypercalcemia. », *Clin Nephrol*, 45:175–9 1996.
- [82] Fogazzi GB., « Crystalluria: a neglected aspect of urinary sediment analysis. », *Nephrol Dial Transpl.*, 379– 87 1996.
- [83] Perazella MA, « Drug-induced renal failure: Update on new medications and unique mechanisms of nephrotoxicity », *Am J Med Sci* 325, 362, 2003 349apr. J.-C..
- [84] D. J. Waxman et J. L. Strominger, « Penicillin-binding proteins and the mechanism of action of beta-lactam antibiotics », *Annu. Rev. Biochem.*, vol. 52, p. 825-869, 1983, doi: 10.1146/annurev.bi.52.070183.004141.
- [85] J. R. Hoover *et al.*, « Semisynthetic cephalosporins. Synthesis and structure-activity relationships of 7-mandelamido-3-cephem-4-carboxylic acids », *J. Med. Chem.*, vol. 17, n° 1, p. 34-41, janv. 1974, doi: 10.1021/jm00247a008.
- [86] B. M. Tune, C. Y. Hsu, et D. Fravert, « Cephalosporin and carbacephem nephrotoxicity. Roles of tubular cell uptake and acylating potential », *Biochem. Pharmacol.*, vol. 51, n° 4, p. 557-561, févr. 1996, doi: 10.1016/0006-2952(95)02237-6.
- [87] B. George, D. You, M. S. Joy, et L. M. Aleksunes, « XENOBIOTIC TRANSPORTERS AND KIDNEY INJURY », *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 116, p. 73-91, juill. 2017, doi: 10.1016/j.addr.2017.01.005.
- [88] B. M. Tune, « Nephrotoxicity of beta-lactam antibiotics: mechanisms and strategies for prevention », *Pediatr. Nephrol.*, vol. 11, n° 6, p. 768-772, déc. 1997, doi: 10.1007/s004670050386.

- [89] B. M. Tune et C.-Y. Hsu, « Mechanisms of beta-lactam antibiotic nephrotoxicity », *Toxicol. Lett.*, vol. 53, n° 1-2, p. 81-86, sept. 1990, doi: 10.1016/0378-4274(90)90098-7.
- [90] K. Kiyomiya, N. Matsushita, M. Kurebe, H. Nakagawa, et S. Matsuo, « Mitochondrial cytochrome c oxidase as a target site for cephalosporin antibiotics in renal epithelial cells (LLC-PK1) and renal cortex », *Life Sci.*, vol. 72, n° 1, p. 49-57, nov. 2002, doi: 10.1016/S0024-3205(02)02181-1.
- [91] B. M. Tune, D. Fravert, et H. Chieh-Yin, « Oxidative and mitochondrial toxic effects of cephalosporin antibiotics in the kidney », *Biochem. Pharmacol.*, vol. 38, n° 5, p. 795-802, mars 1989, doi: 10.1016/0006-2952(89)90233-5.
- [92] R. S. Goldstein, P. F. Smith, J. B. Tarloff, L. Contardi, G. F. Rush, et J. B. Hook, « Biochemical mechanisms of cephaloridine nephrotoxicity », *Life Sci.*, vol. 42, n° 19, p. 1809-1816, janv. 1988, doi: 10.1016/0024-3205(88)90018-5.
- [93] A.-S. Garnier *et al.*, « High Incidence of Amoxicillin-Induced Crystal Nephropathy in Patients Receiving High Dose of Intravenous Amoxicillin », *J. Clin. Med.*, vol. 9, n° 7, juin 2020, doi: 10.3390/jcm9072022.
- [94] D. Vodovar *et al.*, « Dramatic Increase of Amoxicillin-Induced Crystal Nephropathy Found in a Cohort Study of French Pharmacovigilance Centers », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 62, n° 3, févr. 2018, doi: 10.1128/AAC.01630-17.
- [95] « Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - ANSM ». https://ansm.sante.fr/content/download/140837/1864579/version/1/file/Rapport_Enquete-CTPV-12-09-2017_Cristallurie-Amoxicilline-Sodique.pdf (consulté le mai 29, 2021).
- [96] G. Azarkar, M. M. Birjand, A. Ehsanbakhsh, B. Bijari, M. R. Abedini, et M. Ziaee, « Ceftriaxone-associated nephrolithiasis and gallstone in adults », *Drug Healthc. Patient Saf.*, vol. 10, p. 103-108, déc. 2018, doi: 10.2147/DHPS.S183892.
- [97] S. Chutipongtanate et V. Thongboonkerd, « Ceftriaxone crystallization and its potential role in kidney stone formation », *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 406, n° 3, p. 396-402, mars 2011, doi: 10.1016/j.bbrc.2011.02.053.
- [98] M. Mohkam *et al.*, « Ceftriaxone associated nephrolithiasis: a prospective study in 284 children », *Pediatr. Nephrol. Berl. Ger.*, vol. 22, n° 5, p. 690-694, mai 2007, doi: 10.1007/s00467-006-0401-2.
- [99] Z. Avci *et al.*, « Nephrolithiasis associated with ceftriaxone therapy: a prospective study in 51 children », *Arch. Dis. Child.*, vol. 89, n° 11, p. 1069-1072, nov. 2004, doi: 10.1136/adc.2003.044156.
- [100] A. Fesharakinia, A.-R. Ehsanbakhsh, et N. Ghorashadizadeh, « Ceftriaxone–Associated Nephrolithiasis in Children », *Iran. J. Pediatr.*, vol. 23, n° 6, p. 643-647, déc. 2013.
- [101] X. Huo *et al.*, « Cilastatin protects against imipenem-induced nephrotoxicity via inhibition of renal organic anion transporters (OATs) », *Acta Pharm. Sin. B*, vol. 9, n° 5, p. 986-996, sept. 2019, doi: 10.1016/j.apsb.2019.02.005.
- [102] A. Tahri, A. Lahyani, R. Kallel, F. Ayadi, T. Boudawara, et Z. Sahnoun, « Exposure to imipenem/cilastatin causes nephrotoxicity and even urolithiasis in Wistar rats », *Toxicology*, vol. 404-405, p. 59-67, juill. 2018, doi: 10.1016/j.tox.2018.05.011.
- [103] A. Sinha Ray, A. Haikal, K. A. Hammoud, et A. S. L. Yu, « Vancomycin and the Risk of AKI: A Systematic Review and Meta-Analysis », *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN*, vol. 11, n° 12, p. 2132-2140, déc. 2016, doi: 10.2215/CJN.05920616.
- [104] Y. Luque et L. Mesnard, « Néphrotoxicité de la vancomycine : fréquence et mécanismes », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 14, p. S133-S138, avr. 2018, doi: 10.1016/j.nephro.2018.02.009.
- [105] E. Filippone, W. Kraft, et J. Farber, « The Nephrotoxicity of Vancomycin », *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 102, n° 3, p. 459-469, sept. 2017, doi: 10.1002/cpt.726.

- [106] O. Bamgbola, « Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update », *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.*, vol. 7, n° 3, p. 136-147, juin 2016, doi: 10.1177/2042018816638223.
- [107] A. Horey, K. A. Mergenhagen, et A. Mattappallil, « The Relationship of nephrotoxicity to vancomycin trough serum concentrations in a veteran's population: a retrospective analysis », *Ann. Pharmacother.*, vol. 46, n° 11, p. 1477-1483, nov. 2012, doi: 10.1345/aph.1R158.
- [108] T. Stidham, P. D. Reiter, D. M. Ford, G. M. Lum, et J. Albietz, « Successful utilization of high-flux hemodialysis for treatment of vancomycin toxicity in a child », *Case Rep. Pediatr.*, vol. 2011, p. 678724, 2011, doi: 10.1155/2011/678724.
- [109] T. P. Lodise, B. Lomaestro, J. Graves, et G. L. Drusano, « Larger Vancomycin Doses (at Least Four Grams per Day) Are Associated with an Increased Incidence of Nephrotoxicity », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 52, n° 4, p. 1330-1336, avr. 2008, doi: 10.1128/AAC.01602-07.
- [110] T. P. Hanrahan *et al.*, « Factors associated with vancomycin nephrotoxicity in the critically ill », *Anaesth. Intensive Care*, vol. 43, n° 5, p. 594-599, sept. 2015, doi: 10.1177/0310057X1504300507.
- [111] E. L. Cano *et al.*, « Incidence of nephrotoxicity and association with vancomycin use in intensive care unit patients with pneumonia: retrospective analysis of the IMPACT-HAP Database », *Clin. Ther.*, vol. 34, n° 1, p. 149-157, janv. 2012, doi: 10.1016/j.clinthera.2011.12.013.
- [112] L. K. Hidayat, D. I. Hsu, R. Quist, K. A. Shriner, et A. Wong-Beringer, « High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity », *Arch. Intern. Med.*, vol. 166, n° 19, p. 2138-2144, oct. 2006, doi: 10.1001/archinte.166.19.2138.
- [113] R. Álvarez, L. E. López Cortés, J. Molina, J. M. Cisneros, et J. Pachón, « Optimizing the Clinical Use of Vancomycin », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 60, n° 5, p. 2601-2609, avr. 2016, doi: 10.1128/AAC.03147-14.
- [114] T. P. Hanrahan *et al.*, « Vancomycin-associated nephrotoxicity in the critically ill: a retrospective multivariate regression analysis* », *Crit. Care Med.*, vol. 42, n° 12, p. 2527-2536, déc. 2014, doi: 10.1097/CCM.0000000000000514.
- [115] F. Pea et P. Viale, « Should the Currently Recommended Twice-Daily Dosing Still be Considered the Most Appropriate Regimen for Treating MRSA Ventilator-Associated Pneumonia with Vancomycin? », *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 47, n° 3, p. 147-152, mars 2008, doi: 10.2165/00003088-200847030-00001.
- [116] J. S. Wold et S. A. Turnipseed, « Toxicology of vancomycin in laboratory animals », *Rev. Infect. Dis.*, vol. 3 suppl, p. S224-229, déc. 1981.
- [117] B. F. Farber et R. C. Moellering, « Retrospective study of the toxicity of preparations of vancomycin from 1974 to 1981 », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 23, n° 1, p. 138-141, janv. 1983, doi: 10.1128/aac.23.1.138.
- [118] M. J. Rybak, L. M. Albrecht, S. C. Boike, et P. H. Chandrasekar, « Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 25, n° 4, p. 679-687, avr. 1990, doi: 10.1093/jac/25.4.679.
- [119] D. M. Gomes *et al.*, « Comparison of acute kidney injury during treatment with vancomycin in combination with piperacillin-tazobactam or cefepime », *Pharmacotherapy*, vol. 34, n° 7, p. 662-669, juill. 2014, doi: 10.1002/phar.1428.
- [120] J.-U. S. Jensen *et al.*, « Kidney failure related to broad-spectrum antibiotics in critically ill patients: secondary end point results from a 1200 patient randomised trial », *BMJ Open*, vol. 2, n° 2, p. e000635, 2012, doi: 10.1136/bmjopen-2011-000635.

- [121] C. E. Coddington, L. Ramseyer, M. Allon, J. Pitha, et M. Rodriguez, « Tubulointerstitial nephritis due to vancomycin », *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.*, vol. 14, n° 6, p. 512-515, déc. 1989, doi: 10.1016/s0272-6386(89)80152-0.
- [122] S. Michail *et al.*, « Henoch-Schoenlein purpura and acute interstitial nephritis after intravenous vancomycin administration in a patient with a staphylococcal infection », *Scand. J. Rheumatol.*, vol. 27, n° 3, p. 233-235, 1998, doi: 10.1080/030097498440886.
- [123] A. O. Wai, A. M. Lo, A. Abdo, et F. Marra, « Vancomycin-induced acute interstitial nephritis », *Ann. Pharmacother.*, vol. 32, n° 11, p. 1160-1164, nov. 1998, doi: 10.1345/aph.17448.
- [124] S. I. Hsu, « Biopsy-proven acute tubulointerstitial nephritis and toxic epidermal necrolysis associated with vancomycin », *Pharmacotherapy*, vol. 21, n° 10, p. 1233-1239, oct. 2001, doi: 10.1592/phco.21.15.1233.33901.
- [125] H. Sokol, C. Vigneau, E. Maury, B. Guidet, et G. Offenstadt, « Biopsy-proven anuric acute tubular necrosis associated with vancomycin and one dose of aminoglycoside », *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.*, vol. 19, n° 7, p. 1921-1922, juill. 2004, doi: 10.1093/ndt/gfh170.
- [126] B. A. Wicklow, M. R. Ogborn, I. W. Gibson, et T. D. Blydt-Hansen, « Biopsy-proven acute tubular necrosis in a child attributed to vancomycin intoxication », *Pediatr. Nephrol. Berl. Ger.*, vol. 21, n° 8, p. 1194-1196, août 2006, doi: 10.1007/s00467-006-0152-0.
- [127] C.-Y. Wu, J.-S. Wang, Y.-H. Chiou, C.-Y. Chen, et Y.-T. Su, « Biopsy proven acute tubular necrosis associated with vancomycin in a child: case report and literature review », *Ren. Fail.*, vol. 29, n° 8, p. 1059-1061, 2007, doi: 10.1080/08860220701643773.
- [128] S. Hong *et al.*, « Vancomycin-induced acute granulomatous interstitial nephritis: therapeutic options », *Am. J. Med. Sci.*, vol. 334, n° 4, p. 296-300, oct. 2007, doi: 10.1097/MAJ.0b013e3180a6ec1e.
- [129] M. N. Salazar, M. Matthews, A. Posadas, M. Ehsan, et C. Graeber, « Biopsy proven interstitial nephritis following treatment with vancomycin: a case report », *Conn. Med.*, vol. 74, n° 3, p. 139-141, mars 2010.
- [130] F. Shah-Khan, M. H. Scheetz, et C. Ghossein, « Biopsy-Proven Acute Tubular Necrosis due to Vancomycin Toxicity », *Int. J. Nephrol.*, vol. 2011, juin 2011, doi: 10.4061/2011/436856.
- [131] N. L. Htike, J. Santoro, B. Gilbert, I. B. Elfenbein, et G. Teehan, « Biopsy-proven vancomycin-associated interstitial nephritis and acute tubular necrosis », *Clin. Exp. Nephrol.*, vol. 16, n° 2, p. 320-324, avr. 2012, doi: 10.1007/s10157-011-0559-1.
- [132] M. S. Gelfand, K. O. Cleveland, et S. A. Mazumder, « Vancomycin-induced interstitial nephritis superimposed on coexisting renal disease: the importance of renal biopsy », *Am. J. Med. Sci.*, vol. 347, n° 4, p. 338-340, avr. 2014, doi: 10.1097/MAJ.0000000000000240.
- [133] K. M. Kim *et al.*, « Acute tubular necrosis as a part of vancomycin induced drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome with coincident postinfectious glomerulonephritis », *Korean J. Pediatr.*, vol. 59, n° 3, p. 145-148, mars 2016, doi: 10.3345/kjp.2016.59.3.145.
- [134] M. Katikaneni, L. Lwin, H. Villanueva, et J. Yoo, « Acute Kidney Injury Associated With Vancomycin When Laxity Leads to Injury and Findings on Kidney Biopsy », *Am. J. Ther.*, vol. 23, n° 4, p. e1064-1067, août 2016, doi: 10.1097/MJT.0000000000000287.
- [135] C. S. Pingili et E. E. Okon, « Vancomycin-Induced Leukocytoclastic Vasculitis and Acute Renal Failure Due to Tubulointerstitial Nephritis », *Am. J. Case Rep.*, vol. 18, p. 1024-1027, sept. 2017, doi: 10.12659/ajcr.905214.
- [136] A. Sawada *et al.*, « Biopsy-proven vancomycin-induced acute kidney injury: a case report and literature review », *BMC Nephrol.*, vol. 19, n° 1, p. 72, 27 2018, doi: 10.1186/s12882-018-0845-1.

- [137] Y. Arimura, T. Yano, M. Hirano, Y. Sakamoto, N. Egashira, et R. Oishi, « Mitochondrial superoxide production contributes to vancomycin-induced renal tubular cell apoptosis », *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 52, n° 9, p. 1865-1873, mai 2012, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.02.038.
- [138] Y. Nishino *et al.*, « Targeting superoxide dismutase to renal proximal tubule cells attenuates vancomycin-induced nephrotoxicity in rats », *Free Radic. Res.*, vol. 37, n° 4, p. 373-379, avr. 2003, doi: 10.1080/1071576031000061002.
- [139] F. Oktem *et al.*, « In vivo evidences suggesting the role of oxidative stress in pathogenesis of vancomycin-induced nephrotoxicity: protection by erdosteine », *Toxicology*, vol. 215, n° 3, p. 227-233, nov. 2005, doi: 10.1016/j.tox.2005.07.009.
- [140] Y. Sakamoto *et al.*, « Vancomycin induces reactive oxygen species-dependent apoptosis via mitochondrial cardiolipin peroxidation in renal tubular epithelial cells », *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 800, p. 48-56, avr. 2017, doi: 10.1016/j.ejphar.2017.02.025.
- [141] N. Tantranont, C. Obi, Y. Luque, et L. D. Truong, « Vancomycin nephrotoxicity: Vancomycin tubular casts with characteristic electron microscopic findings », *Clin. Nephrol. Case Stud.*, vol. 7, p. 66-72, déc. 2019, doi: 10.5414/CNCS109817.
- [142] S. J. McWilliam, D. J. Antoine, R. L. Smyth, et M. Pirmohamed, « Aminoglycoside-induced nephrotoxicity in children », *Pediatr. Nephrol. Berl. Ger.*, vol. 32, n° 11, p. 2015-2025, 2017, doi: 10.1007/s00467-016-3533-z.
- [143] M.-P. Mingeot-Leclercq et P. M. Tulkens, « Aminoglycosides: Nephrotoxicity », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 43, n° 5, p. 1003-1012, mai 1999.
- [144] G. B. Appel, « Aminoglycoside nephrotoxicity », *Am. J. Med.*, vol. 88, n° 3C, p. 16S-20S; discussion 38S-42S, mars 1990, doi: 10.1016/0002-9343(90)90082-o.
- [145] A. M. Baciewicz, D. R. Sokos, et R. I. Cowan, « Aminoglycoside-Associated Nephrotoxicity in the Elderly », *Ann. Pharmacother.*, vol. 37, n° 2, p. 182-186, févr. 2003, doi: 10.1177/106002800303700203.
- [146] D. Raveh, M. Kopyt, Y. Hite, B. Rudensky, M. Sonnenblick, et A. M. Yinnon, « Risk factors for nephrotoxicity in elderly patients receiving once-daily aminoglycosides », *QJM Mon. J. Assoc. Physicians*, vol. 95, n° 5, p. 291-297, mai 2002, doi: 10.1093/qjmed/95.5.291.
- [147] C. R. Smith *et al.*, « Double-blind comparison of the nephrotoxicity and auditory toxicity of gentamicin and tobramycin », *N. Engl. J. Med.*, vol. 302, n° 20, p. 1106-1109, mai 1980, doi: 10.1056/NEJM198005153022002.
- [148] B. J. Jr, B. La, F. Pa, J. Pl, F. Kr, et N. An, « Incidence of and significant risk factors for aminoglycoside-associated nephrotoxicity in patients dosed by using individualized pharmacokinetic monitoring. », *J. Infect. Dis.*, vol. 167, n° 1, p. 173-179, janv. 1993, doi: 10.1093/infdis/167.1.173.
- [149] D. P. Nicolau, C. D. Freeman, P. P. Belliveau, C. H. Nightingale, J. W. Ross, et R. Quintiliani, « Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 39, n° 3, p. 650-655, mars 1995, doi: 10.1128/aac.39.3.650.
- [150] J. F. P. Oliveira, C. A. Silva, C. D. Barbieri, G. M. Oliveira, D. M. T. Zanetta, et E. A. Burdmann, « Prevalence and Risk Factors for Aminoglycoside Nephrotoxicity in Intensive Care Units », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 53, n° 7, p. 2887-2891, juill. 2009, doi: 10.1128/AAC.01430-08.
- [151] R. A. Zager, « Gentamicin nephrotoxicity in the setting of acute renal hypoperfusion », *Am. J. Physiol.*, vol. 254, n° 4 Pt 2, p. F574-581, avr. 1988, doi: 10.1152/ajprenal.1988.254.4.F574.
- [152] B. A. Molitoris, C. Meyer, R. Dahl, et A. Geerdes, « Mechanism of ischemia-enhanced aminoglycoside binding and uptake by proximal tubule cells », *Am. J. Physiol.*, vol. 264, n° 5 Pt 2, p. F907-916, mai 1993, doi: 10.1152/ajprenal.1993.264.5.F907.

- [153] M. P. Mingeot-Leclercq et P. M. Tulkens, « Aminoglycosides: nephrotoxicity », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 43, n° 5, p. 1003-1012, mai 1999, doi: 10.1128/AAC.43.5.1003.
- [154] J. E. Davies, « The pharmacological basis of therapeutics », *Occup. Environ. Med.*, vol. 64, n° 8, p. e2, août 2007, doi: 10.1136/oem.2007.033902.
- [155] B. S. Decker et B. A. Molitoris, « Aminoglycoside-Induced Nephrotoxicity », in *Comprehensive Toxicology*, Elsevier, 2018, p. 256-273. doi: 10.1016/B978-0-12-801238-3.95646-0.
- [156] E. I. Christensen et H. Birn, « Megalin and cubilin: multifunctional endocytic receptors », *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, vol. 3, n° 4, p. 256-266, avr. 2002, doi: 10.1038/nrm778.
- [157] X. Y. Zhai *et al.*, « Cubilin- and megalin-mediated uptake of albumin in cultured proximal tubule cells of opossum kidney », *Kidney Int.*, vol. 58, n° 4, p. 1523-1533, oct. 2000, doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00314.x.
- [158] D. P. Sundin, R. Sandoval, et B. A. Molitoris, « Gentamicin inhibits renal protein and phospholipid metabolism in rats: implications involving intracellular trafficking », *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, vol. 12, n° 1, p. 114-123, janv. 2001.
- [159] R. M. Sandoval et B. A. Molitoris, « Gentamicin traffics retrograde through the secretory pathway and is released in the cytosol via the endoplasmic reticulum », *Am. J. Physiol.-Ren. Physiol.*, vol. 286, n° 4, p. F617-F624, avr. 2004, doi: 10.1152/ajprenal.00130.2003.
- [160] J. M. Lopez-Novoa, Y. Quiros, L. Vicente, A. I. Morales, et F. J. Lopez-Hernandez, « New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view », *Kidney Int.*, vol. 79, n° 1, p. 33-45, janv. 2011, doi: 10.1038/ki.2010.337.
- [161] D. C. Houghton, M. Hartnett, M. Campbell-Boswell, G. Porter, et W. Bennett, « A light and electron microscopic analysis of gentamicin nephrotoxicity in rats. », *Am. J. Pathol.*, vol. 82, n° 3, p. 589-612, mars 1976.
- [162] A. I. Morales *et al.*, « Metformin prevents experimental gentamicin-induced nephropathy by a mitochondria-dependent pathway », *Kidney Int.*, vol. 77, n° 10, p. 861-869, mai 2010, doi: 10.1038/ki.2010.11.
- [163] T. Horibe *et al.*, « Gentamicin binds to the lectin site of calreticulin and inhibits its chaperone activity », *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 323, n° 1, p. 281-287, oct. 2004, doi: 10.1016/j.bbrc.2004.08.099.
- [164] X.-M. Yin, « Bid, a BH3-only multi-functional molecule, is at the cross road of life and death », *Gene*, vol. 369, p. 7-19, mars 2006, doi: 10.1016/j.gene.2005.10.038.
- [165] P. Golstein et G. Kroemer, « Cell death by necrosis: towards a molecular definition », *Trends Biochem. Sci.*, vol. 32, n° 1, p. 37-43, janv. 2007, doi: 10.1016/j.tibs.2006.11.001.
- [166] M. Peyrou et A. E. Cribb, « Effect of endoplasmic reticulum stress preconditioning on cytotoxicity of clinically relevant nephrotoxins in renal cell lines », *Toxicol. Vitro Int. J. Publ. Assoc. BIBRA*, vol. 21, n° 5, p. 878-886, août 2007, doi: 10.1016/j.tiv.2007.03.001.
- [167] B. H. Ali, « Agents ameliorating or augmenting experimental gentamicin nephrotoxicity: some recent research », *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.*, vol. 41, n° 11, p. 1447-1452, nov. 2003, doi: 10.1016/s0278-6915(03)00186-8.
- [168] J. L. Koyner, R. Sher Ali, et P. T. Murray, « Antioxidants. Do they have a place in the prevention or therapy of acute kidney injury? », *Nephron Exp. Nephrol.*, vol. 109, n° 4, p. e109-117, 2008, doi: 10.1159/000142935.
- [169] J. W. Park *et al.*, « Renoprotective effects of paricalcitol on gentamicin-induced kidney injury in rats », *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, vol. 298, n° 2, p. F301-313, févr. 2010, doi: 10.1152/ajprenal.00471.2009.
- [170] Y.-M. Sue, C.-F. Cheng, C.-C. Chang, Y. Chou, C.-H. Chen, et S.-H. Juan, « Antioxidation and anti-inflammation by haem oxygenase-1 contribute to protection by tetramethylpyrazine against gentamicin-induced apoptosis in murine renal tubular cells », *Nephrol. Dial.*

- Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.*, vol. 24, n° 3, p. 769-777, mars 2009, doi: 10.1093/ndt/gfn545.
- [171] V. Cachofeiro, M. Goicochea, S. G. de Vinuesa, P. Oubiña, V. Lahera, et J. Luño, « Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease », *Kidney Int. Suppl.*, n° 111, p. S4-9, déc. 2008, doi: 10.1038/ki.2008.516.
- [172] P. Randjelovic, S. Veljkovic, N. Stojiljkovic, D. Sokolovic, et I. Ilic, « Gentamicin nephrotoxicity in animals: Current knowledge and future perspectives », *EXCLI J.*, vol. 16, p. 388-399, mars 2017, doi: 10.17179/excli2017-165.
- [173] C. Martínez-Salgado, F. J. López-Hernández, et J. M. López-Novoa, « Glomerular nephrotoxicity of aminoglycosides », *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, vol. 223, n° 1, p. 86-98, août 2007, doi: 10.1016/j.taap.2007.05.004.
- [174] N. Stojiljkovic, D. Mihailovic, S. Veljkovic, M. Stoilkovic, et I. Jovanovic, « Glomerular basement membrane alterations induced by gentamicin administration in rats », *Exp. Toxicol. Pathol. Off. J. Ges. Toxikol. Pathol.*, vol. 60, n° 1, p. 69-75, juin 2008, doi: 10.1016/j.etp.2008.02.007.
- [175] M. L. de-Barros-e-Silva, W. A. Varanda, J. J. Lachat, C. G. Alves-da-Silva, et T. M. Coimbra, « Glomerular permeability to macromolecules in gentamicin-treated rats », *Braz. J. Med. Biol. Res. Rev. Bras. Pesqui. Medicas E Biol.*, vol. 25, n° 4, p. 409-417, 1992.
- [176] N. Papanikolaou *et al.*, « Does gentamicin induce acute renal failure by increasing renal TXA2 synthesis in rats? », *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, vol. 45, n° 2, p. 131-136, févr. 1992, doi: 10.1016/0952-3278(92)90229-C.
- [177] M. A. Seçilmiş *et al.*, « Protective Effect of L-Arginine Intake on the Impaired Renal Vascular Responses in the Gentamicin-Treated Rats », *Nephron Physiol.*, vol. 100, n° 2, p. p13-p20, 2005, doi: 10.1159/000084657.
- [178] S.-E. Cheah, J. Wang, V. T. T. Nguyen, J. D. Turnidge, J. Li, et R. L. Nation, « New pharmacokinetic/pharmacodynamic studies of systemically administered colistin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in mouse thigh and lung infection models: smaller response in lung infection », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 70, n° 12, p. 3291-3297, déc. 2015, doi: 10.1093/jac/dkv267.
- [179] R. L. Nation *et al.*, « Updated US and European Dose Recommendations for Intravenous Colistin: How Do They Perform? », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 62, n° 5, p. 552-558, mars 2016, doi: 10.1093/cid/civ964.
- [180] T. Velkov, P. E. Thompson, R. L. Nation, et J. Li, « Structure--activity relationships of polymyxin antibiotics », *J. Med. Chem.*, vol. 53, n° 5, p. 1898-1916, mars 2010, doi: 10.1021/jm900999h.
- [181] S. Baron, L. Hadjadj, J.-M. Rolain, et A. O. Olaitan, « Molecular mechanisms of polymyxin resistance: knowns and unknowns », *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 48, n° 6, p. 583-591, déc. 2016, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.06.023.
- [182] R. L. Nation *et al.*, « Framework for optimisation of the clinical use of colistin and polymyxin B: the Prato polymyxin consensus », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 15, n° 2, p. 225-234, févr. 2015, doi: 10.1016/S1473-3099(14)70850-3.
- [183] R. L. Nation, T. Velkov, et J. Li, « Colistin and polymyxin B: peas in a pod, or chalk and cheese? », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 59, n° 1, p. 88-94, juill. 2014, doi: 10.1093/cid/ciu213.
- [184] K. Phe *et al.*, « In vitro assessment and multicenter cohort study of comparative nephrotoxicity rates associated with colistimethate versus polymyxin B therapy », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 58, n° 5, p. 2740-2746, mai 2014, doi: 10.1128/AAC.02476-13.

- [185] M. S. Oliveira, G. V. B. Prado, S. F. Costa, R. S. Grinbaum, et A. S. Levin, « Polymyxin B and colistimethate are comparable as to efficacy and renal toxicity », *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 65, n° 4, p. 431-434, déc. 2009, doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2009.07.018.
- [186] D. S. Akajagbor, S. L. Wilson, K. D. Shere-Wolfe, P. Dakum, M. E. Charurat, et B. L. Gilliam, « Higher incidence of acute kidney injury with intravenous colistimethate sodium compared with polymyxin B in critically ill patients at a tertiary care medical center », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 57, n° 9, p. 1300-1303, nov. 2013, doi: 10.1093/cid/cit453.
- [187] M. H. Rigatto *et al.*, « Multicenter Prospective Cohort Study of Renal Failure in Patients Treated with Colistin versus Polymyxin B », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 60, n° 4, p. 2443-2449, avr. 2016, doi: 10.1128/AAC.02634-15.
- [188] F. F. Tuon, M. H. Rigatto, C. K. Lopes, L. K. Kamei, J. L. Rocha, et A. P. Zavascki, « Risk factors for acute kidney injury in patients treated with polymyxin B or colistin methanesulfonate sodium », *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 43, n° 4, p. 349-352, avr. 2014, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2013.12.002.
- [189] K. Z. Vardakas et M. E. Falagas, « Colistin versus polymyxin B for the treatment of patients with multidrug-resistant Gram-negative infections: a systematic review and meta-analysis », *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 49, n° 2, p. 233-238, févr. 2017, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.07.023.
- [190] A. P. Zavascki et R. L. Nation, « Nephrotoxicity of Polymyxins: Is There Any Difference between Colistimethate and Polymyxin B? », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 61, n° 3, févr. 2017, doi: 10.1128/AAC.02319-16.
- [191] A. M. Sandri *et al.*, « Population pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients: implications for selection of dosage regimens », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 57, n° 4, p. 524-531, août 2013, doi: 10.1093/cid/cit334.
- [192] X. Lu *et al.*, « Human oligopeptide transporter 2 (PEPT2) mediates cellular uptake of polymyxins », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 71, n° 2, p. 403-412, févr. 2016, doi: 10.1093/jac/dkv340.
- [193] P. D. Hoeprich, « The polymyxins », *Med. Clin. North Am.*, vol. 54, n° 5, p. 1257-1265, sept. 1970.
- [194] T. Suzuki, H. Yamaguchi, J. Ogura, M. Kobayashi, T. Yamada, et K. Iseki, « Megalin contributes to kidney accumulation and nephrotoxicity of colistin », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 57, n° 12, p. 6319-6324, déc. 2013, doi: 10.1128/AAC.00254-13.
- [195] M. A. K. Azad *et al.*, « Polymyxin B Induces Apoptosis in Kidney Proximal Tubular Cells », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 57, n° 9, p. 4329-4335, sept. 2013, doi: 10.1128/AAC.02587-12.
- [196] C. Dai, J. Li, S. Tang, J. Li, et X. Xiao, « Colistin-induced nephrotoxicity in mice involves the mitochondrial, death receptor, and endoplasmic reticulum pathways », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 58, n° 7, p. 4075-4085, juill. 2014, doi: 10.1128/AAC.00070-14.
- [197] M. A. K. Azad, J. Akter, K. L. Rogers, R. L. Nation, T. Velkov, et J. Li, « Major Pathways of Polymyxin-Induced Apoptosis in Rat Kidney Proximal Tubular Cells », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 59, n° 4, p. 2136, avr. 2015, doi: 10.1128/AAC.04869-14.
- [198] S. G *et al.*, « Mitochondrial fusion: a mechanism of cisplatin-induced resistance in neuroblastoma cells? », *Neurotoxicology*, janv. 2013. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23103224/> (consulté le déc. 01, 2020).
- [199] T. C. Jorgenson, W. Zhong, et T. D. Oberley, « Redox imbalance and biochemical changes in cancer », *Cancer Res.*, vol. 73, n° 20, p. 6118-6123, oct. 2013, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1117.

- [200] M. de F. F. Vattimo, M. Watanabe, C. D. da Fonseca, L. B. de M. Neiva, E. A. Pessoa, et F. T. Borges, « Polymyxin B Nephrotoxicity: From Organ to Cell Damage », *PLoS ONE*, vol. 11, n° 8, août 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0161057.
- [201] D. M. Small et G. C. Gobe, « Cytochrome c: potential as a noninvasive biomarker of drug-induced acute kidney injury », *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, vol. 8, n° 6, p. 655-664, juin 2012, doi: 10.1517/17425255.2012.679657.
- [202] C. Dezoti Fonseca, M. Watanabe, et M. de F. F. Vattimo, « Role of Heme Oxygenase-1 in Polymyxin B-Induced Nephrotoxicity in Rats », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 56, n° 10, p. 5082-5087, oct. 2012, doi: 10.1128/AAC.00925-12.
- [203] M. É. Andrades, A. Morina, S. Spasić, et I. Spasojević, « Bench-to-bedside review: sepsis - from the redox point of view », *Crit. Care Lond. Engl.*, vol. 15, n° 5, p. 230, 2011, doi: 10.1186/cc10334.
- [204] H. Wang *et al.*, « Role of death receptor, mitochondrial and endoplasmic reticulum pathways in different stages of degenerative human lumbar disc », *Apoptosis Int. J. Program. Cell Death*, vol. 16, n° 10, p. 990-1003, oct. 2011, doi: 10.1007/s10495-011-0644-7.
- [205] T. Kaufmann, A. Strasser, et P. J. Jost, « Fas death receptor signalling: roles of Bid and XIAP », *Cell Death Differ.*, vol. 19, n° 1, p. 42-50, janv. 2012, doi: 10.1038/cdd.2011.121.
- [206] C. Dai, J. Li, et J. Li, « New insight in colistin induced neurotoxicity with the mitochondrial dysfunction in mice central nervous tissues », *Exp. Toxicol. Pathol. Off. J. Ges. Toxikol. Pathol.*, vol. 65, n° 6, p. 941-948, sept. 2013, doi: 10.1016/j.etp.2013.01.008.
- [207] S. W. G. Tait et D. R. Green, « Mitochondria and cell death: outer membrane permeabilization and beyond », *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, vol. 11, n° 9, p. 621-632, sept. 2010, doi: 10.1038/nrm2952.
- [208] C. Dai, D. Zhang, R. Gao, X. Zhang, J. Li, et J. Li, « In vitro toxicity of colistin on primary chick cortex neurons and its potential mechanism », *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, vol. 36, n° 2, p. 659-666, sept. 2013, doi: 10.1016/j.etap.2013.06.013.
- [209] M. Schröder et R. J. Kaufman, « ER stress and the unfolded protein response », *Mutat. Res.*, vol. 569, n° 1-2, p. 29-63, janv. 2005, doi: 10.1016/j.mrfmmm.2004.06.056.
- [210] A. H. Schonthal, « Targeting endoplasmic reticulum stress for cancer therapy », *Front. Biosci. Sch. Ed.*, vol. 4, p. 412-431, janv. 2012, doi: 10.2741/276.
- [211] H. Servais, A. Ortiz, O. Devuyt, S. Denamur, P. M. Tulkens, et M.-P. Mingeot-Leclercq, « Renal cell apoptosis induced by nephrotoxic drugs: cellular and molecular mechanisms and potential approaches to modulation », *Apoptosis Int. J. Program. Cell Death*, vol. 13, n° 1, p. 11-32, janv. 2008, doi: 10.1007/s10495-007-0151-z.
- [212] E. S. D. Ashley, R. Lewis, J. S. Lewis, C. Martin, et D. Andes, « Pharmacology of Systemic Antifungal Agents », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 43, n° Supplement_1, p. S28-S39, août 2006, doi: 10.1086/504492.
- [213] B. Deroure, B. Charpentier, F. Saliba, et A. Dürrbach, « Néphrotoxicité de l'amphotéricine B : mise au point », *J. Mycol. Médicale*, vol. 16, n° 2, p. 82-86, juin 2006, doi: 10.1016/j.mycmed.2006.05.001.
- [214] T. J. Walsh *et al.*, « Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group », *N. Engl. J. Med.*, vol. 340, n° 10, p. 764-771, mars 1999, doi: 10.1056/NEJM199903113401004.
- [215] J. R. Wingard *et al.*, « Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 29, n° 6, p. 1402-1407, déc. 1999, doi: 10.1086/313498.

- [216] S. Harbarth, S. L. Pestotnik, J. F. Lloyd, J. P. Burke, et M. H. Samore, « The epidemiology of nephrotoxicity associated with conventional amphotericin B therapy », *Am. J. Med.*, vol. 111, n° 7, p. 528-534, nov. 2001, doi: 10.1016/s0002-9343(01)00928-7.
- [217] E. Ulozas, « Amphotericin B-Induced Nephrotoxicity », in *Comprehensive Toxicology*, Elsevier, 2010, p. 347-357. doi: 10.1016/B978-0-08-046884-6.00818-6.
- [218] A. C. Mesa-Arango, L. Scorzoni, et O. Zaragoza, « It only takes one to do many jobs: Amphotericin B as antifungal and immunomodulatory drug », *Front. Microbiol.*, vol. 3, août 2012, doi: 10.3389/fmicb.2012.00286.
- [219] G. Capasso, H. Schuetz, B. Vickermann, et R. Kinne, « Amphotericin B and Amphotericin B methylester: Effect on brush border membrane permeability », *Kidney Int.*, vol. 30, n° 3, p. 311-317, sept. 1986, doi: 10.1038/ki.1986.186.
- [220] R. Sabra et R. A. Branch, « Effect of amphotericin B on intracellular calcium levels in cultured glomerular mesangial cells », *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 226, n° 1, p. 79-85, mai 1992, doi: 10.1016/0922-4106(92)90085-a.
- [221] H. T. Heidemann, M. Bolten, et G. Inselmann, « Effect of chronic theophylline administration on amphotericin B nephrotoxicity in rats », *Nephron*, vol. 59, n° 2, p. 294-298, 1991, doi: 10.1159/000186567.
- [222] B. P. Sawaya *et al.*, « Direct vasoconstriction as a possible cause for amphotericin B-induced nephrotoxicity in rats », *J. Clin. Invest.*, vol. 87, n° 6, p. 2097-2107, juin 1991, doi: 10.1172/JCI115240.
- [223] B. Peter et P. Briggs, « Amphotericin B Nephrotoxicity: The Adverse Consequences of Altered Membrane Properties », *J. Am. Soc. Nephrol.*, p. 11.
- [224] W. D. Hardie, J. Ebert, M. Frazer, K. Takahashi, et K. Badr, « The effect of thromboxane A2 receptor antagonism on amphotericin B-induced renal vasoconstriction in the rat », *Prostaglandins*, vol. 45, n° 1, p. 47-56, janv. 1993, doi: 10.1016/0090-6980(93)90089-p.
- [225] S. N. Heyman *et al.*, « In-vivo and in-vitro studies on the effect of amphotericin B on endothelin release », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 29, n° 1, p. 69-77, janv. 1992, doi: 10.1093/jac/29.1.69.
- [226] M. Brezis, S. Rosen, P. Silva, K. Spokes, et F. H. Epstein, « Polyene toxicity in renal medulla: injury mediated by transport activity », *Science*, vol. 224, n° 4644, p. 66-68, avr. 1984, doi: 10.1126/science.6322305.
- [227] R. A. Zager, C. R. Bredl, et B. A. Schimpf, « Direct amphotericin B-mediated tubular toxicity: assessments of selected cytoprotective agents », *Kidney Int.*, vol. 41, n° 6, p. 1588-1594, juin 1992, doi: 10.1038/ki.1992.229.
- [228] T. Yano *et al.*, « Amphotericin B-Induced Renal Tubular Cell Injury Is Mediated by Na⁺ Influx through Ion-Permeable Pores and Subsequent Activation of Mitogen-Activated Protein Kinases and Elevation of Intracellular Ca²⁺ Concentration », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 53, n° 4, p. 1420-1426, avr. 2009, doi: 10.1128/AAC.01137-08.
- [229] K. Bartlett *et al.*, « Effect of heat-treated amphotericin B on renal and fungal cytotoxicity », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 48, n° 1, p. 333-336, janv. 2004, doi: 10.1128/aac.48.1.333-336.2004.
- [230] A. López-Sánchez *et al.*, « Efficacy, Biodistribution, and Nephrotoxicity of Experimental Amphotericin B-Deoxycholate Formulations for Pulmonary Aspergillosis », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 62, n° 7, juin 2018, doi: 10.1128/AAC.00489-18.
- [231] A. C. Moreno-Rodríguez, S. Torrado-Durán, G. Molero, J. J. García-Rodríguez, et S. Torrado-Santiago, « Efficacy and toxicity evaluation of new amphotericin B micelle systems for brain fungal infections », *Int. J. Pharm.*, vol. 494, n° 1, p. 17-22, oct. 2015, doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.08.003.

- [232] K. V. Clemons, J. A. Schwartz, et D. A. Stevens, « Experimental central nervous system aspergillosis therapy: efficacy, drug levels and localization, immunohistopathology, and toxicity », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 56, n° 8, p. 4439-4449, août 2012, doi: 10.1128/AAC.06015-11.
- [233] G. P. Patel, C. W. Crank, et J. B. Leikin, « An Evaluation of Hepatotoxicity and Nephrotoxicity of Liposomal Amphotericin B (L-AMB) », *J. Med. Toxicol.*, vol. 7, n° 1, p. 12-15, mars 2011, doi: 10.1007/s13181-010-0120-8.
- [234] A. J. Ullmann *et al.*, « Prospective study of amphotericin B formulations in immunocompromised patients in 4 European countries », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 43, n° 4, p. e29-38, août 2006, doi: 10.1086/505969.
- [235] T. J. Walsh *et al.*, « Safety, Tolerance, and Pharmacokinetics of High-Dose Liposomal Amphotericin B (AmBisome) in Patients Infected with Aspergillus Species and Other Filamentous Fungi: Maximum Tolerated Dose Study », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 45, n° 12, p. 3487-3496, déc. 2001, doi: 10.1128/AAC.45.12.3487-3496.2001.
- [236] C. Faustino et L. Pinheiro, « Lipid Systems for the Delivery of Amphotericin B in Antifungal Therapy », *Pharmaceutics*, vol. 12, n° 1, janv. 2020, doi: 10.3390/pharmaceutics12010029.
- [237] N. R. Stone, T. Bicanic, R. Salim, et W. Hope, « Liposomal Amphotericin B (AmBisome®): A review of the pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical experience and future directions », *Drugs*, vol. 76, n° 4, p. 485-500, mars 2016, doi: 10.1007/s40265-016-0538-7.
- [238] J. Adler-Moore, « AmBisome targeting to fungal infections », *Bone Marrow Transplant.*, vol. 14 Suppl 5, p. S3-7, 1994.
- [239] W. R. Perkins *et al.*, « Amphotericin B-phospholipid interactions responsible for reduced mammalian cell toxicity », *Biochim. Biophys. Acta*, vol. 1107, n° 2, p. 271-282, juin 1992, doi: 10.1016/0005-2736(92)90414-h.
- [240] R. Fleischer et M. Johnson, « Acyclovir Nephrotoxicity: A Case Report Highlighting the Importance of Prevention, Detection, and Treatment of Acyclovir-Induced Nephropathy », *Case Rep. Med.*, vol. 2010, 2010, doi: 10.1155/2010/602783.
- [241] P. Eck, S. M. Silver, et E. C. Clark, « Acute renal failure and coma after a high dose of oral acyclovir », *N. Engl. J. Med.*, vol. 325, n° 16, p. 1178-1179, oct. 1991, doi: 10.1056/NEJM199110173251617.
- [242] Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G, « Antiviral drug-induced nephrotoxicity. », *Am J Kidney* 45, 817, 2005 804.
- [243] P. Gunness, K. Aleksa, J. Bend, et G. Koren, « Acyclovir-induced nephrotoxicity: the role of the acyclovir aldehyde metabolite », *Transl. Res.*, vol. 158, n° 5, p. 290-301, nov. 2011, doi: 10.1016/j.trsl.2011.07.002.
- [244] C. Yildiz, Y. Ozsurekci, S. Gucer, A. B. Cengiz, et R. Topaloglu, « Acute kidney injury due to acyclovir », *CEN Case Rep.*, vol. 2, n° 1, p. 38-40, mai 2013, doi: 10.1007/s13730-012-0035-0.
- [245] J. S. Chávez-Iñiguez *et al.*, « Oral acyclovir induced hypokalemia and acute tubular necrosis a case report », *BMC Nephrol.*, vol. 19, nov. 2018, doi: 10.1186/s12882-018-1121-0.
- [246] E. N. Obada, G. Level, P. Mathieu, X. Parent, B. Gilson, et P. Bindi, « Insuffisance rénale aiguë lors d'un traitement par aciclovir », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 6, n° 2, p. 125-127, avr. 2010, doi: 10.1016/j.nephro.2009.12.001.
- [247] Berns JS, Cohen RM, Stumacher RJ, et al., « Renal aspects of therapy for human immunodeficiency virus and associated opportunistic infections. », *J Am Soc Nephrol*, 1061-80 1991.
- [248] R. R. Razonable, « Antiviral drugs for viruses other than human immunodeficiency virus », *Mayo Clin. Proc.*, vol. 86, n° 10, p. 1009-1026, oct. 2011, doi: 10.4065/mcp.2011.0309.
- [249] G. Deray *et al.*, « Foscarnet Nephrotoxicity: Mechanism, Incidence and Prevention », *Am. J. Nephrol.*, vol. 9, n° 4, p. 316-321, 1989, doi: 10.1159/000167987.

- [250] M. A. Jacobson, J. J. O'Donnell, et J. Mills, « Foscarnet treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 33, n° 5, p. 736-741, mai 1989.
- [251] G. Nyberg, C. Svalander, I. Blohm, et H. Persson, « Tubulointerstitial nephritis caused by the antiviral agent foscarnet », p. 5.
- [252] H. Beaufils *et al.*, « Foscarnet and crystals in glomerular capillary lumens », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 336, n° 8717, p. 755, sept. 1990, doi: 10.1016/0140-6736(90)92253-e.
- [253] C. Deffert, « Phosphonoformate Crystalluria, A Warning Signal of Foscarnet-Induced Kidney Injury », *Kidney Int. Rep.*, p. 7, 2020.
- [254] N. George *et al.*, « Adefovir nephrotoxicity in a renal allograft recipient », *Indian J. Nephrol.*, vol. 25, n° 3, p. 180-183, 2015, doi: 10.4103/0971-4065.144423.
- [255] Servais A, Lechat P, Zahr N, Urien S, Aymard G, Jaudon MC, et al., « Effet de l'inhibition des transporteurs OAT1 et MRP2 sur la clairance de l'ade'fovir. », *Nephrol Ther*, p. 296—300, 2005.
- [256] Y.-Y. Qian *et al.*, « Low-dose adefovir dipivoxil-induced hypophosphatemia osteomalacia in five chronic hepatitis B virus-infected patients. Is low-dose adefovir dipivoxil-induced nephrotoxicity completely reversible? », *Drug Des. Devel. Ther.*, vol. 13, p. 1127-1133, 2019, doi: 10.2147/DDDT.S192632.
- [257] K. Song *et al.*, « Fanconi syndrome induced by adefovir dipivoxil: a case report and clinical review », *J. Int. Med. Res.*, vol. 48, n° 10, oct. 2020, doi: 10.1177/0300060520954713.
- [258] L.-J. Xu *et al.*, « Low-dose adefovir dipivoxil may induce Fanconi syndrome: clinical characteristics and long-term follow-up for Chinese patients », *Antivir. Ther.*, vol. 20, n° 6, p. 603-611, 2015, doi: 10.3851/IMP2954.
- [259] X. Qi *et al.*, « Impact of nucleos(t)ide analogue combination therapy on the estimated glomerular filtration rate in patients with chronic hepatitis B », *Medicine (Baltimore)*, vol. 94, n° 15, p. e646, avr. 2015, doi: 10.1097/MD.0000000000000646.
- [260] R. Heidari, « The footprints of mitochondrial impairment and cellular energy crisis in the pathogenesis of xenobiotics-induced nephrotoxicity, serum electrolytes imbalance, and Fanconi's syndrome: A comprehensive review », *Toxicology*, vol. 423, p. 1-31, 01 2019, doi: 10.1016/j.tox.2019.05.002.
- [261] I. Gianassi, M. Allinovi, L. Caroti, et L. C. Cirami, « Broad spectrum of interferon-related nephropathies-glomerulonephritis, systemic lupus erythematosus-like syndrome and thrombotic microangiopathy: A case report and review of literature », *World J. Nephrol.*, vol. 8, n° 7, p. 109-117, nov. 2019, doi: 10.5527/wjn.v8.i7.109.
- [262] E. Kurschel, U. Metz-Kurschel, N. Niederle, et E. Aulbert, « Investigations on the subclinical and clinical nephrotoxicity of interferon alpha-2B in patients with myeloproliferative syndromes », *Ren. Fail.*, vol. 13, n° 2-3, p. 87-93, 1991, doi: 10.3109/08860229109022152.
- [263] G. S. Markowitz, A. S. Bomback, et M. A. Perazella, « Drug-induced glomerular disease: direct cellular injury », *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN*, vol. 10, n° 7, p. 1291-1299, juill. 2015, doi: 10.2215/CJN.00860115.
- [264] A. Kundra et J. C. Wang, « Interferon induced thrombotic microangiopathy (TMA): Analysis and concise review », *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 112, p. 103-112, avr. 2017, doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.02.011.
- [265] F. Miranda-Guardiola *et al.*, « Acute renal failure associated with alpha-interferon therapy for chronic hepatitis B », *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.*, vol. 10, n° 8, p. 1441-1443, 1995.
- [266] E. Coroneos, G. Petrussevska, F. Varghese, et L. D. Truong, « Focal segmental glomerulosclerosis with acute renal failure associated with alpha-interferon therapy », *Am. J.*

- Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.*, vol. 28, n° 6, p. 888-892, déc. 1996, doi: 10.1016/s0272-6386(96)90389-3.
- [267] S. Ohta *et al.*, « Exacerbation of glomerulonephritis in subjects with chronic hepatitis C virus infection after interferon therapy », *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.*, vol. 33, n° 6, p. 1040-1048, juin 1999, doi: 10.1016/s0272-6386(99)70140-x.
- [268] Bellaïche G, Guettier C, Duboust A, Ley G, Slama JL., « Syndrome néphrotique avec insuffisance rénale aiguë par hyalinose segmentaire et focale chez un malade traité par interféron alpha pour une hépatite chronique virale C. », *Gastroenterol Clin Biol*, 2000.
- [269] S. Nishimura, H. Miura, H. Yamada, T. Shinoda, S. Kitamura, et Y. Miura, « Acute onset of nephrotic syndrome during interferon-alpha retreatment for chronic active hepatitis C », *J. Gastroenterol.*, vol. 37, n° 10, p. 854-858, 2002, doi: 10.1007/s005350200141.
- [270] M. E. Fisher, M. Rossini, E. Simmons, R. C. Harris, G. Moeckel, et R. Zent, « A woman with chronic hepatitis C infection and nephrotic syndrome who developed multiple renal lesions after interferon alfa therapy », *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.*, vol. 44, n° 3, p. 567-573, sept. 2004.
- [271] A. Gordon, S. Menahem, J. Mitchell, P. Jenkins, J. Dowling, et S. K. Roberts, « Combination pegylated interferon and ribavirin therapy precipitating acute renal failure and exacerbating IgA nephropathy », *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.*, vol. 19, n° 8, p. 2155, août 2004, doi: 10.1093/ndt/gfh336.
- [272] U. C. Brewster et M. A. Perazella, « Acute interstitial nephritis associated with atazanavir, a new protease inhibitor », *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.*, vol. 44, n° 5, p. e81-84, nov. 2004.
- [273] H. Izzedine, M. B. M'rad, A. Bardier, M. Daudon, et D. Salmon, « Atazanavir crystal nephropathy », *AIDS Lond. Engl.*, vol. 21, n° 17, p. 2357-2358, nov. 2007, doi: 10.1097/QAD.0b013e3282f17503.
- [274] N. Rockwood, S. Mandalia, M. Bower, B. Gazzard, et M. Nelson, « Ritonavir-boosted atazanavir exposure is associated with an increased rate of renal stones compared with efavirenz, ritonavir-boosted lopinavir and ritonavir-boosted darunavir », *AIDS Lond. Engl.*, vol. 25, n° 13, p. 1671-1673, août 2011, doi: 10.1097/QAD.0b013e32834a1cd6.
- [275] Y. Hamada *et al.*, « High incidence of renal stones among HIV-infected patients on ritonavir-boosted atazanavir than in those receiving other protease inhibitor-containing antiretroviral therapy », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 55, n° 9, p. 1262-1269, nov. 2012, doi: 10.1093/cid/cis621.
- [276] K. M. Chan-Tack, M. M. Truffa, K. A. Struble, et D. B. Birnkrant, « Atazanavir-associated nephrolithiasis: cases from the US Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System », *AIDS Lond. Engl.*, vol. 21, n° 9, p. 1215-1218, mai 2007, doi: 10.1097/QAD.0b013e32813aee35.
- [277] G. Kanzaki, N. Tsuboi, Y. Miyazaki, T. Yokoo, Y. Utsunomiya, et T. Hosoya, « Diffuse tubulointerstitial nephritis accompanied by renal crystal formation in an HIV-infected patient undergoing highly active antiretroviral therapy », *Intern. Med. Tokyo Jpn.*, vol. 51, n° 12, p. 1543-1548, 2012, doi: 10.2169/internalmedicine.51.7093.
- [278] S. Coelho, S. R. Aparício, R. Manso, et K. Soto, « Quiz page June 2012: kidney failure in an HIV-positive patient », *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.*, vol. 59, n° 6, p. A27-30, juin 2012, doi: 10.1053/j.ajkd.2012.03.005.
- [279] F. Collin *et al.*, « Indinavir trough concentration as a determinant of early nephrolithiasis in HIV-1-infected adults », *Ther. Drug Monit.*, vol. 29, n° 2, p. 164-170, avr. 2007, doi: 10.1097/ftd.0b013e318030839e.

- [280] P. Meraviglia *et al.*, « Risk factors for indinavir-related renal colic in HIV patients: predictive value of indinavir dose/body mass index », *AIDS Lond. Engl.*, vol. 16, n° 15, p. 2089-2093, oct. 2002, doi: 10.1097/00002030-200210180-00019.
- [281] J. H. Lin, I. W. Chen, K. J. Vastag, et D. Ostovic, « pH-dependent oral absorption of L-735,524, a potent HIV protease inhibitor, in rats and dogs », *Drug Metab. Dispos. Biol. Fate Chem.*, vol. 23, n° 7, p. 730-735, juill. 1995.
- [282] S. K. Balani *et al.*, « Metabolites of L-735,524, a potent HIV-1 protease inhibitor, in human urine », *Drug Metab. Dispos. Biol. Fate Chem.*, vol. 23, n° 2, p. 266-270, févr. 1995.
- [283] M. Witte, A. Tobon, J. Gruenenfelder, R. Goldfarb, et M. Coburn, « Anuria and acute renal failure resulting from indinavir sulfate induced nephrolithiasis », *J. Urol.*, vol. 159, n° 2, p. 498-499, févr. 1998, doi: 10.1016/s0022-5347(01)63960-0.
- [284] D. S. Wu et M. L. Stoller, « Indinavir urolithiasis », *Curr. Opin. Urol.*, vol. 10, n° 6, p. 557-561, nov. 2000, doi: 10.1097/00042307-200011000-00004.
- [285] M. Daudon, L. Estépa, J. P. Viard, D. Joly, et P. Jungers, « Urinary stones in HIV-1-positive patients treated with indinavir », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 349, n° 9061, p. 1294-1295, mai 1997, doi: 10.1016/s0140-6736(05)62506-8.
- [286] C. Loens, S. Amet, C. Isnard-Bagnis, G. Deray, et J. Tourret, « Néphrotoxicité des antirétroviraux autres que le ténofovir », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 14, n° 1, p. 55-66, févr. 2018, doi: 10.1016/j.nephro.2017.12.001.
- [287] B. F. Schwartz, N. Schenkman, N. A. Armenakas, et M. L. Stoller, « Imaging characteristics of indinavir calculi », *J. Urol.*, vol. 161, n° 4, p. 1085-1087, avr. 1999.
- [288] M. E. Polhemus et N. E. Aronson, « Persistent nephrolithiasis after discontinuation of indinavir therapy », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 27, n° 6, p. 1536-1537, déc. 1998, doi: 10.1086/517740.
- [289] A. Servais, M. Daudon, et B. Knebelman, « Lithiases médicamenteuses », *Ann. Urol.*, vol. 40, n° 2, p. 57-68, avr. 2006, doi: 10.1016/j.anuro.2006.01.002.
- [290] R. F. Gagnon, S. N. Tecimer, A. K. Watters, et C. M. Tsoukas, « Prospective study of urinalysis abnormalities in HIV-positive individuals treated with indinavir », *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.*, vol. 36, n° 3, p. 507-515, sept. 2000, doi: 10.1053/ajkd.2000.9791.
- [291] J. P. Dieleman *et al.*, « Persistent leukocyturia and loss of renal function in a prospectively monitored cohort of HIV-infected patients treated with indinavir », *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 1999*, vol. 32, n° 2, p. 135-142, févr. 2003, doi: 10.1097/00126334-200302010-00004.
- [292] K. T. Tashima, J. D. Horowitz, et S. Rosen, « Indinavir nephropathy », *N. Engl. J. Med.*, vol. 336, n° 2, p. 138-140, janv. 1997, doi: 10.1056/NEJM199701093360215.
- [293] M. Sarcletti *et al.*, « Pyuria in patients treated with indinavir is associated with renal dysfunction », *Clin. Nephrol.*, vol. 54, n° 4, p. 261-270, oct. 2000.
- [294] A. E. Zimmermann, T. Pizzoferrato, J. Bedford, A. Morris, R. Hoffman, et G. Braden, « Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 42, n° 2, p. 283-290, janv. 2006, doi: 10.1086/499048.
- [295] S. Rodriguez-Nóvoa, E. Alvarez, P. Labarga, et V. Soriano, « Renal toxicity associated with tenofovir use », *Expert Opin. Drug Saf.*, vol. 9, n° 4, p. 545-559, juill. 2010, doi: 10.1517/14740331003627458.
- [296] R. D. Cooper, N. Wiebe, N. Smith, P. Keiser, S. Naicker, et M. Tonelli, « Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 51, n° 5, p. 496-505, sept. 2010, doi: 10.1086/655681.

- [297] B. Fernandez-Fernandez *et al.*, « Tenofovir Nephrotoxicity: 2011 Update », *AIDS Res. Treat.*, vol. 2011, 2011, doi: 10.1155/2011/354908.
- [298] L. C. Herlitz, S. Mohan, M. B. Stokes, J. Radhakrishnan, V. D. D'Agati, et G. S. Markowitz, « Tenofovir nephrotoxicity: acute tubular necrosis with distinctive clinical, pathological, and mitochondrial abnormalities », *Kidney Int.*, vol. 78, n° 11, p. 1171-1177, déc. 2010, doi: 10.1038/ki.2010.318.
- [299] S. Rodríguez-Nóvoa *et al.*, « Predictors of kidney tubular dysfunction in HIV-infected patients treated with tenofovir: a pharmacogenetic study », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 48, n° 11, p. e108-116, juin 2009, doi: 10.1086/598507.
- [300] P. Labarga *et al.*, « Kidney tubular abnormalities in the absence of impaired glomerular function in HIV patients treated with tenofovir », *AIDS Lond. Engl.*, vol. 23, n° 6, p. 689-696, mars 2009, doi: 10.1097/QAD.0b013e3283262a64.
- [301] R. Jones *et al.*, « Renal dysfunction with tenofovir disoproxil fumarate-containing highly active antiretroviral therapy regimens is not observed more frequently: a cohort and case-control study », *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 1999*, vol. 37, n° 4, p. 1489-1495, déc. 2004, doi: 10.1097/01.qai.0000138983.45235.02.
- [302] M. R. Nelson *et al.*, « The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years », *AIDS Lond. Engl.*, vol. 21, n° 10, p. 1273-1281, juin 2007, doi: 10.1097/QAD.0b013e3280b07b33.
- [303] G. Madeddu *et al.*, « Tenofovir renal safety in HIV-infected patients: results from the SCOLTA Project », *Biomed. Pharmacother. Biomedicine Pharmacother.*, vol. 62, n° 1, p. 6-11, janv. 2008, doi: 10.1016/j.biopha.2007.04.008.
- [304] H. C. F. Côté *et al.*, « Exploring mitochondrial nephrotoxicity as a potential mechanism of kidney dysfunction among HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy », *Antivir. Ther.*, vol. 11, n° 1, p. 79-86, 2006.
- [305] C. Isnard-Bagnis, B. Aloy, G. Deray, et J. Tourret, « Néphrotoxicité du ténofovir », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 12, n° 3, p. 179-189, juin 2016, doi: 10.1016/j.nephro.2016.01.002.
- [306] J. E. Gallant, M. A. Parish, J. C. Keruly, et R. D. Moore, « Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 40, n° 8, p. 1194-1198, avr. 2005, doi: 10.1086/428840.
- [307] J. T. Hartmann et H.-P. Lipp, « Toxicity of platinum compounds », *Expert Opin. Pharmacother.*, vol. 4, n° 6, p. 889-901, juin 2003, doi: 10.1517/14656566.4.6.889.
- [308] J. Sastry et S. J. Kellie, « Severe neurotoxicity, ototoxicity and nephrotoxicity following high-dose cisplatin and amifostine », *Pediatr. Hematol. Oncol.*, vol. 22, n° 5, p. 441-445, août 2005, doi: 10.1080/08880010590964381.
- [309] G. W. Wangila *et al.*, « Prevention of cisplatin-induced kidney epithelial cell apoptosis with a Cu superoxide dismutase-mimetic [copper2II(3,5-ditertiarybutylsalicylate)4(ethanol)4] », *Toxicol. Vitro Int. J. Publ. Assoc. BIBRA*, vol. 20, n° 8, p. 1300-1312, déc. 2006, doi: 10.1016/j.tiv.2006.04.002.
- [310] R. P. Miller, R. K. Tadagavadi, G. Ramesh, et W. B. Reeves, « Mechanisms of Cisplatin Nephrotoxicity », *Toxins*, vol. 2, n° 11, p. 2490-2518, oct. 2010, doi: 10.3390/toxins2112490.
- [311] R. J. Kociba et S. D. Sleight, « Acute toxicologic and pathologic effects of cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875) in the male rat », *Cancer Chemother. Rep.*, vol. 55, n° 1, p. 1-8, févr. 1971.
- [312] J. T. Hartmann, C. Kollmannsberger, L. Kanz, et C. Bokemeyer, « Platinum organ toxicity and possible prevention in patients with testicular cancer », *Int. J. Cancer*, vol. 83, n° 6, p. 866-869, déc. 1999, doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19991210)83:6<866::aid-ijc34>3.0.co;2-9.

- [313] T. Taguchi, A. Nazneen, M. R. Abid, et M. S. Razzaque, « Cisplatin-associated nephrotoxicity and pathological events », *Contrib. Nephrol.*, vol. 148, p. 107-121, 2005, doi: 10.1159/000086055.
- [314] N. E. Madias et J. T. Harrington, « Platinum nephrotoxicity », *Am. J. Med.*, vol. 65, n° 2, p. 307-314, août 1978, doi: 10.1016/0002-9343(78)90825-2.
- [315] F. E. de Jongh *et al.*, « Weekly high-dose cisplatin is a feasible treatment option: analysis on prognostic factors for toxicity in 400 patients », *Br. J. Cancer*, vol. 88, n° 8, p. 1199-1206, avr. 2003, doi: 10.1038/sj.bjc.6600884.
- [316] R. J. Kolb, A. M. Ghazi, et D. W. Barfuss, « Inhibition of basolateral transport and cellular accumulation of cDDP and N-acetyl-L-cysteine-cDDP by TEA and PAH in the renal proximal tubule », *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 51, n° 2, p. 132-138, févr. 2003, doi: 10.1007/s00280-002-0537-0.
- [317] N. Pabla, R. F. Murphy, K. Liu, et Z. Dong, « The copper transporter Ctr1 contributes to cisplatin uptake by renal tubular cells during cisplatin nephrotoxicity », *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, vol. 296, n° 3, p. F505-511, mars 2009, doi: 10.1152/ajprenal.90545.2008.
- [318] T. V. Dupre, C. N. Sharp, et L. J. Siskind, « Renal Toxicology/Nephrotoxicity of Cisplatin and Other Chemotherapeutic Agents », in *Comprehensive Toxicology*, Elsevier, 2018, p. 452-486. doi: 10.1016/B978-0-12-801238-3.64183-1.
- [319] K. J. Cullen, Z. Yang, L. Schumaker, et Z. Guo, « Mitochondria as a critical target of the chemotherapeutic agent cisplatin in head and neck cancer », *J. Bioenerg. Biomembr.*, vol. 39, n° 1, p. 43-50, févr. 2007, doi: 10.1007/s10863-006-9059-5.
- [320] W. Qian *et al.*, « Mitochondrial density determines the cellular sensitivity to cisplatin-induced cell death », *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, vol. 289, n° 6, p. C1466-1475, déc. 2005, doi: 10.1152/ajpcell.00265.2005.
- [321] S. Li *et al.*, « PPAR alpha ligand protects during cisplatin-induced acute renal failure by preventing inhibition of renal FAO and PDC activity », *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, vol. 286, n° 3, p. F572-580, mars 2004, doi: 10.1152/ajprenal.00190.2003.
- [322] Arany I., Kaushal GP, Portilla D., Megyesi J., « Price PM, Safirstein RL Mécanismes cellulaires de néphrotoxicité. », 2008.
- [323] N. Pabla et Z. Dong, « Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies », *Kidney Int.*, vol. 73, n° 9, p. 994-1007, mai 2008, doi: 10.1038/sj.ki.5002786.
- [324] R. H. Lee, J. M. Song, M. Y. Park, S. K. Kang, Y. K. Kim, et J. S. Jung, « Cisplatin-induced apoptosis by translocation of endogenous Bax in mouse collecting duct cells », *Biochem. Pharmacol.*, vol. 62, n° 8, p. 1013-1023, oct. 2001, doi: 10.1016/s0006-2952(01)00748-1.
- [325] G. Ramesh et W. B. Reeves, « Salicylate reduces cisplatin nephrotoxicity by inhibition of tumor necrosis factor-alpha », *Kidney Int.*, vol. 65, n° 2, p. 490-499, févr. 2004, doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00413.x.
- [326] K. Tsuruya *et al.*, « Direct involvement of the receptor-mediated apoptotic pathways in cisplatin-induced renal tubular cell death », *Kidney Int.*, vol. 63, n° 1, p. 72-82, janv. 2003, doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00709.x.
- [327] R. Seth, C. Yang, V. Kaushal, S. V. Shah, et G. P. Kaushal, « p53-dependent caspase-2 activation in mitochondrial release of apoptosis-inducing factor and its role in renal tubular epithelial cell injury », *J. Biol. Chem.*, vol. 280, n° 35, p. 31230-31239, sept. 2005, doi: 10.1074/jbc.M503305200.
- [328] V. Volarevic *et al.*, « Molecular mechanisms of cisplatin-induced nephrotoxicity: a balance on the knife edge between renoprotection and tumor toxicity », *J. Biomed. Sci.*, vol. 26, mars 2019, doi: 10.1186/s12929-019-0518-9.
- [329] Q. Wei, G. Dong, J. Franklin, et Z. Dong, « The pathological role of Bax in cisplatin nephrotoxicity », *Kidney Int.*, vol. 72, n° 1, p. 53-62, juill. 2007, doi: 10.1038/sj.ki.5002256.

- [330] C. Yang, V. Kaushal, R. S. Haun, R. Seth, S. V. Shah, et G. P. Kaushal, « Transcriptional activation of caspase-6 and -7 genes by cisplatin-induced p53 and its functional significance in cisplatin nephrotoxicity », *Cell Death Differ.*, vol. 15, n° 3, p. 530-544, mars 2008, doi: 10.1038/sj.cdd.4402287.
- [331] M. Jiang, C.-Y. Wang, S. Huang, T. Yang, et Z. Dong, « Cisplatin-induced apoptosis in p53-deficient renal cells via the intrinsic mitochondrial pathway », *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, vol. 296, n° 5, p. F983-993, mai 2009, doi: 10.1152/ajprenal.90579.2008.
- [332] M. Peyrou, P. E. Hanna, et A. E. Cribb, « Cisplatin, Gentamicin, and p-Aminophenol Induce Markers of Endoplasmic Reticulum Stress in the Rat Kidneys », *Toxicol. Sci.*, vol. 99, n° 1, p. 346-353, sept. 2007, doi: 10.1093/toxsci/kfm152.
- [333] C. Yang, V. Kaushal, S. V. Shah, et G. P. Kaushal, « Autophagy is associated with apoptosis in cisplatin injury to renal tubular epithelial cells », *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, vol. 294, n° 4, p. F777-787, avr. 2008, doi: 10.1152/ajprenal.00590.2007.
- [334] E. A. Bassett, W. Wang, F. Rastinejad, et W. S. El-Deiry, « Structural and functional basis for therapeutic modulation of p53 signaling », *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.*, vol. 14, n° 20, p. 6376-6386, oct. 2008, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1526.
- [335] M. Jiang *et al.*, « Regulation of PUMA-alpha by p53 in cisplatin-induced renal cell apoptosis », *Oncogene*, vol. 25, n° 29, p. 4056-4066, juill. 2006, doi: 10.1038/sj.onc.1209440.
- [336] G. Dong, L. Wang, C.-Y. Wang, T. Yang, M. V. Kumar, et Z. Dong, « Induction of apoptosis in renal tubular cells by histone deacetylase inhibitors, a family of anticancer agents », *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 325, n° 3, p. 978-984, juin 2008, doi: 10.1124/jpet.108.137398.
- [337] H. Garcia *et al.*, « Toxicité rénale du méthotrexate à haute dose », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 14, p. S103-S113, avr. 2018, doi: 10.1016/j.nephro.2018.02.015.
- [338] S.-L. Yang, F.-Y. Zhao, H. Song, D.-Y. Shen, et X.-J. Xu, « Methotrexate Associated Renal Impairment Is Related to Delayed Elimination of High-Dose Methotrexate », *Sci. World J.*, vol. 2015, 2015, doi: 10.1155/2015/751703.
- [339] R. L. Woods, R. M. Fox, et M. H. Tattersall, « Methotrexate treatment of squamous-cell head and neck cancers: dose-response evaluation », *Br. Med. J. Clin. Res. Ed*, vol. 282, n° 6264, p. 600-602, févr. 1981, doi: 10.1136/bmj.282.6264.600.
- [340] K. Jahnke *et al.*, « High-dose methotrexate toxicity in elderly patients with primary central nervous system lymphoma », *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 16, n° 3, p. 445-449, mars 2005, doi: 10.1093/annonc/mdi075.
- [341] J.-J. Zhu *et al.*, « High-dose methotrexate for elderly patients with primary CNS lymphoma », *Neuro-Oncol.*, vol. 11, n° 2, p. 211-215, avr. 2009, doi: 10.1215/15228517-2008-067.
- [342] M. R. Green et M. C. Chamberlain, « Renal dysfunction during and after high-dose methotrexate », *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 63, n° 4, p. 599-604, mars 2009, doi: 10.1007/s00280-008-0772-0.
- [343] W. Xu *et al.*, « Serum creatinine and creatinine clearance for predicting plasma methotrexate concentrations after high-dose methotrexate chemotherapy for the treatment for childhood lymphoblastic malignancies », *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 73, n° 1, p. 79-86, janv. 2014, doi: 10.1007/s00280-013-2319-2.
- [344] J. May, K. R. Carson, S. Butler, W. Liu, N. L. Bartlett, et N. D. Wagner-Johnston, « High incidence of methotrexate associated renal toxicity in patients with lymphoma: a retrospective analysis », *Leuk. Lymphoma*, vol. 55, n° 6, p. 1345-1349, juin 2014, doi: 10.3109/10428194.2013.840780.
- [345] G. Deray *et al.*, « The effects of diltiazem on methotrexate-induced nephrotoxicity », *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 37, n° 4, p. 337-340, juill. 1989, doi: 10.1007/BF00558496.

- [346] S. C. Misra, A. Santagostino, G. Dine, et L. Bonhomme Faivre, « Acute Kidney Injury Following High-Dose Methotrexate Administration in a Day Care Hospital », *Drug Saf. - Case Rep.*, vol. 6, n° 1, p. 12, nov. 2019, doi: 10.1007/s40800-019-0106-7.
- [347] S. C. Howard, J. McCormick, C.-H. Pui, R. K. Buddington, et R. D. Harvey, « Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate », *The Oncologist*, vol. 21, n° 12, p. 1471-1482, déc. 2016, doi: 10.1634/theoncologist.2015-0164.
- [348] P. Colpart et S. Félix, « Néphropathie cristalline secondaire au méthotrexate: une entité rarement objectivée sur biopsie rénale », *Ann. Pathol.*, vol. 39, n° 1, p. 18-23, févr. 2019, doi: 10.1016/j.annpat.2018.08.005.
- [349] W. Ahmed, A. Zaki, et T. Nabil, « Prevention of methotrexate-induced nephrotoxicity by concomitant administration of garlic aqueous extract in rat », *Turk J Med Sci*, p. 10, 2015.
- [350] E. Fadillioglu, H. R. Yılmaz, H. Erdogan, et S. Sogut, « The activities of tissue xanthine oxidase and adenosine deaminase and the levels of hydroxyproline and nitric oxide in rat hearts subjected to doxorubicin: protective effect of erdosteine », *Toxicology*, vol. 191, n° 2, p. 153-158, sept. 2003, doi: 10.1016/S0300-483X(03)00258-0.
- [351] J. S. Christo *et al.*, « Nitric oxide (NO) is associated with gentamicin (GENTA) nephrotoxicity and the renal function recovery after suspension of GENTA treatment in rats », *Nitric Oxide*, vol. 24, n° 2, p. 77-83, mars 2011, doi: 10.1016/j.niox.2010.12.001.
- [352] B. Sprangers et S. Lapman, « The growing pains of ifosfamide », *Clin. Kidney J.*, vol. 13, n° 4, p. 500-503, avr. 2020, doi: 10.1093/ckj/sfaa017.
- [353] G. Ensergueix et A. Karras, « Néphrotoxicité de l'ifosfamide », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 14, p. S125-S131, avr. 2018, doi: 10.1016/j.nephro.2018.02.008.
- [354] G. Ciarimboli *et al.*, « New clues for nephrotoxicity induced by ifosfamide: preferential renal uptake via the human organic cation transporter 2 », *Mol. Pharm.*, vol. 8, n° 1, p. 270-279, févr. 2011, doi: 10.1021/mp100329u.
- [355] M. Furlanut et L. Franceschi, « Pharmacology of ifosfamide », *Oncology*, vol. 65 Suppl 2, p. 2-6, 2003, doi: 10.1159/000073350.
- [356] I. Nissim *et al.*, « Ifosfamide-induced nephrotoxicity: mechanism and prevention », *Cancer Res.*, vol. 66, n° 15, p. 7824-7831, août 2006, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1043.
- [357] B. Knouzy, L. Dubourg, G. Baverel, et C. Michoudet, « Ifosfamide metabolite chloroacetaldehyde inhibits cell proliferation and glucose metabolism without decreasing cellular ATP content in human breast cancer cells MCF-7 », *J. Appl. Toxicol. JAT*, vol. 30, n° 3, p. 204-211, avr. 2010, doi: 10.1002/jat.1485.
- [358] L. Patzer, N. Hernando, U. Ziegler, B. Beck-Schimmer, J. Biber, et H. Murer, « Ifosfamide metabolites CAA, 4-OH-Ifo and Ifo-mustard reduce apical phosphate transport by changing NaPi-IIa in OK cells », *Kidney Int.*, vol. 70, n° 10, p. 1725-1734, nov. 2006, doi: 10.1038/sj.ki.5001803.
- [359] M. M. Sayed-Ahmed *et al.*, « Downregulation of Oxidative and Nitrosative Apoptotic Signaling by L-Carnitine in Ifosfamide-Induced Fanconi Syndrome Rat Model », *Oxid. Med. Cell. Longev.*, vol. 2012, 2012, doi: 10.1155/2012/696704.
- [360] H. Ohshima et H. Bartsch, « Chronic infections and inflammatory processes as cancer risk factors: possible role of nitric oxide in carcinogenesis », *Mutat. Res.*, vol. 305, n° 2, p. 253-264, mars 1994, doi: 10.1016/0027-5107(94)90245-3.
- [361] D. A. Wink *et al.*, « Nitric oxide and some nitric oxide donor compounds enhance the cytotoxicity of cisplatin », *Nitric Oxide Biol. Chem.*, vol. 1, n° 1, p. 88-94, févr. 1997, doi: 10.1006/niox.1996.0108.
- [362] A. Benesic *et al.*, « Chloroacetaldehyde as a sulfhydryl reagent: the role of critical thiol groups in ifosfamide nephropathy », *Kidney Blood Press. Res.*, vol. 29, n° 5, p. 280-293, 2006, doi: 10.1159/000096177.

- [363] A. Benesic, G. Schwerdt, I. Hennemeier, C. Sauvant, S. Mildenerger, et M. Gekle, « The Nephrotoxic Ifosfamide-Metabolite Chloroacetaldehyde Interferes with Renal Extracellular Matrix Homeostasis », *Cell. Physiol. Biochem.*, vol. 33, n° 4, p. 1106-1116, 2014, doi: 10.1159/000358680.
- [364] B. J. Morland, J. R. Mann, D. V. Milford, F. Raafat, et M. C. Stevens, « Ifosfamide nephrotoxicity in children: histopathological features in two cases », *Med. Pediatr. Oncol.*, vol. 27, n° 1, p. 57-61, juill. 1996, doi: 10.1002/(SICI)1096-911X(199607)27:1<57::AID-MPO11>3.0.CO;2-2.
- [365] R. Jayasurya, B. H. Srinivas, M. Ponraj, S. Haridasan, S. Parameswaran, et P. S. Priyamvada, « Karyomegalic interstitial nephropathy following ifosfamide therapy », *Indian J. Nephrol.*, vol. 26, n° 4, p. 294-297, 2016, doi: 10.4103/0971-4065.171233.
- [366] M. Naesens, D. R. J. Kuypers, et M. Sarwal, « Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity », *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 4, n° 2, p. 481-508, févr. 2009, doi: 10.2215/CJN.04800908.
- [367] K. A. Andreoni, K. L. Brayman, M. K. Guidinger, C. M. Sommers, et R. S. Sung, « Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1996-2005 », *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.*, vol. 7, n° 5 Pt 2, p. 1359-1375, 2007, doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01781.x.
- [368] P. J. Morris *et al.*, « A controlled trial of cyclosporine in renal transplantation with conversion to azathioprine and prednisolone after three months », *Transplantation*, vol. 36, n° 3, p. 273-277, sept. 1983, doi: 10.1097/00007890-198309000-00009.
- [369] B. D. Myers, J. Ross, L. Newton, J. Luetscher, et M. Perlroth, « Cyclosporine-associated chronic nephropathy », *N. Engl. J. Med.*, vol. 311, n° 11, p. 699-705, sept. 1984, doi: 10.1056/NEJM198409133111103.
- [370] G. Klintmalm, J. Säwe, O. Ringdén, C. von Bahr, et A. Magnusson, « Cyclosporine plasma levels in renal transplant patients. Association with renal toxicity and allograft rejection », *Transplantation*, vol. 39, n° 2, p. 132-137, févr. 1985, doi: 10.1097/00007890-198502000-00005.
- [371] M. Naesens, N. Kambham, W. Concepcion, O. Salvatierra, et M. Sarwal, « The evolution of nonimmune histological injury and its clinical relevance in adult-sized kidney grafts in pediatric recipients », *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.*, vol. 7, n° 11, p. 2504-2514, nov. 2007, doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01949.x.
- [372] D. A. Long, W. Mu, K. L. Price, et R. J. Johnson, « Blood Vessels and the Aging Kidney », *Nephron Exp. Nephrol.*, vol. 101, n° 3, p. e95-e99, 2005, doi: 10.1159/000087146.
- [373] S. Vítko *et al.*, « Three-year efficacy and safety results from a study of everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients », *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.*, vol. 5, n° 10, p. 2521-2530, oct. 2005, doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.01063.x.
- [374] D. Anglicheau *et al.*, « Role of P-glycoprotein in cyclosporine cytotoxicity in the cyclosporine-sirolimus interaction », *Kidney Int.*, vol. 70, n° 6, p. 1019-1025, sept. 2006, doi: 10.1038/sj.ki.5001649.
- [375] R. M. C. Soubhia, G. E. F. Mendes, F. Z. Mendonça, M. A. S. Baptista, J. P. Cipullo, et E. A. Burdmann, « Tacrolimus and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an association to be avoided », *Am. J. Nephrol.*, vol. 25, n° 4, p. 327-334, août 2005, doi: 10.1159/000086569.
- [376] U. Christians, W. Jacobsen, L. Z. Benet, et A. Lampen, « Mechanisms of clinically relevant drug interactions associated with tacrolimus », *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 41, n° 11, p. 813-851, 2002, doi: 10.2165/00003088-200241110-00003.
- [377] C. E. Staats et S. E. Tett, « Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation », *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 43, n° 10, p. 623-653, 2004, doi: 10.2165/00003088-200443100-00001.

- [378] S. Ernest, S. Rajaraman, J. Megyesi, et E. N. Bello-Reuss, « Expression of MDR1 (multidrug resistance) gene and its protein in normal human kidney », *Nephron*, vol. 77, n° 3, p. 284-289, 1997, doi: 10.1159/000190289.
- [379] R. G. del Moral *et al.*, « Chronic cyclosporin A nephrotoxicity, P-glycoprotein overexpression, and relationships with intrarenal angiotensin II deposits », *Am. J. Pathol.*, vol. 151, n° 6, p. 1705-1714, déc. 1997.
- [380] H. Dieperink, H. Starklint, P. P. Leyssac, et E. Kemp, « Glomerulotubular function in cyclosporine-treated rats. A lithium clearance, occlusion time/transit time and micropuncture study », *Proc. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc. Congr.*, vol. 21, p. 853-859, 1985.
- [381] B. M. Murray, M. S. Paller, et T. F. Ferris, « Effect of cyclosporine administration on renal hemodynamics in conscious rats », *Kidney Int.*, vol. 28, n° 5, p. 767-774, nov. 1985, doi: 10.1038/ki.1985.196.
- [382] D. A. Laskow *et al.*, « Cyclosporine-induced changes in glomerular filtration rate and urea excretion », *Am. J. Med.*, vol. 88, n° 5, p. 497-502, mai 1990, doi: 10.1016/0002-9343(90)90429-H.
- [383] N. A. Bobadilla et G. Gamba, « New insights into the pathophysiology of cyclosporine nephrotoxicity: a role of aldosterone », *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, vol. 293, n° 1, p. F2-9, juill. 2007, doi: 10.1152/ajprenal.00072.2007.
- [384] S. C. Textor *et al.*, « Urinary endothelin and renal vasoconstriction with cyclosporine or FK506 after liver transplantation », *Kidney Int.*, vol. 47, n° 5, p. 1426-1433, mai 1995, doi: 10.1038/ki.1995.200.
- [385] C. Rüster et G. Wolf, « Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Progression of Renal Disease », *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 17, n° 11, p. 2985-2991, nov. 2006, doi: 10.1681/ASN.2006040356.
- [386] K. Höcherl, F. Kees, B. K. Krämer, et A. Kurtz, « Cyclosporine A attenuates the natriuretic action of loop diuretics by inhibition of renal COX-2 expression », *Kidney Int.*, vol. 65, n° 6, p. 2071-2080, juin 2004, doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00627.x.
- [387] S. Hortelano, M. Castilla, A. M. Torres, A. Tejedor, et L. Boscá, « Potentiation by Nitric Oxide of Cyclosporin A and FK506-Induced Apoptosis in Renal Proximal Tubule Cells », *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 11, n° 12, p. 2315-2323, déc. 2000.
- [388] J. Navarro-Antolín, M. J. López-Muñoz, P. Klatt, J. Soria, T. Michel, et S. Lamas, « Formation of peroxynitrite in vascular endothelial cells exposed to cyclosporine A », *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.*, vol. 15, n° 7, p. 1291-1293, mai 2001, doi: 10.1096/fj.00-0636fje.
- [389] J. B. Rouillet, H. Xue, D. A. McCarron, S. Holcomb, et W. M. Bennett, « Vascular mechanisms of cyclosporin-induced hypertension in the rat », *J. Clin. Invest.*, vol. 93, n° 5, p. 2244-2250, mai 1994, doi: 10.1172/JCI117222.
- [390] W. Zhang et R. G. Victor, « Calcineurin inhibitors cause renal afferent activation in rats: a novel mechanism of cyclosporine-induced hypertension », *Am. J. Hypertens.*, vol. 13, n° 9, p. 999-1004, sept. 2000, doi: 10.1016/s0895-7061(00)00288-0.
- [391] M. Hausberg *et al.*, « Sympathetic nerve activity in renal transplant patients before and after withdrawal of cyclosporine », *J. Hypertens.*, vol. 24, n° 5, p. 957-964, mai 2006, doi: 10.1097/01.hjh.0000222767.15100.e4.
- [392] P. Galletti *et al.*, « Diverse effects of natural antioxidants on cyclosporin cytotoxicity in rat renal tubular cells », *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.*, vol. 20, n° 8, p. 1551-1558, août 2005, doi: 10.1093/ndt/gfh846.
- [393] Q. Wu, X. Wang, E. Nepovimova, Y. Wang, H. Yang, et K. Kuca, « Mechanism of cyclosporine A nephrotoxicity: Oxidative stress, autophagy, and signalings », *Food Chem. Toxicol.*, vol. 118, p. 889-907, août 2018, doi: 10.1016/j.fct.2018.06.054.

- [394] K. Morozumi, A. Takeda, K. Uchida, et M. J. Mihatsch, « Cyclosporine nephrotoxicity: how does it affect renal allograft function and transplant morphology? », *Transplant. Proc.*, vol. 36, n° 2 Suppl, p. 251S-256S, mars 2004, doi: 10.1016/j.transproceed.2004.01.027.
- [395] J. Y. Kim et K. S. Suh, « Light microscopic and electron microscopic features of cyclosporine nephrotoxicity in rats », *J. Korean Med. Sci.*, vol. 10, n° 5, p. 352-359, oct. 1995, doi: 10.3346/jkms.1995.10.5.352.
- [396] A. Bren *et al.*, « Follow-up of kidney graft recipients with cyclosporine-associated hemolytic-uremic syndrome and thrombotic microangiopathy », *Transplant. Proc.*, vol. 37, n° 4, p. 1889-1891, mai 2005, doi: 10.1016/j.transproceed.2005.02.112.
- [397] C. Ponticelli, « De novo thrombotic microangiopathy. An underrated complication of renal transplantation », *Clin. Nephrol.*, vol. 67, n° 6, p. 335-340, juin 2007, doi: 10.5414/cnp67335.
- [398] K. Morozumi, G. Thiel, F. W. Albert, G. Banfi, F. Gudat, et M. J. Mihatsch, « Studies on morphological outcome of cyclosporine-associated arteriopathy after discontinuation of cyclosporine in renal allografts », *Clin. Nephrol.*, vol. 38, n° 1, p. 1-8, juill. 1992.
- [399] M. C. R. Groningen *et al.*, « Molecular Comparison of Calcineurin Inhibitor-Induced Fibrogenic Responses in Protocol Renal Transplant Biopsies », *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 17, n° 3, p. 881-888, mars 2006, doi: 10.1681/ASN.2005080891.
- [400] G. Wolf, « Renal injury due to renin-angiotensin-aldosterone system activation of the transforming growth factor-beta pathway », *Kidney Int.*, vol. 70, n° 11, p. 1914-1919, déc. 2006, doi: 10.1038/sj.ki.5001846.
- [401] A. Hertig *et al.*, « Early Epithelial Phenotypic Changes Predict Graft Fibrosis », *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 19, n° 8, p. 1584-1591, août 2008, doi: 10.1681/ASN.2007101160.
- [402] B. Longoni, E. Boschi, G. C. Demontis, G. M. Ratto, et F. Mosca, « Apoptosis and adaptive responses to oxidative stress in human endothelial cells exposed to cyclosporin A correlate with BCL-2 expression levels », *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.*, vol. 15, n° 3, p. 731-740, mars 2001, doi: 10.1096/fj.00-0163com.
- [403] C. Li *et al.*, « Pravastatin treatment attenuates interstitial inflammation and fibrosis in a rat model of chronic cyclosporine-induced nephropathy », *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, vol. 286, n° 1, p. F46-57, janv. 2004, doi: 10.1152/ajprenal.00428.2002.
- [404] B. J. Nankivell, R. J. Borrows, C. L. S. Fung, P. J. O'Connell, R. D. M. Allen, et J. R. Chapman, « Evolution and pathophysiology of renal-transplant glomerulosclerosis », *Transplantation*, vol. 78, n° 3, p. 461-468, août 2004, doi: 10.1097/01.tp.0000128612.75163.26.
- [405] R. L. Chevalier et M. S. Forbes, « Generation and Evolution of Atubular Glomeruli in the Progression of Renal Disorders », *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 19, n° 2, p. 197-206, févr. 2008, doi: 10.1681/ASN.2007080862.
- [406] S. A. Pathan, B. Mitra, et P. A. Cameron, « A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Efficacy of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Opioids, and Paracetamol in the Treatment of Acute Renal Colic », *Eur. Urol.*, vol. 73, n° 4, p. 583-595, avr. 2018, doi: 10.1016/j.eururo.2017.11.001.
- [407] M. Wehling, « Non-steroidal anti-inflammatory drug use in chronic pain conditions with special emphasis on the elderly and patients with relevant comorbidities: management and mitigation of risks and adverse effects », *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 70, n° 10, p. 1159-1172, oct. 2014, doi: 10.1007/s00228-014-1734-6.
- [408] S. Harirforoosh, W. Asghar, et F. Jamali, « Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications », *J. Pharm. Pharm. Sci. Publ. Can. Soc. Pharm. Sci. Soc. Can. Sci. Pharm.*, vol. 16, n° 5, p. 821-847, 2013, doi: 10.18433/j3vw2f.

- [409] G. N. C. Lucas, A. C. C. Leitão, R. L. Alencar, R. M. F. Xavier, E. D. F. Daher, et G. B. da Silva, « Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs », *J. Bras. Nefrol.*, vol. 41, n° 1, p. 124-130, 2019, doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0107.
- [410] S. S. C. Melgaço, M. I. R. Saraiva, T. T. C. Lima, G. B. S. Júnior, et E. F. Daher, « Nefrotoxicidade dos anti-inflamatórios não esteroidais », *Med. Ribeirão Preto*, vol. 43, n° 4, Art. n° 4, déc. 2010, doi: 10.11606/issn.2176-7262.v43i4p382-390.
- [411] D. Burukoglu, C. Baycu, F. Taplamacioglu, E. Sahin, et E. Bektur, « Effects of nonsteroidal anti-inflammatory meloxicam on stomach, kidney, and liver of rats », *Toxicol. Ind. Health*, vol. 32, n° 6, p. 980-986, juin 2016, doi: 10.1177/0748233714538484.
- [412] I. Pountos, Theodora Georgouli, Howard Bird, et P. Giannoudis, « Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: prostaglandins, indications, and side effects », *Int. J. Interferon Cytokine Mediat. Res.*, p. 19, janv. 2011, doi: 10.2147/IJICMR.S10200.
- [413] H. E. Vonkeman et M. A. F. J. van de Laar, « Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: adverse effects and their prevention », *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 39, n° 4, p. 294-312, févr. 2010, doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.08.001.
- [414] M. A. Perazella et K. Tray, « Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a pattern of nephrotoxicity similar to traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs », *Am. J. Med.*, vol. 111, n° 1, p. 64-67, juill. 2001, doi: 10.1016/s0002-9343(01)00757-4.
- [415] A. Whelton *et al.*, « Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly », *Arch. Intern. Med.*, vol. 160, n° 10, p. 1465-1470, mai 2000, doi: 10.1001/archinte.160.10.1465.
- [416] J. Henao, I. Hisamuddin, C. M. Nzerue, G. Vasandani, et K. Hewan-Lowe, « Celecoxib-induced acute interstitial nephritis », *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.*, vol. 39, n° 6, p. 1313-1317, juin 2002, doi: 10.1053/ajkd.2002.33412.
- [417] S. Bindu, S. Mazumder, et U. Bandyopadhyay, « Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective », *Biochem. Pharmacol.*, vol. 180, p. 114147, oct. 2020, doi: 10.1016/j.bcp.2020.114147.
- [418] C. Sandoval-Acuña, C. Lopez-Alarcón, M. E. Aliaga, et H. Speisky, « Inhibition of mitochondrial complex I by various non-steroidal anti-inflammatory drugs and its protection by quercetin via a coenzyme Q-like action », *Chem. Biol. Interact.*, vol. 199, n° 1, p. 18-28, juill. 2012, doi: 10.1016/j.cbi.2012.05.006.
- [419] S. Mazumder *et al.*, « Selective scavenging of intra-mitochondrial superoxide corrects diclofenac-induced mitochondrial dysfunction and gastric injury: A novel gastroprotective mechanism independent of gastric acid suppression », *Biochem. Pharmacol.*, vol. 121, p. 33-51, déc. 2016, doi: 10.1016/j.bcp.2016.09.027.
- [420] S. Mazumder *et al.*, « Indomethacin impairs mitochondrial dynamics by activating the PKC ζ -p38-DRP1 pathway and inducing apoptosis in gastric cancer and normal mucosal cells », *J. Biol. Chem.*, vol. 294, n° 20, p. 8238-8258, mai 2019, doi: 10.1074/jbc.RA118.004415.
- [421] Burdmann EA, Lima EQ, Vieira JM, Júnior, Vidal EC., « Nefropatia tóxica e tubulointerstitial. Dans: Riella MC, rédactrice. e Distúrbios Hidreletrolíticos. 6^a éd. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2018. pp. 407-438. », *Princípios de Nefrologia*, p. 407-438, 2018.
- [422] X. Zhang, P. T. Donnan, S. Bell, et B. Guthrie, « Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis », *BMC Nephrol.*, vol. 18, août 2017, doi: 10.1186/s12882-017-0673-8.
- [423] B. Möller *et al.*, « Chronic NSAID use and long-term decline of renal function in a prospective rheumatoid arthritis cohort study », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 74, n° 4, p. 718-723, avr. 2015, doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204078.

- [424] M. Andreucci, T. Faga, A. Pisani, M. Sabbatini, et A. Michael, « Acute Kidney Injury by Radiographic Contrast Media: Pathogenesis and Prevention », *BioMed Res. Int.*, vol. 2014, 2014, doi: 10.1155/2014/362725.
- [425] A. Caiazza, L. Russo, M. Sabbatini, et D. Russo, « Hemodynamic and Tubular Changes Induced by Contrast Media », *BioMed Res. Int.*, vol. 2014, 2014, doi: 10.1155/2014/578974.
- [426] E. Seeliger, M. Sendeski, C. S. Rihal, et P. B. Persson, « Contrast-induced kidney injury: mechanisms, risk factors, and prevention », *Eur. Heart J.*, vol. 33, n° 16, p. 2007-2015, août 2012, doi: 10.1093/eurheartj/ehr494.
- [427] V. Spagnoli, L. Azzalini, V. X. Tadros, F. Picard, et H. Q. Ly, « Néphropathie induite par les produits de contraste : une mise à jour », *Ann. Cardiol. Angéiologie*, vol. 65, n° 2, p. 87-94, avr. 2016, doi: 10.1016/j.ancard.2016.01.002.
- [428] J. J. Keaney, C. M. Hannon, et P. T. Murray, « Contrast-induced acute kidney injury: how much contrast is safe? », *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.*, vol. 28, n° 6, p. 1376-1383, juin 2013, doi: 10.1093/ndt/gfs602.
- [429] J. M. Stolker *et al.*, « Pre-procedural glucose levels and the risk for contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 55, n° 14, p. 1433-1440, avr. 2010, doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.072.
- [430] A. M. Mitchell, A. E. Jones, J. A. Tumlin, et J. A. Kline, « Incidence of contrast-induced nephropathy after contrast-enhanced computed tomography in the outpatient setting », *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN*, vol. 5, n° 1, p. 4-9, janv. 2010, doi: 10.2215/CJN.05200709.
- [431] K. Lakhal *et al.*, « Acute Kidney Injury Network definition of contrast-induced nephropathy in the critically ill: incidence and outcome », *J. Crit. Care*, vol. 26, n° 6, p. 593-599, déc. 2011, doi: 10.1016/j.jcrc.2011.05.010.
- [432] M. A. Hossain *et al.*, « Contrast-induced nephropathy: Pathophysiology, risk factors, and prevention », *Saudi J. Kidney Dis. Transplant.*, vol. 29, n° 1, p. 1, janv. 2018, doi: 10.4103/1319-2442.225199.
- [433] S. Ozkok et A. Ozkok, « Contrast-induced acute kidney injury: A review of practical points », *World J. Nephrol.*, vol. 6, n° 3, p. 86-99, mai 2017, doi: 10.5527/wjn.v6.i3.86.
- [434] M. Andreucci, R. Solomon, et A. Tasanarong, « Side Effects of Radiographic Contrast Media: Pathogenesis, Risk Factors, and Prevention », *BioMed Res. Int.*, vol. 2014, 2014, doi: 10.1155/2014/741018.
- [435] S. Detrenis, M. Meschi, S. Musini, et G. Savazzi, « Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art », *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.*, vol. 20, n° 8, p. 1542-1550, août 2005, doi: 10.1093/ndt/gfh868.
- [436] T. G. Gleeson et S. Bulughapitiya, « Contrast-induced nephropathy », *AJR Am. J. Roentgenol.*, vol. 183, n° 6, p. 1673-1689, déc. 2004, doi: 10.2214/ajr.183.6.01831673.
- [437] M. M. Sendeski, « Pathophysiology of renal tissue damage by iodinated contrast media », *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, vol. 38, n° 5, p. 292-299, mai 2011, doi: 10.1111/j.1440-1681.2011.05503.x.
- [438] S. N. Heyman *et al.*, « Radiocontrast agents induce endothelin release in vivo and in vitro », *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, vol. 3, n° 1, p. 58-65, juill. 1992.
- [439] A. Michael *et al.*, « Molecular Mechanisms of Renal Cellular Nephrotoxicity due to Radiocontrast Media », *BioMed Res. Int.*, vol. 2014, 2014, doi: 10.1155/2014/249810.
- [440] S. I. Myers, L. Wang, F. Liu, et L. L. Bartula, « Iodinated contrast induced renal vasoconstriction is due in part to the downregulation of renal cortical and medullary nitric oxide synthesis », *J. Vasc. Surg.*, vol. 44, n° 2, p. 383-391, août 2006, doi: 10.1016/j.jvs.2006.04.036.

- [441] C. Cao *et al.*, « Intrinsic nitric oxide and superoxide production regulates descending vasa recta contraction », *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, vol. 299, n° 5, p. F1056-1064, nov. 2010, doi: 10.1152/ajprenal.00070.2010.
- [442] M. Sendeski, A. Patzak, T. L. Pallone, C. Cao, A. E. Persson, et P. B. Persson, « Iodixanol, constriction of medullary descending vasa recta, and risk for contrast medium-induced nephropathy », *Radiology*, vol. 251, n° 3, p. 697-704, juin 2009, doi: 10.1148/radiol.2513081732.
- [443] M. Andreucci *et al.*, « Differential activation of signaling pathways by low-osmolar and iso-osmolar radiocontrast agents in human renal tubular cells », *J. Cell. Biochem.*, vol. 115, n° 2, p. 281-289, févr. 2014, doi: 10.1002/jcb.24662.
- [444] M. Andreucci *et al.*, « Differential activation of signaling pathways involved in cell death, survival and inflammation by radiocontrast media in human renal proximal tubular cells », *Toxicol. Sci. Off. J. Soc. Toxicol.*, vol. 119, n° 2, p. 408-416, févr. 2011, doi: 10.1093/toxsci/kfq332.
- [445] P. B. Persson, P. Hansell, et P. Liss, « Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy », *Kidney Int.*, vol. 68, n° 1, p. 14-22, juill. 2005, doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00377.x.
- [446] M. P. Murphy, « How mitochondria produce reactive oxygen species », *Biochem. J.*, vol. 417, n° 1, p. 1-13, janv. 2009, doi: 10.1042/BJ20081386.
- [447] A. M. Bucher *et al.*, « Is Contrast Medium Osmolality a Causal Factor for Contrast-Induced Nephropathy? », *BioMed Res. Int.*, vol. 2014, 2014, doi: 10.1155/2014/931413.

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 أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما
وفيا لتعاليمهم

أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأنلا أقصر أبدا 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، و أن 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

و الله على ما أقول شهيد



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



رقم الأطروحة: 074

سنة : 2021

الكلية والأدوية السامة للكلية: موجز بيبلوغرافي عن المعارف الحالية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف:

السيد شور عبد الرحيم
المزداد في 05 شتنبر 1993 بالجديدة

صيدلاني داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: دواء سام للكلية؛ فشل كلوي؛ بيئة كلوية؛ آليات التلف

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس
مشرف
عضو
عضو

السيد ياسير بوسليمان
أستاذ في علم السموم
السيدة مينة أيت القاضي
أستاذة في علم السموم
السيد جواد الحارثي
أستاذ في علم الكيمياء العلاجية
السيد مصطفى بوعطية
أستاذ الكيمياء التحليلية والبروماتولوجيا