



ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année 2004 – Thèse n° 40

**NEPHROPATHIES D'ORIGINE MEDICAMENTEUSE
CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES**

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD – LYON I
(Médecine – Pharmacie)
et soutenue publiquement le 26 février 2004
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

Moreira Sylvie
Née le 03 août 1977
à Bourgoin Jallieu

DEPARTEMENTS ET CORPS ENSEIGNANT DE L'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Directeur : Professeur J.-F. CHARY

Le 01 Septembre 2003

DEPARTEMENT	PREX	PR1	PR2	MC	Conseil, Associé & IPAC	AERC	Chargé de consult et d'enseignement
DEPART. SANTÉ PUBLIQUE VÉTÉRAIRE Microbiologie, Immunologie, Pathologie Générale	Y. EICHARD			V. GUERIN-FAUBLEE 80 % A. KODJO 80 % D. GREZEL			
Pathologie infectieuse			A. LACHERETZ M. ARTOIS	J. VIALARD			
Parasitologie & Maladies parasitaires	C. CHAUVÉ		G. BOUBOISEAU	MP CALLAET CARDINAL			
Qualité et Sécurité des Aliments	G. CHANTEGRELET		F. DEMONT C. VERNOT	L. ZENNER S. COLADELLE A. GONTHIER			
Législation & Jurisprudence			A. LACHERETZ				
Bio-Mathématiques				F. SABATIER M.L. DELIGNETTE 80 % K. CHALVET-MONFRAY			
DEPART DES ANIMAUX DE COMPAGNIE							
Anatomie	E. CHATELAIN		T. ROGER	S. SAWAYA	R. DA ROCHA CARARO MC		G. CHANOIT A. MUGNET J. GUILLAUMIN C. DECOSSE JUNOT (50%) K. PORTIER
Chirurgie et Anesthésiologie	J.P. GENEVOIS		D. FAU E. VIGUIER D. REMY		S. JUNOT MCC	C. CAROZZO	
Anatomie-pathologique/Dermatologie-Cancérologie	J.P. MAGNOL		J.L. CADORE	T. MARCHAL	D. WATRELOT-VIRIEUX MCC P. BELLI MCA D. PIN MCA		
Médecine interne	C. FOURNEL			L. CHABANNE	M. HUGONNARD	F. PONCE C. ESCRIBOU	I. BUBLOT (60 %)
Imagerie médicale				P. EARTHEZ			
DEPART. DES PRODUCTIONS ANIMALES Zootechnie, Éthologie & Économie rurale	M. FRANCK			LETERME P.	A. DERNEBURG MCC	L. MOUNIER	
Nutrition et Alimentation				D. GRANCHER L. ALVES DE OLIVEIRA G. HIGON-MORAND S. BOUTIN P. GUERIN S. MARTINOT R. PRIEHA M.A. ARCANGIOLI D. LE GRAND			N. GIRAUD P. DEBARNOT D. LAURENT
Biolo & Patho de la Reproduction	F. BADINAND		M. ECHAIL-BRETTIN		D. LAURENT (50%) MCA		
Patho Animaux de Production	P. BEZILLE		T. ALOGNINOVA				
DEPART SCIENCES BIOLOGIQUES Physiologie / thérapeutique	R. EOTVIN			J.I. THEBAULT J.M. BONNET-GARIN 90 % T. BIRONFOSSE V. LAMBERT			
Biophysique / Biochimie Général et Biologie moléculaire	F. GARNIER		E. BENOIT F. GRAIN P. JAUSSAUD P. BERNY				
Pharmacologie / Toxicologie / Législation du Médicament	G. KECK				C. FARMER R. SULLIVAN IPAC IPAC		
Langues							
DEPART HIPPIQUE Pathologie équine Clinique équine Expertise nécropsique	O. LEPAGE		J.L. CADORE C. FLEURY	A. LERLOND A. BENAMOU-SMITH E. CAUVIN			

REMERCIEMENTS

A Monsieur MORIN,

Professeur à l'Université Claude-Bernard-Lyon I,

Pour nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,

Remerciements respectueux.

A Monsieur BURONFOSSE,

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon,

Pour nous avoir guidé tout au long de la réalisation de ce travail,

Pour sa patience et sa disponibilité,

En témoignage de notre reconnaissance.

A Monsieur GARNIER,

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon,

Pour nous avoir fait l'honneur d'accepter notre jury de thèse,

Sincères remerciements.

A David,

Pour son soutien et sa patience au cours de ce travail,
Pour sa présence quotidienne à mes côtés,

Tout mon amour.

A ma famille,

Notamment ma mère,
Pour leurs encouragements et leur précieux soutien,
Qu'ils soient assurés de toute mon affection.

A mes amis,

Notamment à Christophe, Stevan, et Nathalie.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	17
<u>PREMIERE PARTIE : DU REIN SAIN</u>	
<u>AU REIN PATHOLOGIQUE</u>	19
<u>I.1- ARCHITECTURE DU REIN DES CARNIVORES</u>	
<u>DOMESTIQUES</u>	21
<u>I.1.1- Morphologie du rein des carnivores domestiques</u>	21
I.1.1.1- Topographie rénale	21
I.1.1.2- L'agencement néphronique	22
<u>I.1.2- Vascularisation du rein des carnivores domestiques</u>	23
<u>I.2- PHYSIOLOGIE DU REIN DES CARNIVORES DOMESTIQUES</u>	25
<u>I.2.1- Maintien de l'équilibre hydro-électrolytique de l'organisme</u>	
<u>et élimination de déchets endogènes et exogènes</u>	25
I.2.1.1- Formation de l'urine primitive au niveau du corpuscule de Malpighi	25
I.2.1.1.1- Nature du filtre glomérulaire et des molécules filtrées	26
I.2.1.1.2- Facteurs impliqués dans la détermination du débit de filtration	
glomérulaire	27
I.2.1.1.3- Autorégulation du DFG	28
I.2.1.2- Echanges hydro-électrolytiques le long du tubule	30
I.2.1.2.1- Echanges au niveau du tubule proximal	30
I.2.1.2.2- Echanges au niveau de l'anse de Henlé : concentration	
de l'urine par un système à contre-courant	33
I.2.1.2.3- Echanges au niveau du tubule distal et du tube collecteur	33
<u>I.2.2- Maintien de l'équilibre acido-basique de l'organisme</u>	34
<u>I.2.3- Mécanismes de régulation de la physiologie</u>	
<u>rénale et rôle endocrine du rein</u>	34
I.2.3.1- Le système rénine-angiotensine-aldostérone	34
I.2.3.2- Les prostaglandines	35
I.2.3.3- La synthèse d'érythropoïétine	36
I.2.3.4- La synthèse de 1 α ,25-dihydroxycholecalciférol = calcitriol = forme	
active de la vitamine D3	37

<u>I.3- DEFINITION ET PHYSIOPATHOLOGIE DES DIFFERENTES AFFECTIONS RENALES DES CARNIVORES DOMESTIQUES</u>	40
<u>I.3.1- Définition des termes</u>	40
<u>I.3.2- Physiopathologie des principales affections rénales pouvant avoir une origine médicamenteuse</u>	42
I.3.2.1- Les glomérulopathies : affections glomérulaires à l'origine d'une fuite protéique : le syndrome néphrotique	42
I.3.2.2- L'insuffisance rénale aiguë	44
I.3.2.2.1- L'insuffisance rénale aiguë pré-rénale ou fonctionnelle	46
I.3.2.2.2- L'insuffisance rénale aiguë rénale ou parenchymateuse	46
I.3.2.2.2.1- La forme oligo-anurique	46
I.3.2.2.2.2- La forme à diurèse conservée	49
I.3.2.2.3- L'insuffisance rénale aiguë post-rénale ou obstructive	49
I.3.2.3- L'insuffisance rénale chronique	49
I.3.2.3.1- Pathogénie de l'insuffisance rénale chronique	50
I.3.2.3.2- Physiopathologie de l'insuffisance rénale chronique	54
I.3.2.4- Particularité de la fonction rénale de l'individu âgé	57
 <u>SECONDE PARTIE : PATHOGENIE, FACTEURS DE RISQUE ET PREVENTION DES NEPHROPATHIES D'ORIGINE MEDICAMENTEUSE CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES</u>	59
<u>II.1- IMPORTANCE DES NEPHROPATHIES D'ORIGINE MEDICAMENTEUSE</u>	61
<u>II.1.1- Vulnérabilité du rein à l'action toxique des médicaments</u>	61
II.1.1.1- Le rein présente une multiplicité de fonctions altérables	62
II.1.1.2- Le rein présente des caractéristiques anatomophysiologiques favorisant le contact des xénobiotiques avec les différentes structures rénales	62
II.1.1.3- Le rein présente des caractéristiques anatomophysiologiques le rendant particulièrement sensible à l'ischémie	63
II.1.1.4- Contextes physiopathologiques prédisposant le rein à l'action toxique des médicaments	63
<u>II.1.2- Données épidémiologiques et principaux médicaments néphrotoxiques</u>	64
II.1.2.1- Incidence des néphropathies d'origine médicamenteuse	65
II.1.2.2- Principaux médicaments en cause d'après l'enquête de la société de Néphrologie	65
II.1.2.3- Gravité de la toxicité rénale des médicaments	65
II.1.2.4- Difficulté d'imputabilité des accidents rénaux aux effets	

secondaires des médicaments	66
<u>II.2- LES NEPHROPATHIES CORRESPONDANT A UNE PERTURBATION DU FONCTIONNEMENT RENAL PROVOQUEE PAR LE MODE D’ACTION PHARMACOLOGIQUE OU LES CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES DES SUBSTANCES MEDICAMENTEUSES</u>	67
<u>II.2.1- Les IRA fonctionnelles causées par le mode d’action pharmacologique de certains médicaments</u>	67
<u>II.2.1.1- L’IRA fonctionnelle induite par les anti-inflammatoires non stéroïdiens</u>	68
II.2.1.1.1- Présentation générale des AINS en médecine des carnivores domestiques	68
II.2.1.1.1.1- Rappels de pharmacologie des AINS	68
* <i>Structure générale et classification</i>	68
* <i>Pharmacocinétique des AINS</i>	69
* <i>Action pharmacologique des AINS</i>	71
II.2.1.1.1.2- Indications des AINS en médecine des carnivores domestiques	74
II.2.1.1.1.3- Effets indésirables des AINS	76
II.2.1.1.2- Mécanisme physiopathologique et caractéristiques de l’IRA induite par les AINS	77
II.2.1.1.2.1- Les prostaglandines rénales	77
* <i>Mode d’action et répartition des prostaglandines rénales</i>	77
* <i>Principaux effets biologiques des prostaglandines rénales</i>	79
II.2.1.1.2.2- Les dysfonctionnements rénaux induits par les AINS	82
* <i>IRA fonctionnelle</i>	82
* <i>Perturbations hydroélectrolytiques</i>	82
II.2.1.1.2.3- Les inhibiteurs spécifiques Cox2 (coxibs) sont-ils moins néphrotoxiques que les AINS classiques ?	83
<u>II.2.1.2- L’IRA fonctionnelle induite par les inhibiteurs de l’enzyme de conversion de l’angiotensinogène (IECA)</u>	85
<u>II.2.1.3- Autres médicaments responsables d’une IRA fonctionnelle</u>	85
<u>II.2.3- IRA obstructive</u>	86
<u>II.2.3.1- Formation de lithiases urinaires par induction de désordres métaboliques</u>	86
<u>II.2.3.2- Précipitation urinaire de médicaments dans la lumière des tubules</u>	88
II.2.3.2.1- Médicaments responsables de la formation de cristaux Urinaires	88
II.2.3.2.2- Facteurs prédisposant à la cristallisation médicamenteuse	88
<u>II.3- LES NEPHROPATHIES CORRESPONDANT A UNE ATTEINTE LESIONNELLE DU PARENCHYME RENAL PROVOQUEE PAR DES SUBSTANCES MEDICAMENTEUSES</u>	90
<u>II.3.1- Néphropathies tubulo-interstitielles aiguës induites par l’ischémie rénale suite à l’action vasoconstrictrice</u>	

<u>de certaines substances médicamenteuses</u>	90
<u>II.3.1.1- Pathogénie des NTIA d'origine ischémique</u>	90
II.3.1.1.1- Perturbation de l'hémodynamisme rénale	90
II.3.1.1.2- Altération du métabolisme des cellules tubulaires	92
II.3.1.1.3- Altération de la morphologie des tubules rénaux	93
II.3.1.1.4- Altération du fonctionnement rénal responsable d'une IRA parenchymateuse	94
<u>II.3.1.2- La NTIA induite par les produits de contraste iodés hydrosolubles</u>	95
II.3.1.2.1- Présentation générale des PCIH en médecine vétérinaire	96
II.3.1.2.2- Pathogénie et caractéristiques de la NTIA induite par les produits de contraste iodés hydrosolubles (PCIH)	98
II.3.1.2.2.1- Définition et épidémiologie de la néphropathie induite par les PCIH	98
* <i>Définition/incidence</i>	98
* <i>Les individus à risques</i>	99
II.3.1.2.2.2- Mécanismes physiopathologiques impliqués dans la néphrotoxicité des PCIH	100
* <i>Les PCIH induisent une ischémie rénale à l'origine d'une nécrose des cellules tubulaires de la branche ascendante large de l'Anse de Henlé</i>	100
* <i>L'effet sludge participe à une réduction de l'approvisionnement en O₂ des cellules tubulaires de la branche ascendante large de l'anse de Henlé</i>	103
* <i>Cytotoxicité directe des PCIH exercée sur les cellules tubulaires proximales</i>	104
II.3.1.2.3- Prévention du risque néphrotoxique lié à l'administration de PCIH	105
* <i>Limitation des facteurs de risque</i>	105
* <i>Expansion volémique</i>	107
* <i>Traitements préventifs par des molécules néphroprotectrices</i>	107
<u>II.3.1.3- La NTIA induite par l'amphotéricine B</u>	108
 <u>II.3.2- Néphropathies tubulo-interstitielles aiguës (NTIA) induites par l'action cytotoxique directe des molécules médicamenteuses</u>	 110
<u>II.3.2.1- La NTIA induite par les antibiotiques aminosides</u>	110
II.3.2.1.1- Présentation générale des aminosides en médecine vétérinaire	110
II.3.2.1.1.1- Rappels de pharmacologie des aminosides	110
* <i>Structure générale et classification</i>	110
* <i>pharmacocinétique</i>	111
* <i>Activité antibactérienne</i>	112
II.3.2.1.1.2- Indications des aminosides en médecine vétérinaire	112
II.3.2.1.1.3- Les effets indésirables des aminosides	114
* <i>Intolérance locale</i>	114
* <i>Blocage neuromusculaire</i>	114
* <i>L'ototoxicité</i>	114
II.3.2.1.2- Pathogénie et caractéristiques de la NTIA induite par les aminosides	115

II.3.2.1.2.1- De la fixation des aminosides à la bordure en brosse à la mort des cellules tubulaires proximales	115
<i>* Accumulation des aminosides dans les cellules tubulaires proximales des néphrons</i>	115
<i>* Interaction aminosides/phospholipides dans les lysosomes conduisant à une phospholipidose</i>	116
<i>* Mort des cellules tubulaires proximales</i>	116
II.3.2.1.2.2- De la mort des cellules tubulaires proximales à la NTIA	119
II.3.2.1.2.3- L'IRA induite par les aminosides	119
<i>* Réduction du débit de filtration glomérulaire et rétention des produits du métabolisme azoté</i>	119
<i>* Une polyurie hypoosmotique</i>	120
<i>* Les manifestations cliniques de l'IRA organique induite par les aminosides</i>	120
II.3.2.1.3- Prévention du risque néphrotoxique des aminosides	120
II.3.2.1.3.1- Eviction des facteurs de risque et bonnes pratiques de prescription	120
<i>* Eviction des facteurs de risque</i>	120
<i>* Bonnes pratiques de prescription</i>	120
II.3.2.1.3.2- Les stratégies préventives à l'étude	121
<i>* Prévenir l'accumulation des aminosides dans le rein</i>	121
<i>* Prévenir ou diminuer la phospholipidose rénale</i>	122
II.3.2.2- La NTIA induite par un anti-cancéreux : le cisplatine	123
II.3.2.2.1- Présentation générale du cisplatine en médecine vétérinaire	123
II.3.2.2.1.1- Rappels sur la pharmacologie du cisplatine	123
<i>* Structure du cisplatine</i>	123
<i>* Pharmacocinétique</i>	123
<i>* Mode d'action</i>	124
II.3.2.2.1.2- Indications du cisplatine en médecine des carnivores domestiques	124
II.3.2.2.1.3- Effets indésirables du cisplatine	125
II.3.2.2.2- Pathogénie et caractéristiques de la NTIA induite par le cisplatine	125
II.3.2.2.2.1- Facteurs de risque et épidémiologie des IRA induites par le cisplatine	125
II.3.2.2.2.2- Manifestations morphologiques et biologiques de la néphrotoxicité du cisplatine	126
<i>* Manifestations morphologiques rénales de la néphrotoxicité du cisplatine</i>	126
<i>* Manifestations biologiques de la néphrotoxicité du cisplatine</i>	127
II.3.2.2.2.3- Mécanisme physiopathologiques impliqués dans la néphrotoxicité du cisplatine	127
<i>* Accumulation du cisplatine dans les cellules tubulaires proximales</i>	127
<i>* Mécanismes cellulaires potentiels à l'origine de la mort des cellules tubulaires proximales</i>	128

<i>* Implication du TNF α dans la néphrotoxicité du cisplatine</i>	130
II.3.2.2.3- Prévention du risque néphrotoxique lié à l'administration du cisplatine	133
II.3.2.2.3.1- Eviter les facteurs de risque	133
<i>* L'existence d'une affection rénale</i>	133
<i>* L'heure d'injection du produit</i>	133
<i>* L'administration concomitante d'autres molécules néphrotoxiques.....</i>	133
II.3.2.2.3.2- Protocole d'hyperhydratation et diurèse forcée	133
II.3.2.2.3.3- Voies de recherche = association du cisplatine à des molécules réduisant sa néphrotoxicité	134
II.3.2.2.3.4- Alternative thérapeutique = le carboplatine	135
<u>II.3.3- Néphropathies glomérulaires, interstitielles ou vasculaires aiguës induites par un mécanisme immuno-allergique vis-à-vis de molécules médicamenteuses</u>	136
<u>II.3.3.1- Les glomérulopathies induites par les médicaments selon un mécanisme immuno-allergique</u>	136
II.3.3.1.1- Les glomérulopathies induites par des sels métalliques	136
II.3.3.1.2- Les glomérulopathies induites par des médicaments contenant un radical sulfhydryle dans leur molécule	137
II.3.3.1.3- Autres médicaments responsables de glomérulopathies	137
<u>II.3.3.2- Les néphropathies interstitielles aiguës (NIA) induites par les médicaments selon un mécanisme immunoallergique</u>	137
II.3.3.3- Les néphropathies vasculaires d'origine médicamenteuse	141
<u>CONCLUSION</u>	147
<u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	149

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 :	Réabsorption/sécrétion de quelques médicaments le long du tubule	32
Tableau 2 :	Comparaison entre le niveau de fonctionnement des néphrons et les manifestations typiques du dysfonctionnement rénal	41
Tableau 3 :	Etiologie de l'insuffisance rénale chez le chien et le chat	45
Tableau 4 :	Maladies et lésions rénales potentiellement responsables d'IRC chez le chien et le chat	50
Tableau 5 :	Bilan biologique de l'IRC chez le chien et le chat	57
Tableau 6 :	Contextes pathologiques prédisposant le rein à l'action toxique des médicaments	64
Tableau 7 :	Principaux médicaments en cause dans les IRA d'après la société de néphrologie.....	65
Tableau 8 :	Classification chimique des AINS	68
Tableau 9 :	Ratio de sélectivité Cox1/Cox2 de quelques AINS	74
Tableau 10 :	Effets thérapeutiques des AINS	75
Tableau 11 :	Les Effets indésirables des AINS	76
Tableau 12 :	Fonction des prostaglandines rénales	79
Tableau 13 :	Situations pathologiques sollicitant l'intervention du système d'autorégulation rénal	80
Tableau 14 :	Facteurs métaboliques et médicaments impliqués dans la lithogenèse	87
Tableau 15 :	Facteurs prédisposant à la cristallisation médicamenteuse	88
Tableau 16 :	Facteurs de risque impliqués dans le développement des néphropathies induites par les PCIH	99
Tableau 17 :	Facteurs de risque impliqués dans le développement de la néphrotoxicité de l'amphotéricine B	109
Tableau 18 :	Spécialités pharmaceutiques vétérinaires pour injections parentérales à base d'aminosides destinées aux carnivores domestiques	113
Tableau 19 :	Doses indicatrices des principaux aminosides utilisés par voie injectable en thérapeutique des carnivores domestiques	113
Tableau 20 :	Principales altérations provoquées par les aminosides dans le cortex rénal	118
Tableau 21 :	Mécanismes intracellulaires potentiels à l'origine de l'action toxique du cisplatine sur les cellules tubulaires proximales	129
Tableau 22 :	Médicaments responsables de NIA immunoallergiques.....	138
Tableau 23 :	Arguments diagnostiques en faveur d'une NIA médicamenteuse devant une IRA.....	139
Tableau 24 :	Résumé des caractéristiques des principales néphropathies d'origine médicamenteuse chez les carnivores domestiques	144-145

LISTE DES FIGURES

Figure 1 :	Aspect macroscopique du rein sur une coupe sagittale.....	22
Figure 2 :	Organisation schématique de l'unité fonctionnelle du rein : le néphron.....	23
Figure 3 :	Organisation de la vascularisation rénale.....	24
Figure 4 :	Barrière de filtration.....	26
Figure 5 :	Représentation schématique des différentes forces impliquées dans la filtration glomérulaire.....	27
Figure 6 :	Corpuscule de malpighi et appareil juxtaglomérulaire.....	28
Figure 7 :	Schématisation du double transport responsable de la sécrétion tubulaire proximale de molécules médicamenteuses	32
Figure 8 :	Physiopathologie du syndrome néphrotique.....	44
Figure 9 :	Pathogénie des néphrites tubulo-interstitielles.....	47
Figure 10 :	Evolution du DFG lors de maladie rénale.....	51
Figure 11 :	Conséquences tissulaires de l'hypertension artérielle glomérulaire.....	53
Figure 12 :	Facteurs impliqués dans la progression de l'IRC.....	53
Figure 13 :	Cascade de l'acide arachidonique (AR).....	72
Figure 14 :	Comparaison des mécanismes d'action des AINS non sélectifs et des inhibiteurs spécifiques des Cox2 au niveau moléculaire.....	73
Figure 15 :	Répartition des prostaglandines rénales.....	78
Figure 16 :	Perturbation rénales fonctionnelles induites par les AINS.....	84
Figure 17 :	Perturbation de l'hémodynamisme rénal par les médicaments	91
Figure 18 :	Processus métaboliques générateurs de radicaux libres.....	93
Figure 19 :	Pathophysiologie de l'IRA d'origine ischémique	95
Figure 20 :	Modification de la vélocité des hématies dans les vaisseaux médullaires de reins de rats après injection intraveineuse de PCIH, de mannitol et de solution de Ringer Lactate (D'après Liss).....	101
Figure 21 :	Pourcentage de patients développant une IRA suite à l'injection de PCIH de haute (diatrizoate) ou de basse osmolalité (iohexol) parmi différents groupes à risque d'après l'étude menée par Rudnick et coll.. RI : Insuffisance Rénale ;DM : Diabète Mellitus.....	106
Figure 22 :	Modifications ultrastructurales des cellules tubulaires proximales induites par un traitement aux aminosides.....	117
Figure 23 :	Rôle central du TNF α dans les processus physiopathologiques conduisant à l'IRA induite par le cisplatine (SOD : superoxyde dismutase, GSH : glutathion réduit, GP : glutathion peroxydase).....	130
Figure 24 :	Effets des inhibiteurs du TNF α sur la néphrotoxicité du cisplatine.....	132
Figure 25 :	Effets du cisplatine sur la morphologie du rein de souris de génotype sauvage (WT) et de souris présentant une déficience du gène codant pour le TNF α (KO).....	132
Annexe I :	Ultrastructure des cellules caractérisant les différentes parties du tubule.....	38
Annexe II :	Réabsorptions et sécrétions tubulaires.....	39

INTRODUCTION

Dans l'organisme des carnivores domestiques, des médicaments empruntent différentes voies d'élimination (air, sécrétion, bile, urine). Le mécanisme majeur d'élimination de ces substances est rénal. Il concerne les principes actifs ionisés au pH plasmatique, les molécules de faible liposolubilité et dont le poids moléculaire est inférieur à 35000 Daltons (26, 289). L'élimination rénale comporte trois étapes (filtration glomérulaire, réabsorptions et sécrétions tubulaire spécifiques) au cours desquels les médicaments pourront avoir une action néfaste sur les reins soit en perturbant leur fonctionnement soit en altérant leur structure. Aussi, des molécules appartenant à des classes thérapeutiques indispensables et largement utilisées sont responsables de la survenue d'insuffisance rénale chez les carnivores domestiques.

Les néphropathies d'origine médicamenteuses encore peu documentées en médecine vétérinaire sont aujourd'hui largement considérées en néphrologie humaine depuis que des enquêtes épidémiologiques ont révélé leur importance. La Société de Néphrologie, en particulier estime que les insuffisances rénales aiguës iatrogènes représentent 20% des insuffisances rénales aiguës admises à l'hôpital et que leur mortalité globale s'élève à 13% (162). Leurs conséquences à long terme ne sont pas connues car difficilement évaluables. Aussi, les néphropathies d'origine médicamenteuse rendent certainement compte d'une proportion non négligeable d'insuffisance rénale chez carnivores domestiques, celles-ci étant responsables d'une morbidité et d'une mortalité importante chez le chien et le chat (l'insuffisance rénale chronique représente la deuxième cause de mortalité de l'espèce féline) (68).

Ce travail apporte, à travers une étude bibliographique, une description des diverses néphropathies d'origines médicamenteuses en mettant en avant les processus pathogéniques et les catégories de patients à risque dans un objectif de prévention. La prévention de ce type de pathologie est essentielle car l'insuffisance rénale aiguë, une fois déclarée, est de pronostic très réservé : elle induit une mortalité supérieure à 70% et le passage à une insuffisance rénale chronique est fréquent en cas de guérison (70,215).

La première partie sera consacrée au rappel des caractéristiques anatomiques et physiologiques du rein ainsi qu'à la description des mécanismes physiopathologiques et des manifestations cliniques des différentes pathologies rénales, constants quelque soit l'origine de l'atteinte rénale.

La seconde partie présentera les différents mécanismes d'action toxique des substances médicamenteuses et les contextes physiopathologiques souvent nécessaires à l'expression clinique de leur néphrotoxicité. La prévention des insuffisances rénales aiguës iatrogènes passera par la prise en compte des ces facteurs de risque et par l'application de stratégies thérapeutiques préventives visant à empêcher l'action délétère des médicaments sur le rein.

PREMIERE PARTIE:

DU REIN SAIN

AU

REIN PATHOLOGIQUE

Les reins sont des organes vitaux, plurifonctionnels.

Ils concourent au maintien de l'homéostasie du milieu intérieur en gérant l'excrétion hydro-électrolytique et l'élimination de déchets du métabolisme (déchets du métabolisme azoté, molécules exogènes dont la grande majorité des médicaments et leurs métabolites) toxiques pour l'organisme. Ils possèdent aussi des fonctions hormonales qui s'exercent sur divers métabolismes extra-rénaux (vasculaire, osseux, sanguin) et qui participent à la régulation de sa propre activité (169, 72, 45, 67, 232, 233).

Une molécule néphrotoxique est susceptible de perturber le fonctionnement des reins ou d'altérer leur structure. Aussi, la connaissance de la structure et de la physiologie rénale est-elle indispensable à la compréhension de la pathogénie et de la physiopathologie des différentes néphropathies induites par certains médicaments.

I.1- ARCHITECTURE DU REIN DES CARNIVORES DOMESTIQUES

I.1.1- MORPHOLOGIE DU REIN DES CARNIVORES DOMESTIQUES

I.1.1.1- Topographie rénale

Sur une coupe sagittale de l'organe, le rein apparaît constitué de quatre parties :

- la capsule rénale, fibreuse, qui enveloppe totalement l'organe
- le cortex
- la médullaire rénale, elle-même divisée en une partie externe et une partie interne est deux fois plus épaisse que le cortex
- le sinus rénal qui comprend le bassinet et ses récessus (diverticules).

Cette cavité collecte l'urine formée dans le parenchyme et communique avec l'uretère au niveau du hile (249,251).

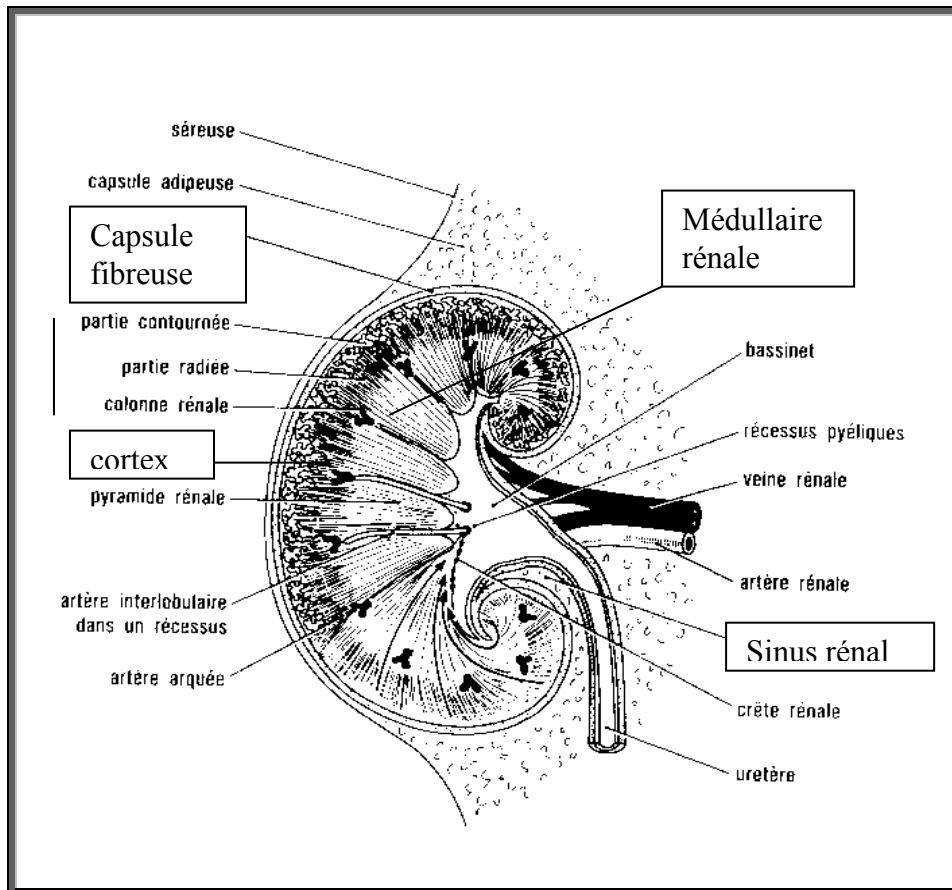


Figure 1 : Aspect macroscopique du rein sur une coupe sagittale (D'après 72)

I.1.1.2- L'Agencement néphronique

L'unité fonctionnelle est le néphron dont le nombre moyen est de 500000 (entre 300000 et 700000) par rein chez le chien et 200000 par rein chez le chat.

Chaque néphron est constitué d'un glomérule rénal où le sang est filtré pour former l'urine primitive et d'une partie tubulaire dans laquelle s'écoule l'urine pour subir des échanges sélectifs avec le plasma à travers l'épithélium tubulaire. Il en résulte la formation d'une urine définitive dans le bassinot rénal (44,70).

L'ultrastructure des cellules épithéliales délimitant les tubules a permis de distinguer différents segments (75, 71, 44):

- le tubule proximal
- l'anse de Henlé
- le tubule distal
- le tube collecteur : chaque tube collecteur draine plusieurs néphrons, il fusionne dans la médullaire interne avec d'autres tubes collecteurs pour constituer un tube de plus fort calibre : le tube de Bellini, celui-ci se termine par un tube papillaire qui s'ouvre dans le bassinot (75).

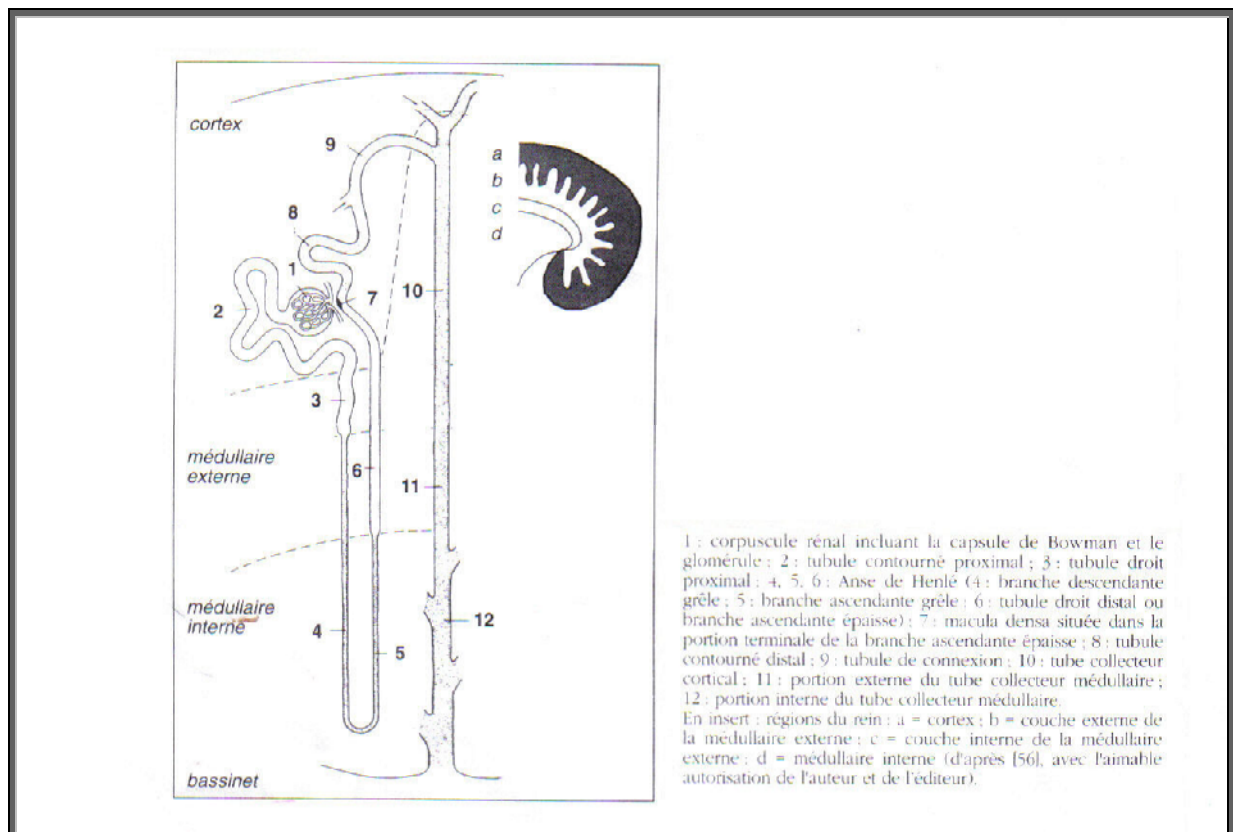


Figure 2 : Organisation schématique de l'unité fonctionnelle du rein : le néphron (D'après 44)

La structure du néphron sera décrite en même temps que sa physiologie car les deux sont interdépendantes.

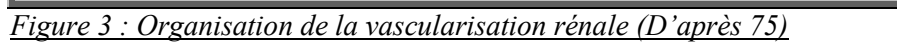
Les néphrons des carnivores domestiques sont tous de type long, c'est-à-dire que l'anse de Henlé atteint au moins la jonction entre la médullaire externe et la médullaire interne (44).

I.1.2- VASCULARISATION DU REIN DES CARNIVORES DOMESTIQUES

Le débit sanguin dans les reins est très élevé puisqu'il représente environ un quart du débit cardiaque alors que les reins représentent seulement 0.5 à 1 % du poids corporel des carnivores domestiques (44).

Le rein possède une vascularisation très dense et inégalement répartie puisqu'elle intéresse à 80% le cortex. Ceci s'explique par le fait qu'elle est indispensable aux échanges d'eau et de solutés entre néphrons et capillaires situés principalement dans le cortex. La médulla, faiblement irriguée, sera sensible à l'ischémie (44, 75, 249).

Le sang provient de l'aorte abdominale, celle-ci donne naissance aux deux artères rénales qui se divisent chacune à environ 1 cm du hile en 3 à 6 branches interlobaires (dorsales et ventrales) par rein. Ces branches se divisent à leur tour en artère arciforme puis en artère droite qui se ramifie en capillaires irriguant la médullaire et en artère interlobulaire. Cette



Cette vascularisation forme un réseau capillaire de type terminal, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de possibilité de suppléance vasculaire entre deux territoires adjacents irrigués par deux rameaux artériels différents ce qui explique la fréquence des infarctus du rein (l'étendue lésionnelle ne concerne alors que la zone ischémisée de l'organe) (75,249).

Un système d'auto-régulation rénale permet de maintenir la pression artérielle rénale constante malgré les fluctuations de la pression artérielle systémique (variation inférieure à 10% pour des valeurs de pression artérielle comprises entre 80 et 180 mmHg).

I.2- PHYSIOLOGIE DU REIN DES CARNIVORES DOMESTIQUES

Le rein est un organe primordial. Par ses multiples fonctions, il assure l'homéostasie du milieu intérieur en éliminant l'eau et les solutés en fonction de la composition et du volume du compartiment extra-cellulaire et possède des fonctions endocrines. On peut comprendre alors à la fois les répercussions cliniques importantes associées à un dysfonctionnement rénal et la fragilité de ce système soumis à des régulations complexes.

Les xénobiotiques pourront avoir des effets néfastes à différents niveaux lors de leur élimination rénale soit en altérant la structure du rein soit en perturbant son fonctionnement comme c'est le cas pour des molécules médicamenteuses éliminées par le rein sous forme intacte ou de métabolites actifs.

Nous décrirons dans cette partie les différentes fonctions du rein ainsi que le devenir des xénobiotiques à son niveau.

I.2.1- Maintien de l'équilibre hydro-électrolytique de l'organisme et élimination de déchets endogènes et exogènes

L'élimination de l'eau et des solutés est assurée par le néphron. Son ultrastructure a permis de distinguer différents segments, chacun dévolu à une étape de la formation de l'urine.

I.2.1.1- Formation de l'urine primitive au niveau du corpuscule de Malpighi

La formation de l'urine primitive a lieu au sein des corpuscules de Malpighi constitués chacun d'un peloton de capillaires issus d'une artéριοle glomérulaire afférente et repris par une artéριοle glomérulaire efférente séparé de la capsule de Bowman par une basale épaisse (44, 75, 177).

Cette première étape de l'élimination rénale correspond à un phénomène passif, unidirectionnel d'ultrafiltration de l'eau et des substances dissoutes dans le plasma à travers le filtre glomérulaire. Il en résulte la formation d'une urine primitive dans l'espace de Bowman.

I.2.1.1.1- Nature du filtre glomérulaire et des molécules filtrées

Le type de molécules filtrées par le rein est conditionné par la nature du filtre glomérulaire, celui-ci est constitué de trois couches superposées :

- Les fenêtres de l'endothélium des capillaires glomérulaires (pores de 50 à 100 nm de diamètre) recouvertes de glycocalyx électronégatifs.
- La basale glomérulaire épaisse de 110 à 190 nm (*lamina densa*)
- Les fentes de filtration entre les pédicules des podocytes (pédicelles) tapissées de glycocalyx constituant le feuillet interne de la capsule de Bowman.

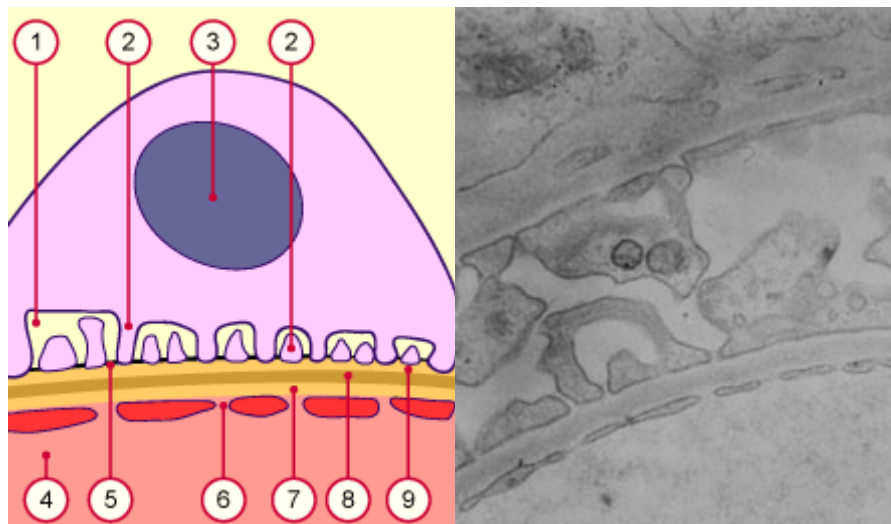


Figure 4 : Barrière de filtration *Microscopie électronique*
 1- espace de Bowman ; 2- pédicelle ; 3- noyau du podocyte ;
 4- lumière capillaire ; 5- fente de filtration ; 6- pore de
 l'endothélium ; 7- lamina rara interna ; 8- lamina densa ;
 9- lamina rara externa (D'après 87)

Les caractéristiques des molécules constituant des facteurs limitants leur filtration glomérulaire sont donc :

- la charge négative des molécules : les différentes couches étant fortement électronégatives, elles repoussent les anions et donc les protéines au PH sanguin de 7,4.
- la taille des molécules : les molécules neutres filtrent librement pour un poids moléculaire inférieur à 68000 daltons.

Aussi, ayant pour la grande majorité un faible poids moléculaire, les xénobiotiques filtrent au niveau du glomérule sous leur forme libre. Par contre, la forme liée aux protéines plasmatiques demeure dans le liquide circulant mais peut être sécrétée plus loin dans le tubule (75, 44, 250).

I.2.1.1.2- facteurs impliqués dans la détermination du débit de filtration glomérulaire

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) déterminant le taux de formation par le rein du filtrat glomérulaire à partir du plasma dépend de plusieurs facteurs :

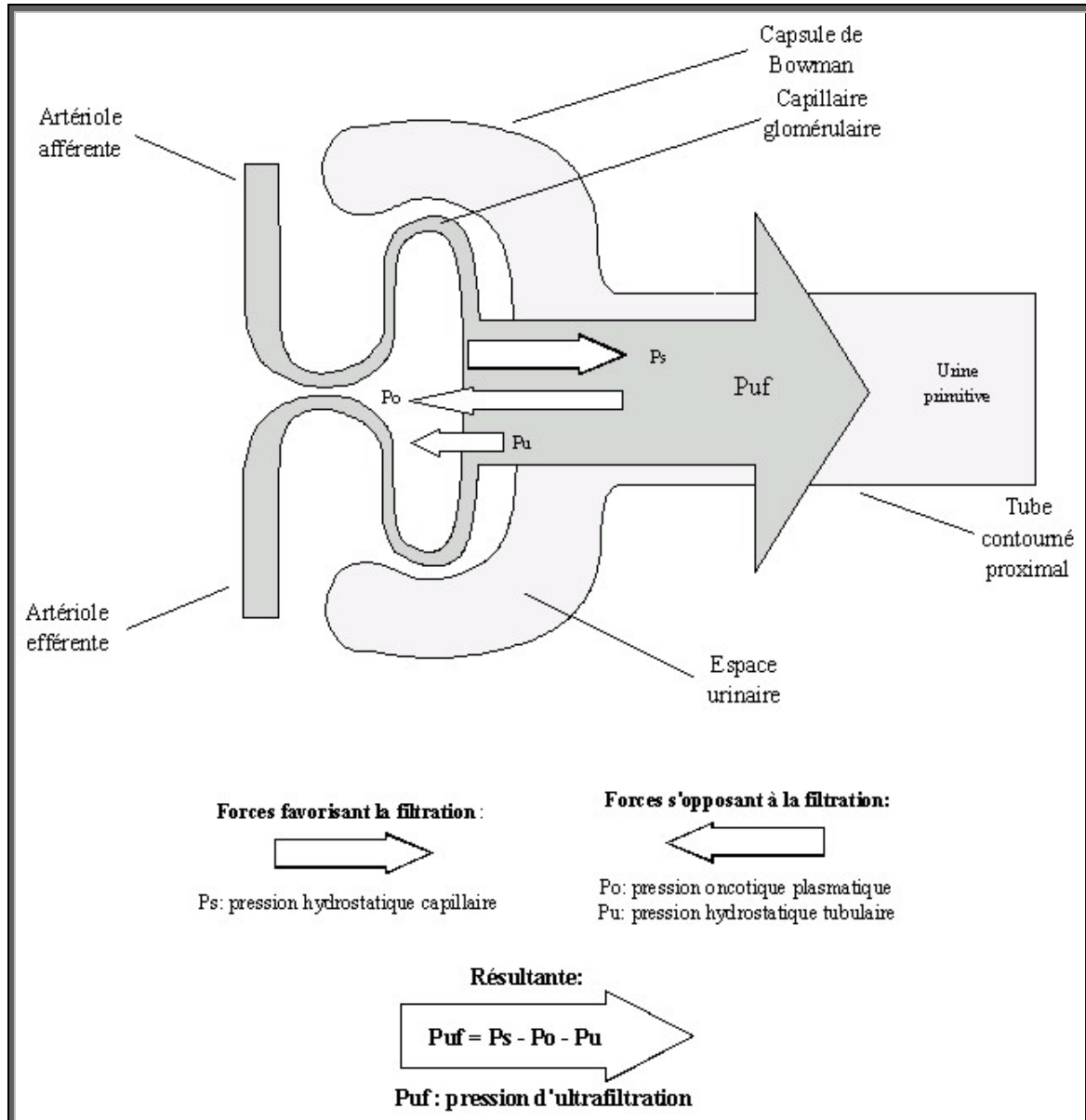


Figure 5 : Représentation schématique des différentes forces impliquées dans la filtration glomérulaire (D'après 37)

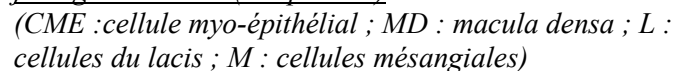
- Le gradient de pression hydrostatique entre la lumière des capillaires glomérulaires et l'espace de Bowman (δP). Cela correspond à la différence entre la pression sanguine intracapillaire (P_s) et la pression hydrostatique de l'urine dans l'espace de Bowman (P_u). La P_s dépend elle-même de la pression de perfusion rénale et de l'équilibre entre les résistances pré-glomérulaires (artériole afférente) et post-glomérulaires (artériole efférente).

- Le gradient de pression oncotique entre la lumière des capillaires glomérulaires et l'espace de Bowman ($\delta \pi$). Le filtre glomérulaire étant imperméable à la plupart des

- Le débit plasmatique rénal.

$$P_{uf} = \delta P - \delta \pi = (P_s - P_u) - P_o$$
$$\text{DFG} = \text{Kf} * \text{Puf}$$

*** L'appareil juxtaglomérulaire**



- 28 -

paroi du tube contourné distal. Ces cellules sont prismatiques (plus hautes et plus étroites) et ont un noyau arrondi ou ovale situé au pôle apical.

- les cellules mésangiales extraglomérulaires dites cellules du lacis remplissent l'apex entre l'artériole afférente et l'artériole efférente. Leur rôle exact reste encore à élucider.

- les cellules myo-épithéliales ou juxtaglomérulaires («cellules granuleuses») remplacent les cellules musculaires lisses de la média dans la partie terminale de l'artériole afférente. Ces cellules plus ou moins cubiques ont des propriétés contractiles. Elles ont aussi une fonction sécrétrice endocrine. Elles contiennent des granulations (grains de rénine). Ces cellules jouent un rôle de barorécepteur, c'est à dire qu'elles sont sensibles à la pression sanguine. Les cellules juxtaglomérulaires sont innervées uniquement par des fibres sympathiques (pas d'innervation parasympathique). La sécrétion de rénine augmente lors de libération par les fibres adrénergiques de noradrénaline et dopamine induisant une vasoconstriction des artérioles afférentes (75,87).

***Système d'autorégulation du DFG et du débit sanguin rénal**

C'est un système qui permet au rein de garder un débit de filtration glomérulaire constant, malgré des variations de la PA systémique.

Lorsque la pression artérielle moyenne (et donc la pression de perfusion du rein) varie de 160 à 80 mm Hg, le débit de filtration glomérulaire (DFG) et le débit sanguin rénal se modifient peu. Par contre, lorsque la pression de perfusion rénale descend en dessous de 80 mmHg, le DFG et le DSR diminuent progressivement.

Deux mécanismes entrent en jeu (139) :

◇ le mécanisme myogénique :

C'est une propriété de tous les vaisseaux de l'organisme. Quand la pression augmente dans un vaisseau, cela étire les parois du vaisseau, et cet étirement induit l'ouverture des canaux calciques sensibles à l'étirement. Ces canaux se trouvent dans la paroi des cellules musculaires lisses de l'artériole glomérulaire afférente (AGA). Ils provoquent sa contraction par entrée de calcium dans les cellules musculaires lisses. De même, une diminution de la pression artérielle provoquera une vasodilatation de l'AGA *via* la réponse myogénique inverse.

◇ le rétrocontrôle tubulo-glomérulaire :

Le rétrocontrôle tubuloglomérulaire est un mécanisme de couplage entre la fonction tubulaire et l'hémodynamique rénale. Lorsque le débit de NaCl augmente à la fin de l'anse de Henlé, l'artériole afférente et le mésangium se contractent pour diminuer le DFG. Ce système de couplage est rendu possible par la proximité anatomique entre des cellules épithéliales spécialisées de la fin de la branche large ascendante de l'anse de Henlé (constituant la *macula densa*), des cellules myoépithéliales de la paroi artériolaire afférente capables de synthétiser et de sécréter la rénine active et des cellules du lacis, l'ensemble de ces 3 structures constituant l'appareil juxta-glomérulaire. La réabsorption active de sodium se fait dans les cellules de la macula densa par un transporteur apical $\text{Na}^+ - \text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$. Ce processus actif nécessite la consommation d' O_2 et d'ATP qui est dégradé en métabolites dont l'adénosine.

Lorsque le débit et/ou la concentration de chlore augmente au niveau de la *macula densa* (signalant une augmentation du DFG), le transporteur $\text{Na}^+ - \text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ est activé et le métabolisme cellulaire aboutit à la production d'adénosine (médiateur) qui déclenche la contraction de l'artériole afférente et probablement du mésangium (réduction de la surface de filtration). L'ensemble de ces phénomènes aboutit à la diminution du DFG et donc finalement du débit de NaCl à la macula densa.

Par contre, quand les cellules de la *macula densa* perçoivent moins de chlore, elles vont déclencher la sécrétion de rénine. La rénine déclenche la production d'angiotensine II. L'angiotensine induit une constriction des artérioles afférentes et efférentes du glomérule, en même temps qu'une libération locale de prostaglandines vasodilatatrices agissant sur l'artériole afférente. La modification des résistances pré et post-glomérulaires induites par la libération de rénine empêche la chute du DFG malgré une diminution de la perfusion rénale.

Un déséquilibre de synthèse de l'angiotensine et des prostaglandines provoquées par des substances médicamenteuses est donc incriminé dans la pathogénie de certaines IRA iatrogènes.

I.2.1.2-Echanges hydro-électrolytiques le long du tubule (cf : annexe II) (250, 66, 44, 177, 71)

Le rôle du tubule consiste à réabsorber la presque totalité de l'eau filtrée (environ 99,4%), à réabsorber les solutés du filtrat glomérulaire utiles à l'organisme et à sécréter les métabolites nuisibles au bon fonctionnement de l'organisme et non ou insuffisamment filtré au niveau du glomérule.

Aussi, les transports mis en jeu dans l'épithélium des tubules rénaux, modifiant sélectivement la composition de l'urine pour satisfaire à l'homéostasie corporelle, font intervenir des mécanismes actifs sous régulation hormonale

I.2.1.2.1-Echanges au niveau du tubule proximal

Le tubule proximal est subdivisé en partie contournée et partie droite. Il est situé dans le cortex rénal.

Sa structure cellulaire particulière traduit une grande capacité à assurer des transports actifs de substances :

- nombreuses et hautes microvillosités de la membrane luminale (bordure en brosse), invaginations au pôle basal
- nombreuses mitochondries. (cf : annexe I)

*** Réabsorptions tubulaires proximales**

Certains électrolytes filtrés sont essentiels à l'homéostasie corporelle (eau, glucose, acides aminés, potassium, phosphate) et sont presque totalement résorbés au niveau du tubule proximal par des mécanismes nécessitant de l'énergie, la force motrice principale étant le gradient électrochimique d'ion sodium établi par le transporteur Na^+ / K^+ ATPase dépendante localisée dans la membrane basolatérale. Le caractère actif des transports rend possible une régulation du taux de réabsorption des molécules selon les besoins de

l'organisme. Ce taux sera fonction de la prise alimentaire, du métabolisme et du pourcentage de perte extra-rénale de ces substances.

Aussi, dans des conditions normales, environ 75% de Na^+ , 70% de K^+ , 80-95% de Ca^{++} , 95 à 97% Mg^{++} , 75 à 95% de phosphates, 45% de l'urée, la presque totalité du glucose, des acides aminés et des ions bicarbonates sont réabsorbés.

L'eau est réabsorbée passivement selon le gradient osmotique créé par la réabsorption de sodium.

Il en résulte à la sortie du tubule proximal une urine iso-osmotique au plasma (environ 300 mOsm) dont le volume ne représente plus que 20 à 25% du volume de l'urine primitive.

Par ailleurs, des processus d'endocytose, saturables et de faible capacité assurent la réabsorption de la majeure partie des protéines de faible poids moléculaire. Aussi, certains xénobiotiques sont réabsorbés par pinocytose. Pour les molécules endogènes, une digestion enzymatique se produit, par la suite, au sein des lysosomes mais certains xénobiotiques comme les aminoglycosides ne subissent pas cette digestion et s'accumulent dans la cellule tubulaire provoquant sa destruction.

***Sécrétions tubulaires proximales**

Le tubule proximal assure la sécrétion active :

- de protons
- de petites molécules, notamment d'urée et chez le chien mâle de créatinine
- d'acides et de bases faibles notamment de nombreux xénobiotiques.

Ces sécrétions mettent en jeu des systèmes de transport distincts pour les anions et les cations faisant intervenir chacun deux transporteurs : un transporteur actif dans la membrane basolatérale des cellules qui prend en charge la forme libre, ionisée du xénobiotique dans le plasma et la concentre dans la cellule tubulaire en utilisant l'énergie d'hydrolyse de l'ATP, un transporteur passif dans la membrane de la bordure en brosse qui libère la substance dans la lumière du néphron selon le gradient de concentration créé par le premier transporteur.

Le débit plasmatique rénal conditionne la vitesse d'élimination de ces substances jusqu'à ce que la vitesse maximale d'élimination soit atteinte lorsque les transporteurs sont saturés. Or, ces transporteurs sont peu sélectifs, ce qui rend compte des phénomènes de compétitions existants entre différentes molécules (exemple : la cimétidine à forte dose inhibe la sécrétion tubulaire des bases)

Par ailleurs, le double transport membranaire peut expliquer la toxicité de certains médicaments comme la céfaloridine qui emprunte le premier transporteur et pas le second s'accumulant ainsi dans la cellule tubulaire et provoquant sa destruction.

Enfin, le caractère bidirectionnel de ces transports rend possible une réabsorption active de certains xénobiotiques (ex : furosémide) (269, 184).

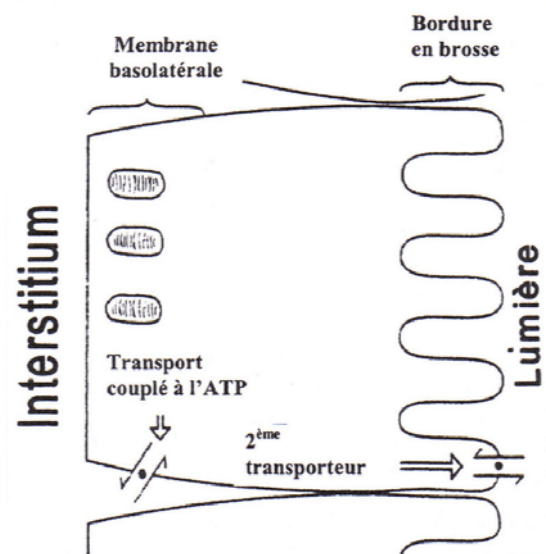


Figure 7 : Schématisation du double transport responsable de la sécrétion tubulaire proximale de molécules médicamenteuses (D'après 183)

Acides	Bases
Acétazolamide (S, R) Acide para-aminohippurique (S) Chlorothiazide (S, R) Céphalosporines (S), Dapsone (S) Furosémide (S) Glucuronides (S) Indométhacine (S) Méthotrexate (S) Nitrofurantoïne (R) Pénicillines (S, R) Phénolsulfonphtaléine (S, R) Phénylbutazone (S, R) Probénicide (S, R) Quinolones (S) Acide salicylique (S, R) Spironolactone (S) Sulfonamides (S, R)	Amphétamine (R) Diphenhydramine (R) Dopamine (S) Adrénaline (R) Histamine (S) Morphine (S) Néostigmine (S) Opiacés (R) Phénothiazines (R) Procaïne (S) Quinidine (S, R) Triméthoprim (S, R)
Inhibiteur compétitif: Probénicide	Inhibiteur compétitif: Cimetidine (fortes doses)

Tableau 1 : Réabsorption/sécrétion de quelques médicaments le long du tubule (D'après 194, 289)
 (R : réabsorption, S : sécrétion)

I.2.1.2.2- Echanges au niveau de l'anse de Henlé : concentration de l'urine par un système à contre courant.

L'anse de Henlé est constituée de trois parties :

- la branche grêle descendante
- la branche grêle ascendante
- la branche large ascendante

Les branches grêles sont constituées d'un épithélium simple à cellules aplaties, la branche large de cellules hautes contenant de nombreuses mitochondries au pôle basal; des microvillosités apparaissent au pôle apical dans la zone corticale. (*cf : annexe I*)

L'osmolarité de l'urine croit de la corticale vers la papille dans la branche descendante de l'anse de Henlé par un transfert passif de l'eau de la lumière tubulaire vers l'espace interstitiel hypertonique de la médulla rénale (environ 3000 mOsm chez le chat, 2400 chez le chien).

L'urine se dilue le long de la branche ascendante de l'anse de Henlé par réabsorption passive de chlorure de sodium au niveau de la médulla profonde et active au niveau de la médulla superficielle, l'épithélium de la branche ascendante large étant imperméable à l'eau.

L'hypertonie du tissu interstitiel médullaire est entretenue par la réabsorption de sodium au niveau de la branche ascendante et d'urée dans la partie médullaire du tube collecteur en présence d'hormone anti-diurétique (ADH).

L'urine parvenant dans la partie distale du tubule est hypo-osmotique chez le chien et iso-osmotique chez le chat par rapport au plasma.

Ce système à contre courant, permettant l'établissement d'un gradient osmotique cortico-papillaire dans le parenchyme rénal, est essentiel au processus de concentration de l'urine au niveau du tube collecteur.

I.2.1.2.3- Echanges au niveau du tubule distal et du tube collecteur

Le tubule distal est constitué de cellules épithéliales renfermant de nombreuses mitochondries et possédant des microvillosités mais moins nombreuses et moins hautes que celles du tubule proximal. (*cf : annexe I*)

Cette portion du néphron a pour fonction principale d'ajuster le volume final de l'urine selon les besoins hydriques corporels.

Ainsi, les cellules tubulaires distales assurent une réabsorption active de sodium parallèlement à une excrétion de protons et de potassium permettant une réabsorption passive d'eau. Cette réabsorption est stimulée par une hormone d'origine surrénalienne : l'aldostérone.

L'épithélium des tubes collecteurs est le siège d'une réabsorption d'eau en présence de l'hormone anti-diurétique (ADH) dont la sécrétion par la post-hypophyse est déclenchée par une augmentation de l'osmolarité plasmatique ou une diminution de la volémie (> à 2%).

En ce qui concerne les xénobiotiques, les molécules liposolubles transitant dans le tube contourné distal et le tube collecteur peuvent subir une réabsorption passive sous l'effet d'un gradient de concentration décroissant du fluide tubulaire au plasma, du fait des mécanismes de concentration de l'urine le long du tubule.

Les facteurs favorisant cette réabsorption sont :

- un débit urinaire faible
- le pH urinaire favorisant la forme non ionisée, liposoluble de certaines substances leur permettant de franchir les membranes organiques. Ainsi, la réabsorption des acides faibles sera favorisée dans l'urine à tendance acide des carnivores domestiques

I.2.2- MAINTIEN DE L'EQUILIBRE ACIDO-BASIQUE DE L'ORGANISME (cf: annexe II) (250, 66, 44, 177, 71)

Les reins participent, avec les poumons et les systèmes tampons de l'organisme, au maintien du pH plasmatique artériel à la valeur de 7,4 principalement en modulant l'excrétion des protons et la réabsorption des bicarbonates. Les protons sont éliminés sous forme de phosphates mono-métalliques H_2PO_4^- et essentiellement sous forme d'ammonium par un mécanisme d'ammoniogénèse se produisant à partir de la glutamine dans les cellules tubulaires distales et qui régénèrent le pool de bicarbonates sanguins.

Ainsi, l'acidose se traduira au niveau rénal par une acidification de l'urine avec une libération accrue d'ammonium et une réabsorption tubulaire de HCO_3^- .

I.2.3- MECANISMES DE REGULATION DE LA PHYSIOLOGIE RENALE ET ROLE ENDOCRINE DU REIN

Le rein est soumis à des mécanismes de régulation complexes. Ceux-ci modulent les échanges tubulaires (cf: annexe II) afin qu'ils répondent aux besoins de l'homéostasie et permettent au rein de fonctionner correctement malgré les nombreuses agressions qu'il subit (fluctuations du milieu intérieur). La fonction endocrine du rein tient pour une part dans ces mécanismes (via la synthèse de rénine et de prostaglandines) mais s'exerce aussi à d'autres niveaux comme c'est le cas pour le maintien de la pression artérielle systémique, le métabolisme phospho-calcique et l'hématopoïèse.

I.2.3.1-Le système rénine-angiotensine-aldostérone (44,71,87,177)

La rénine est une hormone exclusivement synthétisée dans le rein ; elle est responsable de l'étape limitante de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone aboutissant à la production d'un vasoconstricteur systémique puissant : l'angiotensine II. La rénine sécrétée par les cellules granuleuses du complexe juxtaglomérulaire joue donc un rôle important dans la régulation de la pression sanguine

Une fois sécrétée par l'appareil juxtaglomérulaire, la rénine diffuse dans le courant sanguin et hydrolyse l'angiotensinogène sécrété par le foie pour en libérer l'angiotensine I (décapeptide inactif) ; dans les poumons une enzyme de conversion supprime deux acides aminés de l'angiotensine I pour former l'angiotensine II (octapeptide).

La sécrétion de rénine est conditionnée par différents stimuli :

- Un abaissement de la pression sanguine dans l'artériole glomérulaire afférente perçu par les cellules myo-épithéliales qui fonctionnent comme des barorécepteurs.
- Une stimulation des récepteurs adrénergiques des cellules myo-épithéliales par les nerfs sympathiques rénaux. Une baisse de la pression artérielle systémique perçue par les barorécepteurs de l'aorte et des carotides stimule le système nerveux sympathique.
- Une diminution de la concentration intratubulaire en chlore perçue par les cellules de la *macula densa* et traduisant une baisse du débit de filtration glomérulaire.

L'angiotensine II est responsable de l'augmentation de la pression sanguine en faisant intervenir divers mécanismes dont l'ensemble constitue le système rénine-angiotensine-aldostérone:

- Une action directe sur le tube contourné distal où elle favorise la reprise d'ions sodium et donc d'eau
 - Une vasoconstriction au niveau des vaisseaux périphériques
 - Une stimulation de la sécrétion d'aldostérone par les glandes surrénales.
- L'aldostérone provoque une réabsorption accrue de sodium (suivie d'eau) couplée à une sécrétion de potassium et de proton au niveau du tube contourné distal, et par là même augmente le volume plasmique donc la pression sanguine.
- Une stimulation du centre de la soif et de la libération d'ADH par les centres hypothalamiques.

L'angiotensine II participe également au maintien d'un débit de filtration glomérulaire minimal mais suffisant lors d'une chute de la pression artérielle rénale. Sa puissante action vasoconstrictrice s'exerçant sur l'artériole glomérulaire efférente combinée à l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales dont elle induit la synthèse au niveau glomérulaire provoque une augmentation de la pression hydrostatique du sang glomérulaire (Ps) et par suite du DFG. Les prostaglandines exercent un rétrocontrôle positif sur la synthèse de rénine. Ce mécanisme d'autorégulation rénale a ses limites : lorsque l'artériole efférente présente une vasoconstriction maximale, l'angiotensine II exerce son effet vasoconstricteur sur l'artériole afférente provoquant ainsi une chute de la pression d'ultrafiltration. A ce stade apparaissent les signes cliniques d'une insuffisance rénale fonctionnelle et notamment une oligurie.

En résumé, l'intervention du système rénine-angiotensine-aldostérone est vitale lors d'hypotension ou de déplétion sodée pour maintenir un fonctionnement rénal correct et restaurer la volémie du milieu intérieur.

I.2.3.2- Les prostaglandines (PG) (44,71,346,239)

Les prostaglandines sont des composés lipidiques insaturés dérivant du métabolisme de l'acide arachidonique. Elles sont synthétisées en permanence par tous les

tissus de l'organisme. Dans les reins, leur synthèse est accrue sous l'effet de nombreux stimuli dont la baisse du débit sanguin rénal, l'hypoxie, la présence d'endotoxines, de nombreux facteurs régulateurs : angiotensine, ADH, ...

Les prostaglandines ont une action locale et sont rapidement détruites. Globalement, la PGI₂ prédomine dans le cortex rénal, elle est produite dans les glomérules, les artéioles et les tubes collecteurs. La PGE₂ prédomine dans la médullaire et est produite par les tubes collecteurs et les cellules interstitielles. Les capacités de synthèse du cortex ne représenteraient que 10% des capacités de la médullaire.

Les prostaglandines jouent un rôle majeur à plusieurs niveaux :

- Le maintien de la filtration glomérulaire dans des conditions d'hypoperfusion rénale.

En effet, l'intensité de la filtration glomérulaire, phénomène passif, dépend principalement de la pression sanguine dans les capillaires glomérulaires, elle-même fixée par les variations de résistance pré et post-glomérulaires. Aussi, lors d'une baisse de la pression sanguine, les PG rénales PGI₂ et PGE₂, stimulées par la présence de l'angiotensine II, provoquent une dilatation de l'artéiole glomérulaire afférente. Cette vasodilatation conjuguée aux effets vasoconstricteurs de l'angiotensine II, de l'ADH, du système nerveux sympathique, des catécholamines (adrénaline, noradrénaline) sur l'artéiole efférente permet de maintenir un débit de filtration glomérulaire minimal alors que la perfusion rénale diminue.

- La préservation du flux sanguin médullaire

Le sang parvient dans les vaisseaux de la médullaire rénale sous un faible débit et appauvri en globules rouges donc en oxygène du fait des nombreuses ramifications de la circulation rénale. La synthèse permanente de PG vasodilatrices préserve cette région de l'hypoxie.

- Elles favorisent la diurèse et la natriurèse

Les prostaglandines inhibent la réabsorption de chlorure de sodium par la branche ascendante large de l'anse de Henlé, s'opposant ainsi au système à contre courant, et inhibent les effets de l'ADH au niveau des tubes collecteurs. Elles favorisent ainsi l'émission d'une urine plus diluée.

Ces mécanismes de régulation de la fonction rénale par les prostaglandines permettent de comprendre les effets néfastes des anti-inflammatoires non stéroïdiens sur les reins.

I.2.3.3- la synthèse d'érythropoïétine (44,71,87)

L' érythropoïétine est une glycoprotéine synthétisée par les reins, d'une demi-vie plasmatique de 6 à 9 heures chez le chien. Elle agit sur la moelle osseuse en stimulant la différenciation et la prolifération des précurseurs des érythrocytes. L'érythropoïétine serait produite par certaines cellules péri-tubulaires spécialisées (fibroblastes interstitiels) en réponse à la baisse de tension en oxygène dans le rein.

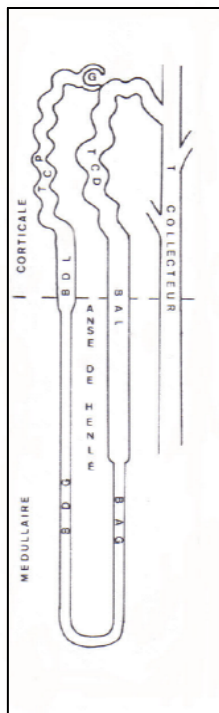
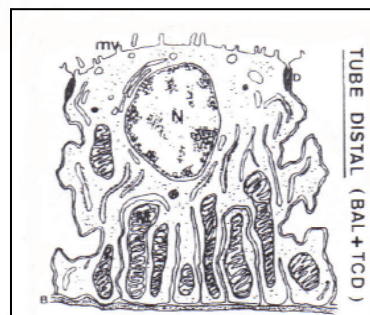
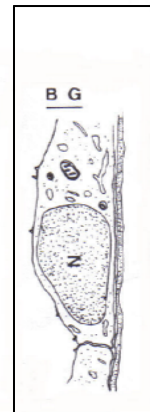
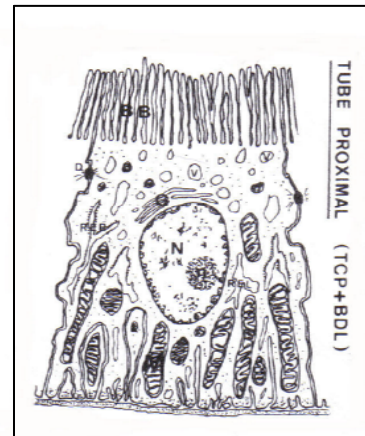
Son site de production rend compte de l'anémie normocytaire normochrome non régénérative rencontrée lors d'insuffisance rénale chronique.

I.2.3.4- La synthèse de 1 α ,25-dihydroxycholécalférol = calcitriol = forme active de la vitamine D3 (44,71)

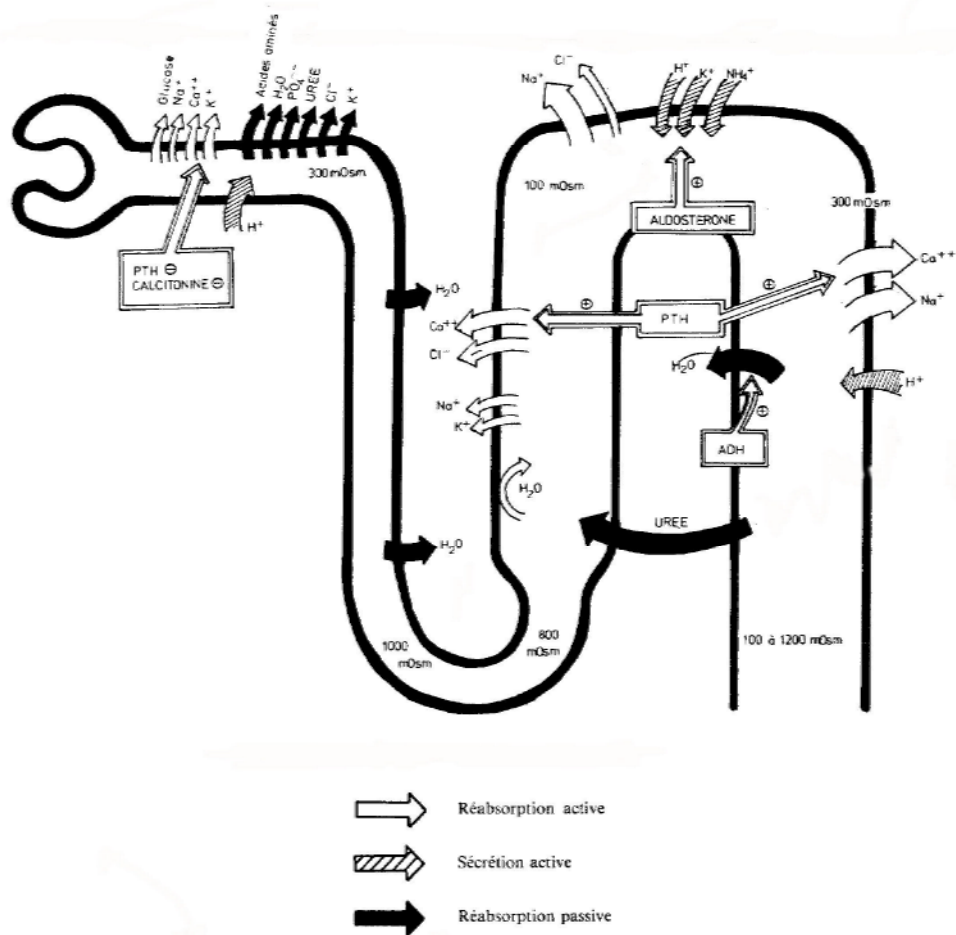
Les cellules tubulaires renferment une enzyme : la 1 α -hydroxylase catalysant la transformation du 25-hydroxycalciférol produit par le foie à partir de la vitamine D3 en calcitriol, forme active de la vitamine D3. La 1 α -hydroxylase est activée par la parathormone, hormone dont la synthèse par les parathyroïdes est stimulée lors d'hypocalcémie. Le calcitriol exerce un rétrocontrôle négatif sur les parathyroïdes.

Le calcitriol favorise la réabsorption tubulaire distale du calcium ainsi que son absorption intestinale et sa mobilisation osseuse.

Ainsi, l'insuffisance rénale chronique, responsable d'une diminution de la synthèse du calcitriol et d'une hyperphosphatémie, est à l'origine d'un hyperparathyroïdisme secondaire.



Annexe I : ultrastructure des cellules caractérisant les différentes parties du tubule (D'après 75)



Annexe II : Réabsorptions et sécrétions tubulaires (D'après 71)

I.3- DEFINITIONS ET PHYSIOPATHOLOGIE DES DIFFERENTES AFFECTIONS RENALES DES CARNIVORES DOMESTIQUES

Les différentes affections rénales pourront être induites par des médicaments néphrotoxiques, la nature et la localisation de la lésion initiale étant propres à chaque xénobiotique. Néanmoins, la pathogénie et les conséquences physiopathologiques des maladies rénales restent identiques quelle que soit l'origine de la lésion. D'autre part, nous verrons qu'une néphropathie peut évoluer à bas bruit chez un patient, la prescription alors d'un médicament potentiellement néphrotoxique peut aggraver brutalement l'atteinte rénale et lui permettre de s'exprimer cliniquement.

Aussi, la connaissance de la physiopathologie des affections rénales est-elle nécessaire

- tout d'abord pour comprendre l'effet pathogène des molécules néphrotoxiques.
- ensuite pour pouvoir établir un diagnostic précis et précoce de ces affections afin d'éviter toute prescription d'un médicament aux propriétés néphrotoxiques lorsqu'une atteinte rénale est décelée.
- pour effectuer un suivi du patient lorsqu'un tel médicament a cependant été prescrit.
- enfin pour entreprendre un traitement adapté et efficace.

I.3.1 - DEFINITION DES TERMES

La néphropathie désigne une altération fonctionnelle ou morphologique du parenchyme rénal. Ce terme général peut être précisé :

- en localisant les lésions, celles-ci pouvant affecter les glomérules, les tubules, le tissu interstitiel ou les vaisseaux et recouvrir une proportion plus ou moins grande de l'organe.
- par le caractère de réversibilité ou non de l'altération
- par le degré de gravité de l'atteinte rénale.

En effet, selon la durée et l'étendue des lésions affectant le parenchyme rénal, la néphropathie entraînera, ou non, une insuffisance rénale. L'insuffisance rénale désigne un degré d'altération de la fonction rénale responsable d'une perturbation de l'homéostasie corporelle s'exprimant par des signes biologiques et cliniques.

On distingue différents types d'insuffisance rénale selon le mode d'évolution des lésions (aiguës ou chroniques) et la localisation de l'atteinte (pré-rénale, rénale, post-rénale).

On estime que l'insuffisance rénale se déclare lorsque deux tiers à trois quarts des néphrons des deux reins sont lésés, les premières manifestations biologiques de l'insuffisance rénale correspondant à une baisse de la capacité de concentration des urines s'exprimant par la mesure de la densité urinaire.

COMPARAISON ENTRE LE NIVEAU DE FONCTIONNEMENT DES NEPHRONS ET LES MANIFESTATIONS TYPQUES DU DYSFONCTIONNEMENT RENAL

Type de fonction insuffisante	Quantité de néphrons présentant un dysfonctionnement
<i>Altération de la perméabilité des capillaires glomérulaires aux protéines plasmatiques</i>	<i>Variable¹</i>
<i>Diminution de la concentration ou de la dilution tubulaire du filtrat glomérulaire</i>	<i>Au moins les deux tiers chez le chien, plus chez le chat</i>
<i>Azotémie et hyperphosphatémie provoquées par une baisse de la FG</i>	<i>Au moins les trois quarts</i>
<i>Diminution de la synthèse de l'érythropoïétine et de la 1,25-vitamine D</i>	<i>Plus des trois quarts</i>
<i>Symptômes polysystémiques de l'urémie</i>	<i>Plus des trois quarts</i>

Tableau 2 : comparaison entre le niveau de fonctionnement des néphrons et les manifestations typiques du dysfonctionnement rénal (D'après 250)

1 : il peut exister une protéinurie glomérulaire chez des patients ayant une filtration glomérulaire, une réabsorption tubulaire et une sécrétion tubulaire normales. Elle peut aussi se produire lorsque ces fonctions sont légèrement ou fortement altérées.

Le syndrome urémique qualifie le stade ultime de l'insuffisance rénale lorsque les reins ne sont plus capables d'assumer leurs multiples fonctions en particulier le maintien de l'équilibre hydro-électrolytique et acido-basique du milieu intérieur, l'élimination des déchets azotés, la synthèse d'hormones : érythropoïétine, calcitriol. Il en résulte une maladie polysystémique évoluant inévitablement vers la mort (250,251).

Les médicaments néphrotoxiques déclenchent rarement une insuffisance rénale dans des conditions usuelles d'utilisation chez l'animal sain mais peuvent en déclencher une chez l'animal atteint d'une néphropathie ou d'une affection intercurrente se répercutant sur la fonction rénale (ex : insuffisance cardiaque, insuffisance hépatique, déshydratation, infection urinaire) d'autant plus qu'une néphropathie n'est pas toujours décelable par les méthodes diagnostiques habituelles. Aussi, avant tout traitement d'un animal par une molécule potentiellement néphrotoxique, il sera nécessaire d'évaluer sa fonction rénale par des tests sensibles et spécifiques.

I.3.2- PHYSIOPATHOLOGIE DES PRINCIPALES AFFECTIONS RENALES POUVANT AVOIR UNE ORIGINE MEDICAMENTEUSE

I.3.2.1- Les glomérulopathies : affections glomérulaires à l'origine d'une fuite protéique (syndrome néphrotique) (70,91)

Le syndrome néphrotique définit l'association de deux anomalies biologiques résultant de lésions rénales glomérulaires : une hypoalbuminémie responsable d'une hypoprotéinémie et une protéinurie. Ce syndrome se manifeste parfois par des signes cliniques évocateurs dominés par des épanchements « eau de roche » et des oedèmes.

Le syndrome néphrotique est la conséquence d'une fuite protéique urinaire due à une perméabilité anormale des glomérules. Deux glomérulopathies d'évolution le plus souvent chronique en sont responsables :

- l'amyloïdose rénale

Elle correspond au dépôt d'une substance amyloïde dans l'espace extracellulaire au niveau du rein. Chez le chien, principalement au niveau du mésangium glomérulaire et chez le chat préférentiellement dans l'interstitium et la médulla. Cette différence de localisation explique la faible prévalence du syndrome néphrotique chez le chat. La substance amyloïde est définie par ses propriétés tinctoriales : elle est mise en évidence sur des fragments biopsiques par une coloration au lugol et apparaît verte à l'examen microscopique en lumière polarisée après un test au rouge congo.

L'origine de l'amyloïdose est mal connue. Elle est dite idiopathique lorsque primitive ou secondaire à des phénomènes inflammatoires, tumoraux ou infectieux. Une origine héréditaire est établie dans certaines races notamment chez le chat abyssin mais si la maladie apparaît prépondérante chez certaines races de chiens de chasse (épagneul breton et beagle), des études épidémiologiques démontrent que les chiens affectés chassent et présentent souvent une infection concomitante par les leptospires ce qui laisse suggérer une implication de la leptospirose dans le développement de l'amyloïdose rénale et pas exclusivement une prédisposition génétique.

- Les glomérulonéphrites

Elles sont principalement la conséquence de phénomènes immunitaires. Les lésions résultent du dépôt d'immuns complexes dans la membrane glomérulaire. Ces complexes sont soit formés *in situ* (glomérulonéphrites membraneuses) soit circulants (glomérulonéphrites extramembraneuses), la nature de l'antigène impliqué dans leur formation étant rarement connue.

On distingue les glomérulonéphrites primaires (idiopathiques) des glomérulonéphrites secondaires lorsqu'elles sont associées à une affection intercurrente telles que le lupus, certaines maladies infectieuses, parasitaires (babésiose, leishmaniose, dirofilariose,...), des processus tumoraux, des affections pancréatiques ...

Des facteurs tels que le complément activé et les eicosanoïdes amplifient les lésions provoquées par le dépôt d'immuns complexes. En effet, par leurs effets vasculaires à l'origine d'une hypertension glomérulaire et pro-inflammatoires, ces facteurs induisent des lésions de glomérulosclérose.

La phase clinique du syndrome néphrotique apparaît lorsque la protéinurie est supérieure à 3 g/L (norme < 1 g/L), l'albuminémie inférieure à 20 g/L (norme > 30 g/L) et la protéinémie inférieure à 50 g/L (norme > 60 g/L). Elle se manifeste par :

- une asthénie et un amaigrissement
 - des épanchements cavitaires principalement abdominaux, sous forme de transsudats « eau de roche » et des oedèmes des parties déclives (extrémité des membres, fourreau ou vulve, babines, pointes des oreilles tombantes,...) provoqués par une chute de la pression oncotique du plasma du fait de l'hypoalbuminémie.
 - des thromboembolies liées principalement à un déficit en antithrombine III, protéine de faible poids moléculaire qui filtre dans les glomérules dès les premiers stades de la maladie. Ces thromboses affectent principalement l'artère pulmonaire et se manifestent alors par une dyspnée d'apparition brutale associée à une douleur intense. Elles peuvent se localiser dans d'autres veines et artères (artère fémorale, veine porte, ...) et être responsables de signes cliniques variés (parésies des membres postérieurs, nécroses des extrémités, douleur abdominale aiguë, ...)
 - une fragilité face aux infections liée à la fuite des globulines
 - une insuffisance rénale chronique
- En effet, la baisse de pression oncotique du plasma liée à l'hypoalbuminémie induit un passage d'eau du secteur plasmatique vers le secteur interstitiel et par suite une hypovolémie. Au niveau rénal, cette hypovolémie stimule *via* le système rénine-angiotensine-aldostérone la réabsorption d'eau et de sodium ce qui majore les oedèmes sans remédier à l'insuffisance rénale fonctionnelle existante. La persistance de cette insuffisance fonctionnelle engendre alors des lésions irréversibles du parenchyme rénal responsables d'une insuffisance rénale chronique. Les multiples signes biologiques et cliniques de l'insuffisance rénale chronique s'ajoutent alors à ceux du syndrome néphrotique.
- Une hypercholestérolémie supérieure à 3 g/L est aussi observée sans répercussion clinique chez les carnivores domestiques.

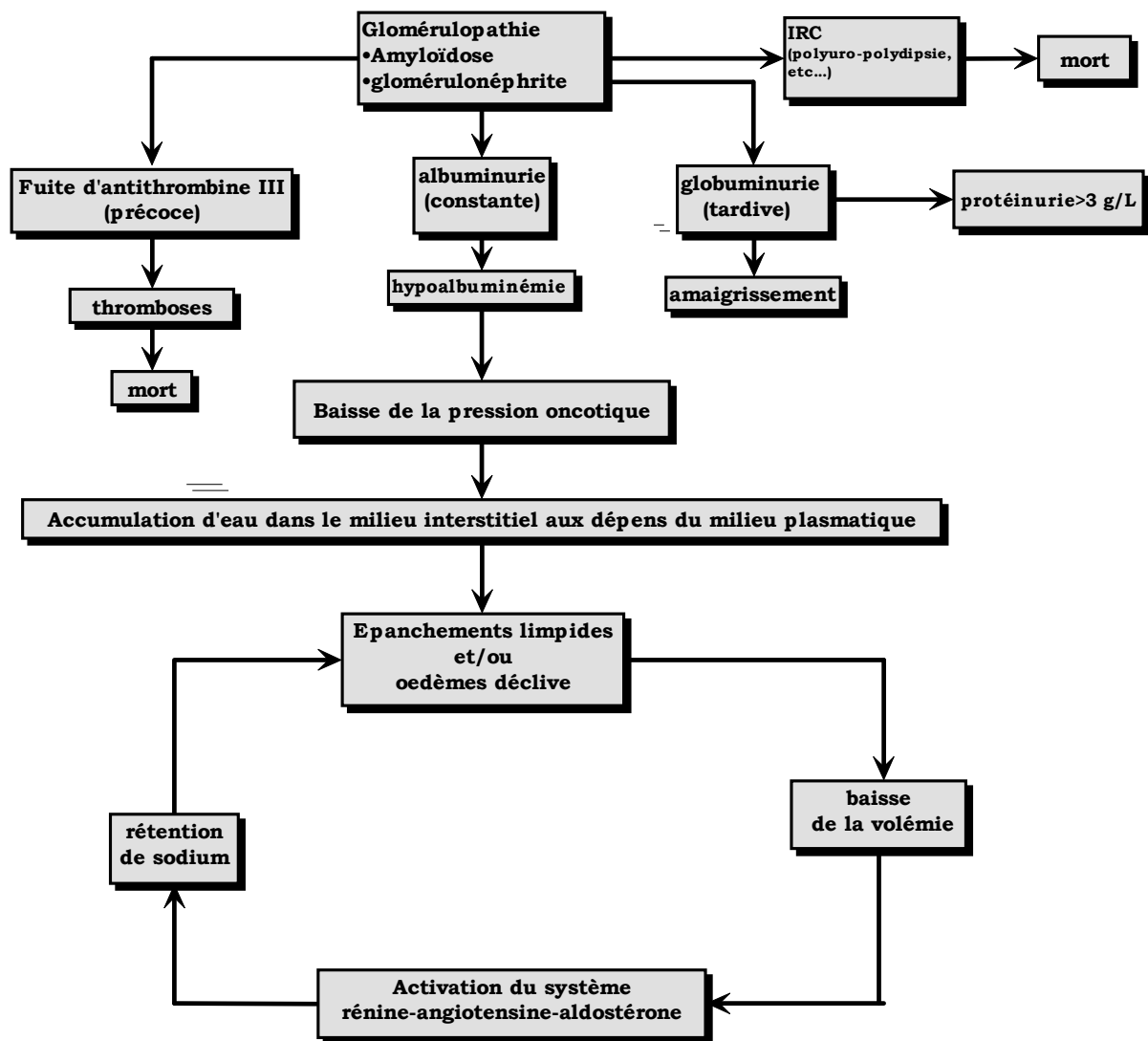


Figure 8 : Physiopathologie du syndrome néphrotique (D'après 91)

I.3.2.2- L'insuffisance rénale aiguë (70,119,215,241)

L'insuffisance rénale aiguë est un syndrome clinique et biologique traduisant des perturbations du milieu intérieur provoquées par une détérioration brutale des fonctions rénales. Les signes cliniques sont peu spécifiques : anorexie, vomissements, diarrhée, anémie, hyperthermie.

Elle peut exister sous trois formes selon la cause qui lui a donné naissance :

- l'IRA pré-rénale ou fonctionnelle où la fonction rénale est perturbée en l'absence de toute lésion du parenchyme rénal ou des voies excrétrices
- l'IRA rénale ou parenchymateuse caractérisée par des lésions massives, d'évolution aiguë du parenchyme des deux reins
- l'IRA post-rénale ou obstructive résultant de la présence d'un obstacle à l'écoulement de l'urine au niveau des voies excrétrices.

Les IRA fonctionnelles et obstructives peuvent se compliquer d'IRA rénale en l'absence de traitement précoce.
Chacune de ces formes d'IRA répond à des mécanismes physiopathologiques constants quelle qu'en soit l'étiologie.

Ethiologie de l'insuffisance rénale chez le chien et le chat	
• IRA prérénale > Hypovolémie réelle - hémorragie, déshydratation > Hypovolémie relative - choc cardiogénique - choc septique - choc traumatique - médicaments (AINS, IECA, ...) > Thrombose ou sténose de l'artère rénale • IRA rénale > IRA post-ischémiques - conséquence de l'IRA prérénale > IRA toxiques - métaux lourds: plomb, arsenic, cadmium, mercure, thallium - éthylène glycol - médicaments - insecticides, fongicides: malathion, paraquat, chlordane - solvants organiques: tétrachlorure de carbone > IRA d'origine variée - glomérulonéphrites aiguës: amyloïdose, dépôts d'immuns complexes - néphrites interstitielles aiguës: leptospirose, adénovirose, entérobactéries - hypercalcémie	• IRA postrénal > Obstruction des voies excrétrices - lithiases vésicales ou urétrales - caillots, débris, bouchons protéiques - masse abdominale ou pelvienne - fracture de l'os pévien ou du bassin > Rupture des voies excrétrices urinaires (uropéritoine)

Tableau 3 : Etiologie de l'insuffisance rénale chez le chien et le chat (D'après 70, 215)

Nous énoncerons plus loin la nature des médicaments responsables respectivement d'une insuffisance rénale d'origine fonctionnelle ou organique.

1.3.2.2.1- L'IRA pré-rénale ou fonctionnelle

L'IRA fonctionnelle correspond à une chute du débit de filtration glomérulaire provoquée par une réduction du débit sanguin rénal.

Ses causes sont le plus souvent extra-rénales ou systémiques c'est-à-dire qu'elle fait suite à une hypovolémie réelle (déshydratation extra-cellulaire ou hémorragie) ou relative (insuffisance cardiaque, défaillance cardiovasculaire, syndrome néphrotique, cirrhose) ; rarement rénales lors de lésions obstructives de l'artère rénale (sténose, thrombose).

Nous avons vu que le débit de filtration glomérulaire pouvait être maintenu malgré une baisse de l'apport sanguin au rein grâce au système d'auto-régulation rénal (angiotensine, PG). L'insuffisance rénale s'observe lorsque la constriction de l'artériole glomérulaire efférente est maximale et que l'angiotensine II exerce alors ses effets vasoconstricteurs sur l'artériole glomérulaire afférente.

Les signes cliniques et biologiques de l'IRA fonctionnelle sont alors :

- une oligo-anurie
- une densité urinaire élevée
- une natriurie faible
- une concentration urinaire en créatinine (Cr) plus élevée que celle du plasma (Cr > 20mg/L)
- une augmentation de l'urémie et de la créatininémie

L'IRA fonctionnelle est réversible mais la persistance dans le temps d'une hypoperfusion rénale peut conduire à des lésions parenchymateuses à l'origine d'une insuffisance rénale organique.

1.3.2.2.2- L'insuffisance rénale aiguë rénale ou parenchymateuse ou organique

L'IRA organique se définit comme une insuffisance de la fonction rénale consécutive à une atteinte du parenchyme rénal. Chez les carnivores domestiques, elle résulte dans la majorité des cas, de néphrites tubulo-interstitielles aiguës dont l'étiologie est principalement ischémique (suite à une IRA fonctionnelle), toxique ou infectieuse. Sur le plan clinique, on distingue deux formes d'IRA organique : l'une oligo-anurique, l'autre à diurèse conservée.

1.3.2.2.2.1-La forme oligo-anurique

Cette forme évolue en trois phase :

****première phase***

La première phase est caractérisée par une rétention des produits du catabolisme azoté sans modification du volume urinaire. Une intervention thérapeutique à ce stade permettrait une récupération fonctionnelle des zones lésées mais la néphropathie n'est alors pas détectable cliniquement.

**** seconde phase***

Durant cette phase s'établissent des lésions rénales irréversibles se manifestant cliniquement par une oligo-anurie. Les mécanismes physiopathologiques conduisant à cette oligo-anurie sont relativement constants quelque soit l'étiologie de l'insuffisance rénale (ischémique, toxique, ...).

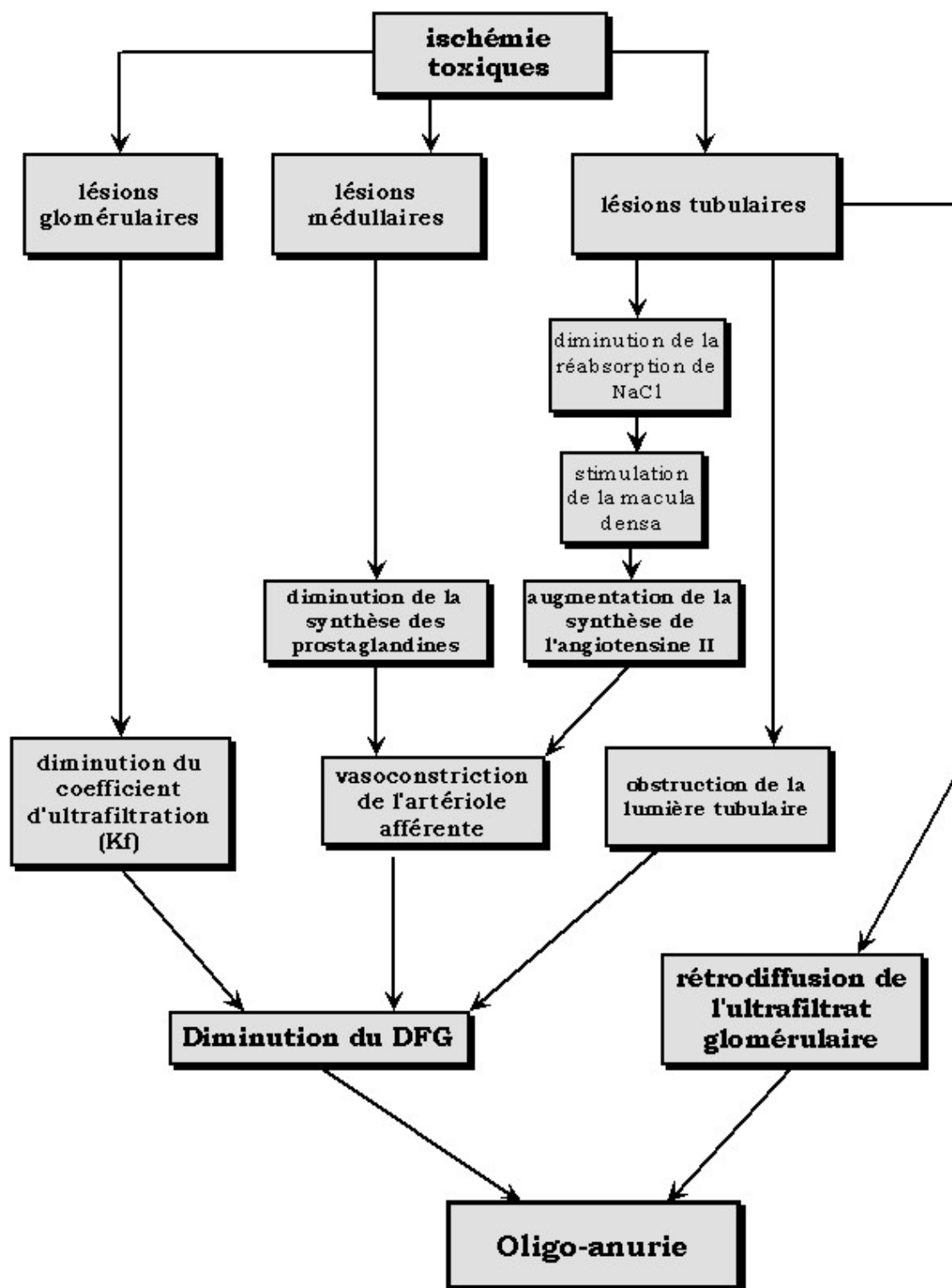


Figure 9 : Pathogénie des néphrites tubulo-interstitielles (D'après 215)

Ces mécanismes font intervenir :

◇ Une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG)

Elle est induite par plusieurs processus pathologiques :

- une vasoconstriction de l'artériole glomérulaire afférente entretenue par un déficit de synthèse par les cellules interstitielles médullaires lésées de prostaglandines vasodilatatrices, une stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone induite par un déficit de la réabsorption tubulaire proximale de sodium du fait des lésions tubulaires.
- une obstruction de la lumière tubulaire en relation avec les lésions, l'œdème des cellules épithéliales ainsi que leur exfoliation dans la lumière du tubule qui augmente la pression hydrostatique intratubulaire.
- une baisse du coefficient d'ultrafiltration (Kf) c'est-à-dire de la surface du filtre glomérulaire par contraction des cellules mésangiales et de sa perméabilité par altération des cellules épithéliales et endothéliales glomérulaires.

◇ Une rétrodiffusion de l'urine tubulaire

La nécrose des cellules épithéliales tubulaires et leur exfoliation dans la lumière tubulaire permettent à l'urine de rétrodiffuser vers l'interstitium à travers la membrane basale dénudée des tubules.

◇ L'oligo-anurie aura pour conséquence une rétention des produits du catabolisme azoté et un bouleversement de l'équilibre hydro-électrolytique et acido-basique du milieu intérieur, on observera alors grâce à des examens biochimiques :

Au niveau sanguin :

- une élévation de la créatininémie et de l'urémie corrélées au degré d'insuffisance rénale
- une acidose métabolique
- une hyperkaliémie
- une hyperphosphatémie

Au niveau des urines :

- une isosthénurie (osmolalité proche de 300mOsm/kg d'eau) ou densité proche de 1,010
- une natriurie ($[Na] > 40 \text{ mmol/L}$)
- une concentration urinaire en créatinine plus faible que celle du plasma ($Cr < 10 \text{ mg/L}$)

*** troisième phase**

La troisième phase correspond à la guérison des lésions : le flux sanguin rénal est rétabli, l'œdème tubulaire et interstitiel disparaît. La diurèse reprend alors de façon intense car l'élimination des déchets azotés accumulés augmente le pouvoir osmotique de l'urine tubulaire, les cellules tubulaires possèdent une capacité de réabsorption limitée et sont moins sensibles à l'action de l'hormone anti-diurétique.

Cette polyurie entraîne une hypokaliémie et une déshydratation qui menacent la vie du patient.

I.3.2.2.2- La forme à diurèse conservée

Cette forme est observée lorsque la perméabilité tubulaire est maintenue durant la première et la seconde phase, la diurèse est alors abondante et s'explique par :

- la perte de métabolites à pouvoir osmotique élevé
- un abolition du gradient osmotique cortico-papillaire du fait des lésions tubulaires
- une diminution de la sensibilité des récepteurs tubulaires à l'ADH et à l'aldostérone

Les conséquences de cette polyurie sont une déshydratation et un risque d'hypokaliémie.

I.3.2.2.3- L'insuffisance rénale aiguë post-rénale ou obstructive

L'IRA post-rénale fait suite à une obstruction des voies excrétrices urinaires pour des causes multiples (lithiases, paralysie de la vessie, hernie périnéale, cristallisation médicamenteuse intra-tubulaire,...) dont la plus commune est la lithiase urétrale. L'accumulation d'urine en amont de l'obstacle provoque alors une augmentation des pressions intra-tubulaires ce qui perturbe l'hémodynamique glomérulaire (diminution du DFG) et altère les fonctions tubulaires d'excrétion et de réabsorption.

Cliniquement, on observe alors une oligurie voir une anurie, les signes généraux d'une insuffisance rénale aiguë, des coliques néphrétiques, une distension vésicale (globe vésical) pouvant conduire si l'obstacle n'est pas levé rapidement à une atonie vésicale, parfois des complications infectieuses au niveau du tractus urinaire.

Les analyses biochimiques montrent :

- une augmentation de l'urémie et de la créatininémie
- une acidose métabolique
- une hyperkaliémie
- une hyperphosphatémie

Le pronostic des IRA est fonction de la forme observée.

Les IRA fonctionnelles et obstructives sont généralement de bon pronostic si des traitements symptomatiques et étiologiques sont rapidement mis en place (ex : arrêt d'un traitement anti-inflammatoire).

Les IRA parenchymateuses sont de pronostic très réservé, la mortalité étant supérieure à 70 % malgré la mise en œuvre d'un traitement lourd et le passage à une insuffisance rénale chronique étant fréquent en cas de guérison (215).

1.3.2.3- L'insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique est un syndrome biologique et clinique caractérisé par une perte progressive et irréversible des fonctions excrétrices et endocrines du rein. Elle

s'exprime cliniquement lorsque les deux tiers de la masse néphronique sont lésés. Son stade ultime constitue le syndrome urémique (69,70).

1.3.2.3.1- Pathogénie de l'IRC

La pathogénie de l'insuffisance rénale chronique repose sur l'évolution progressive, irréversible de la lésion initiale et sur l'effet délétère des mécanismes compensateurs mis en jeu pour permettre aux reins d'assurer leurs multiples fonctions malgré la réduction néphronique (théorie de l'auto-entretien) .

La nature des lésions à l'origine d'une réduction progressive du nombre de néphrons peut être congénitale ou le plus souvent acquise. Le tableau 4 illustre les principales maladies responsables d'IRC chez les carnivores domestiques

<i>Maladies et lésions rénales potentiellement responsables d'IRC chez le chien et le chat</i>
<i>Glomérulopathies</i> - glomérulonéphrites immunes - amyloïdose <i>Vasculites</i> - péritonite infectieuse féline <i>Néphropathies interstitielles</i> - leptospirose ... <i>Piélonéphrites</i> <i>Tumeurs</i> - carcinome - lymphosarcome <i>Substances néphrotoxiques</i> <i>Hydronéphrose acquise</i> <i>Anomalies héréditaires ou congénitales</i> - maladie polykystique (chat) - dysplasie rénale - néphropathies familiales

Tableau 4 : Maladies et lésions rénales potentiellement responsables d'IRC chez le chien et le chat (D'après 70)

Cependant, chez les carnivores domestiques comme chez l'homme, la nature de l'affection rénale primitive lors de diagnostic d'IRC reste le plus souvent inconnue (68,69,70).

D'autre part, le manque d'informations concernant la progression des maladies rénales chroniques spontanées chez le chien ne nous permet pas de quantifier véritablement la part relative de l'influence de l'affection primitive et des mécanismes compensateurs dans la progression de l'IRC.

La théorie de l'auto-entretien qui postule que les lésions de l'IRC progressent même si la maladie causale n'est plus un facteur de progression est basée sur des études expérimentales de réduction chirurgicale de la masse rénale (modèle du rein restant) réalisées d'abord chez le rat Wistar puis chez le chien (117). Ce modèle expérimental permet d'éliminer l'affection primitive comme facteur de progression. Les données montrent que les lésions rénales progressent dès qu'une créatininémie modérée est observée (concentration plasmatique comprise entre 20 et 40 mg/L) sans implication d'une affection rénale primitive. Les résultats de cette étude montrent donc d'une part que les lésions du parenchyme rénal s'auto-entretiennent et deviennent donc irréversibles bien avant le diagnostic de la plupart des IRC, d'autre part que des atteintes rénales (telles que des traitements à base de molécules néphrotoxiques) même ponctuelles et ne déclenchant pas forcément de signes cliniques d'une IRA, peuvent induire une IRC dès lors qu'elles réduisent la masse néphronique en deçà d'un certain seuil où les lésions rénales s'auto-entretiennent et progressent inéluctablement (77).

Au stade terminal de l'IRC, on observe toujours une sclérose des glomérules et du tissu interstitiel rénal quelle que soit la lésion initiale déclenchant l'IRC.

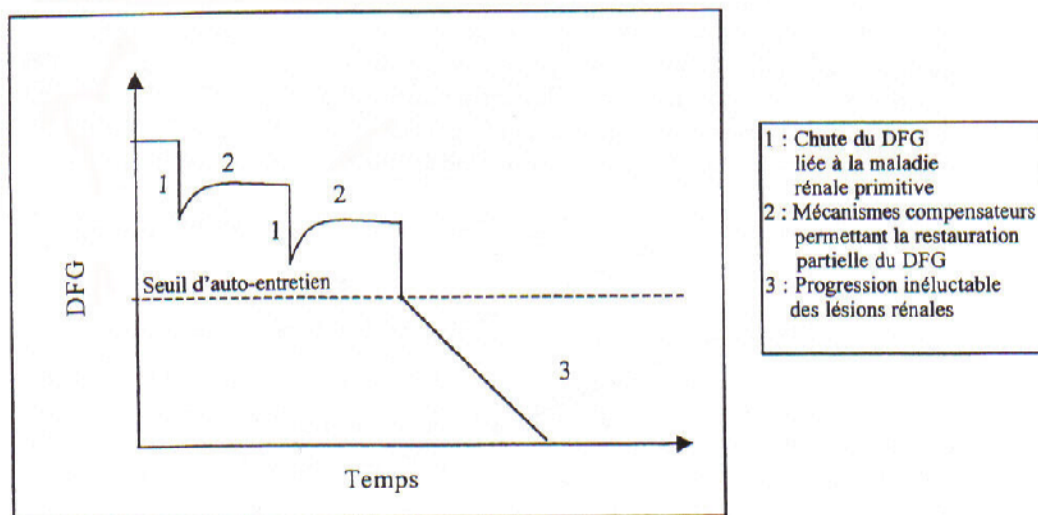


Figure 10 : Evolution du DFG lors de maladie rénale (D'après 77)

La maladie rénale initiale entraîne une chute du DFG, suivie par des mécanismes compensateurs visant à restaurer le DFG et la fonction rénale. Selon la théorie de l'auto-entretien, ces mécanismes compensateurs semblent au delà d'un seuil critique, contribuer directement aux lésions rénales.

Le rein ne pouvant régénérer de nouveaux néphrons, la destruction des néphrons est à l'origine d'une hypertrophie (augmentation du nombre et de la taille des cellules) s'accompagnant d'adaptations fonctionnelles multiples des néphrons sains restants (supernéphrons) pour permettre aux reins de maintenir l'homéostasie corporelle. Ce sont ces mêmes mécanismes compensateurs, apparemment bénéfiques, qui vont induire des lésions rénales à l'origine de la progression de l'IRC.

En particulier, la capacité des supernéphrons à augmenter leur propre débit de filtration glomérulaire induit des lésions glomérulaires. En effet, une stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone mais aussi l'implication d'autres facteurs vasomoteurs (glucagon, hormone de croissance, prostaglandines rénales, catécholamines,...) provoquent une hypertension artérielle intra-glomérulaire qui permet d'augmenter la valeur de la pression hydrostatique (PH) et celle du coefficient d'ultrafiltration (Kf), à l'origine d'une augmentation du DFG. Mais cette hypertension artérielle intra-glomérulaire induit des lésions de hyalinose et de sclérose au niveau de la barrière glomérulaire.

On observe :

- un dépôt de substance hyaline dans la membrane basale
- une prolifération de la matrice et des cellules mésangiales
- une dégénérescence des podocytes
- des lésions vasculaires (dépôt de lipides, thrombose, ...)

Ces lésions ont des répercussions néfastes sur la qualité du filtre glomérulaire, celui-ci perd sa perméabilité sélective vis-à-vis des protéines plasmatiques ce qui se manifeste par une protéinurie. Cette protéinurie engendrera elle-même des lésions au niveau des cellules mésangiales et des cellules tubulaires par des mécanismes encore peu connus. Il semblerait qu'au niveau glomérulaire, les composants des lipoprotéines LDL ou leurs produits d'oxydation provoqueraient une prolifération de la matrice mésangiale, attireraient les monocytes et stimuleraient la production des facteurs de croissance à l'origine d'une aggravation de la sclérose glomérulaire.

Des facteurs extra-rénaux peuvent modifier l'hémodynamique rénale et précipiter l'évolution de l'IRC, notamment l'hypertension artérielle (HTA), des facteurs diététiques (régimes riches en protéines, phosphates, calories, diabète sucré,...), diabète sucré, âge,... (52,77,117,132,75).

D'autres mécanismes induisant des lésions autres que la glomérulosclérose seraient à l'origine de la progression d'une IRC.

Plusieurs études portant sur les néphropathies dans l'espèce humaine montrent que la sévérité des lésions histologiques tubulo-interstitielles est mieux corrélée à la diminution du DFG et à la progression de l'insuffisance rénale que la sévérité des lésions glomérulaires. De plus, toujours chez l'homme, il semblerait que les lésions tubulo-interstitielles ne seraient pas seulement un bon indicateur de la progression de l'insuffisance rénale mais qu'elles joueraient un rôle majeur dans les événements menant à sa progression.

Le stress oxydatif et l'hypermétabolisme des supernéphrons sont impliqués dans le développement des lésions tubulo-interstitielles: les études portant sur le modèle du rein restant révèle une augmentation de la consommation en oxygène par néphron et une augmentation de la peroxydation lipidique, ce qui suggère la formation de métabolites réactifs (radicaux superoxydes, peroxydes d'hydrogène,...) qui induisent des lésions tissulaires (132,175).

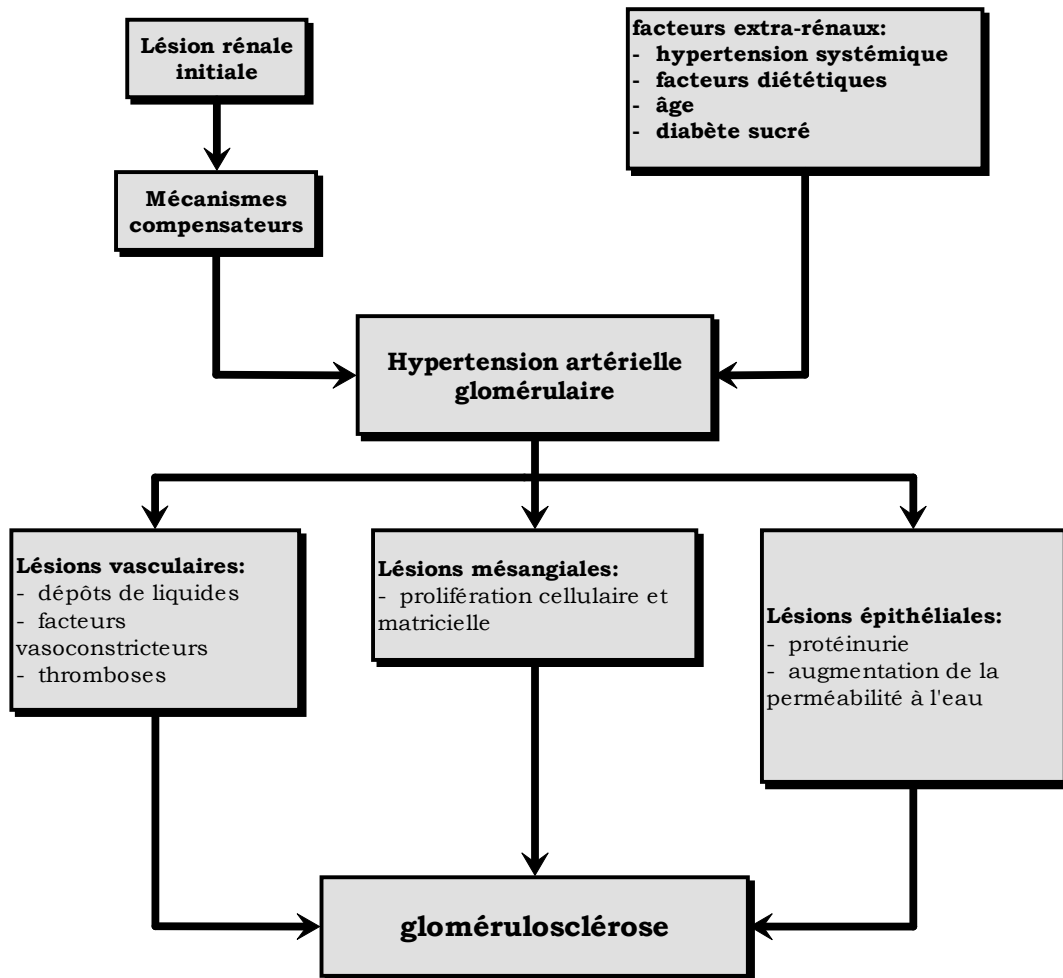


Figure 11 : Conséquences tissulaires de l'hypertension artérielle glomérulaire (D'après 68, 69)

Parallèlement à l'évolution des lésions induites par les particularités physiologiques des supernéphrons, une néphrocalcinose consécutive à l'hyperparathyroïdisme observé lors d'IRC aggrave le tableau lésionnel (68,69).

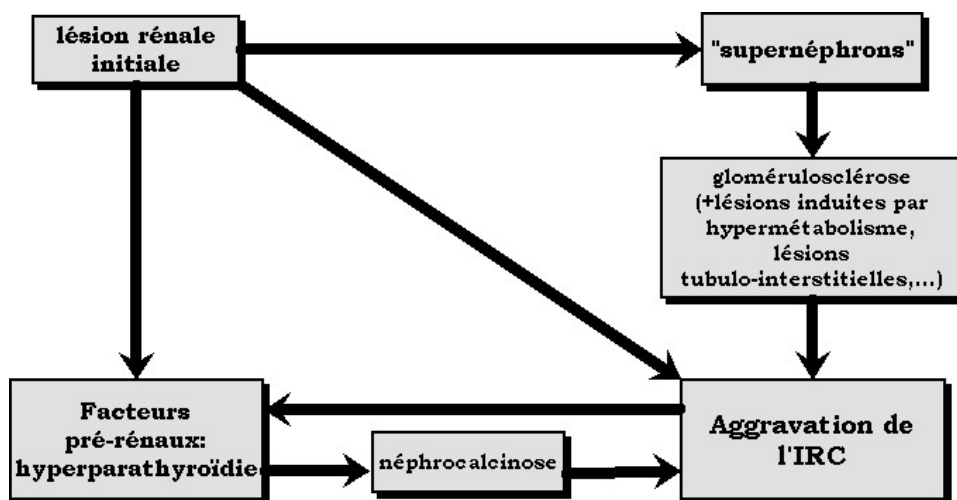


Figure 12 : Facteurs impliqués dans la progression de l'IRC (D'après 68, 69)

1.3.2.3.2- Physiopathologie de l'IRC (68,69,70)

Lorsque la proportion de néphrons sains passe au-dessous de 30 %, les signes cliniques apparaissent car les néphrons restants atteignent alors leur capacité fonctionnelle maximale et ne peuvent à eux seuls assurer un fonctionnement rénal répondant aux besoins de l'homéostasie.

Ainsi, les mécanismes compensateurs rénaux permettent à l'insuffisance rénale de ne s'exprimer cliniquement qu'à un stade lésionnel avancé. Cependant, les mécanismes s'appliquant aux transports le long des néphrons de nombreux métabolites ou molécules (déchets azotés, eau, électrolytes) apparemment bénéfiques vont être à l'origine de la présence en excès dans le sang de nombreux composés nommés toxines urémiques et responsables des symptômes cliniques de l'IRC.

L'évolution de la maladie est discontinue, entrecoupée de poussées d'IRA sur fond chronique car l'adaptation fonctionnelle des néphrons sains nécessite quelques jours durant lesquels les lésions rénales progressent et peuvent s'exprimer. Cette évolution est plus ou moins longue (de quelques mois à quelques années) selon la nature de la lésion initiale et l'intervention de phénomènes externes aggravant les lésions rénales (maladies intercurrentes, traumatismes, thérapeutiques inappropriées) mais elle conduit irrémédiablement à la mort.

On distingue ainsi quatre phases dans l'évolution de l'IRC :

*** La phase I**

Aucune manifestation clinique n'est observée car la proportion de parenchyme rénal sain est supérieure à 30 %. La réserve fonctionnelle assure alors une activité rénale suffisante au maintien de l'équilibre du milieu intérieur.

Seule une baisse du DFG peut être objectivée par des mesures de clairance.

*** La phase II**

Cette phase est caractérisée par l'apparition des premiers signes cliniques de la maladie et en particulier chez le chien d'un syndrome polyuro-polydipsie. Au moins les deux tiers des néphrons sont alors lésés.

Le syndrome polyuro-polydipsie est du à une réduction de la réabsorption tubulaire d'eau par un phénomène de diurèse osmotique secondaire à l'élimination excessive des déchets azotés, l'urée en particulier, lors de l'augmentation de leur concentration plasmatique.

Chez le chat, le syndrome polyuro-polydipsie n'est observé qu'à un stade avancé de la maladie du fait de l'important pouvoir de concentration urinaire du rein dans cette espèce (anses de Henlé longues).

Des symptômes digestifs peuvent être présents, en particulier : vomissements, syndrome de malabsorption, diarrhée, saignements digestifs, ulcères buccaux, mauvaise odeur buccale.

- Les vomissements résultent d'une part d'une stimulation du CTZ (Central Trigger Zone) par l'urée et diverses toxines urémiques, en particulier l'ammoniaque et la méthylguanidine (produit de dégradation de la créatinine par les bactéries du tube digestif lors d'augmentation de sa concentration sanguine) ; d'autre part d'une hyperacidité gastrique induite par l'hypergastrinémie par baisse de l'élimination rénale de cette hormone. Cette

hyperacidité conduit à une inflammation et une ulcération de la paroi de l'estomac à l'origine de vomissements hémorragiques dans les cas les plus graves.

- La diarrhée est due à une surpopulation bactérienne du fait du syndrome de malabsorption portant en particulier sur les graisses, le glucose et le calcium. Les bactéries pathogènes anaérobies du tube digestif produisent elles-mêmes des toxines urémiques à partir des protéines ingérées et de la créatinine endogène, ce qui amplifie encore le phénomène de malabsorption.

- Les saignements digestifs sont la conséquence des ulcères gastriques et d'un déficit de l'hémostase primaire. En effet, la synthèse accrue lors d'IRC d'acide guanido-succinique (AGS), précurseur de la créatinine conduit à une perturbation de l'adhésion plaquettaire par diminution de l'activation du facteur 3 plaquettaire.

- Les ulcères buccaux sont dus à l'action sur la muqueuse buccale de certaines toxines urémiques.

- La mauvaise odeur buccale tient d'une part à l'action de certaines bactéries à uréase qui transforment l'urée contenue dans la salive en ammoniac, d'autre part à la dégradation dans l'intestin de la créatinine sous forme de composés volatils (odeur de poisson).

L'examen des urines révèle :

- une densité urinaire abaissée (chien)
- une augmentation du rapport protéinurie/créatininurie
- un appauvrissement du sédiment urinaire (par dilution)

*** La phase III**

Elle se caractérise par une intensification des signes digestifs notamment hémorragiques et par l'apparition de troubles hématologiques : anémie, immuno-dépression.

L'anémie normocytaire, normochrome, peu régénérative a plusieurs origines :

- une origine centrale consécutive à une baisse de synthèse de l'érythropoïétine et à une perte de son activité par une action inhibitrice des toxines urémiques au niveau des précurseurs des hématies dans la moelle osseuse.

- une origine périphérique du fait des hémorragies digestives et d'hémolyse par perturbation du fonctionnement cellulaire des hématies (la stimulation de la sécrétion du facteur natriurétique auriculaire (FNA) pour maintenir le bilan sodé de l'organisme perturbe le fonctionnement de la pompe Na^+/K^+ ATPase des hématies, perturbation de la glycolyse).

L'immuno-dépression fait suite à une perturbation des fonctions lymphocytaires et monocytaires. Les causes en sont : les toxines urémiques (AGS et FNA), l'acidose, l'hyperglycémie, la malnutrition protéique. Elle se manifeste par l'apparition d'infections intercurrentes évoluant sous le mode chronique telles que des pyodermites suppurées.

La phase IV : le syndrome urémique

Le syndrome urémique, stade ultime de l'insuffisance rénale chronique, caractérise une maladie polysystémique lorsque plus de trois quarts des néphrons sont lésés. On observe cliniquement des troubles multiples :

- ◇ la polyurie fait place à une oligo-anurie avec tendance à l'adipsie

◇ une aggravation des troubles digestifs dominés par une diarrhée et des vomissements souvent hémorragiques

◇ les troubles hématologiques précédemment évoqués

◇ des troubles nerveux : encéphalopathie, neuropathie périphérique plus rarement. L'encéphalopathie peut se manifester par une baisse de la vigilance, une apathie, des troubles de la conscience, des myoclonies, des crises tétaniques, des convulsions, des états comateux. L'encéphalopathie urémique est due à un dysfonctionnement des cellules nerveuses causées par une perturbation du fonctionnement de la pompe Na⁺K⁺ATPase et une calcémie anormalement élevée dans le système nerveux central.

◇ des troubles musculo-squelettiques : fatigabilité musculaire, ostéodystrophies, calcification métastatiques.

L'ostéodystrophie est caractérisée par une ostéofibrose qui se manifeste précocement par des boiteries puis par une baisse de consistance des os entraînant un déchaussement des dents et des fractures des os longs ; plus rarement par une ostéomalacie.

L'ostéofibrose est induite par un hyperparathyroïdisme secondaire à la rétention de phosphates et à la baisse de synthèse du calcitriol. La décalcification osseuse est aggravée par l'acidose car les protons en excès dans le sang se fixent sur des tampons osseux à la place des ions calcium. L'ostéomalacie est directement liée à la réduction de l'absorption intestinale du calcium du fait d'un déficit en vitamine D active et de son inactivité au niveau des récepteurs intestinaux par un phénomène d'inhibition compétitive par des toxines urémiques.

Les calcifications métastatiques concernent principalement les reins, les artères (nécroses ischémiques), le myocarde (anomalies du rythme cardiaque), les poumons, l'estomac. Elles apparaissent lorsque le produit PO₄²⁻*Ca²⁺ augmente du fait de l'action de la parathormone et de l'augmentation excessive de la phosphatémie.

◇ des troubles cardio-respiratoires et vasculaires :

- péricardite parfois compliquée d'un épanchement lors d'hypoprotéinémie (toxines)

- myocardiopathie causée par des toxines urémiques, des dépôts calciques ou une hypertension artérielle

- hypertension artérielle observée principalement lors de glomérulopathies. Ses effets néfastes sont constatés au niveau du rein, du cœur (insuffisance ventriculaire gauche), du système nerveux central (accidents vasculaires cérébraux), des yeux (hémorragies et/ou décollement rétinien surtout dans l'espèce féline)

- syndrome du « poumon urémique » caractérisé par la présence d'un œdème pulmonaire dont l'origine est une augmentation de la perméabilité des capillaires pulmonaires induite par l'action sur la paroi de certaines toxines urémiques.

◇ Des désordres métaboliques causés par des troubles endocriniens en particulier l'hyperglucagonémie, par l'inhibition d'enzymes et d'hormone (insuline) par compétition avec des toxines urémiques et par une orientation du métabolisme vers des voies de synthèse inhabituelles. On observe ainsi fréquemment lors d'IRC :

- une hyperglycémie secondaire à une insulino-résistance et aggravée par l'acidose

- une hypertriglycémie et une hypercholestérolémie

- une augmentation du catabolisme musculaire et une orientation des acides aminés ainsi libérés vers la voie de la néoglucogenèse qui majore l'hyperglycémie ou vers des synthèses protéiques dans le foie qui contribuent à augmenter l'urémie.

Ces anomalies métaboliques ajoutées aux troubles digestifs sont à l'origine d'un retard de croissance chez le jeune et d'un état cachectique chez l'adulte.

Les examens biochimiques sanguins portant sur les principaux paramètres qui définissent la fonction rénale, les anomalies métaboliques et le bilan hématologique permettent de diagnostiquer l'IRC mais aussi l'origine des lésions rénales (ex : hypoprotidémie lors de syndrome néphrotique) et d'apprécier le stade d'avancement de la maladie et la gravité des troubles associés à l'insuffisance rénale (ex : détermination du produit phospho-calcique pour l'évaluation de l'hyperparathyroïdisme II, dosage des bicarbonates pour une estimation de l'acidose métabolique). Ces dosages permettront donc d'instaurer un traitement palliatif adéquat et d'en apprécier ou non l'efficacité.

Urémie, créatinémie : élevées
Protidémie : normale, basse (syndrome néphrotique), élevée (dysglobulinémie)
Produit phospho-calcique : élevé
Calcémie : normale, abaissée en fin d'évolution
Réserve alcaline (bicarbonates) : normale puis abaissée en phase IV
Kaliémie : normale ou abaissée (chat), élevée en phase IV
Hyperglycémie fréquente
AGV augmentés, hypertriglycémie, hypercholestérolémie
Anémie normocytaire, normochrome, peu régénérative

Tableau 5 : Bilan biologique de l'IRC chez le chien et le chat (D'après 68,69,70)

1.3.2.4- Particularité de la fonction rénale de l'individu âgé (223,261)

Le vieillissement rénal est un processus normal se caractérisant par des modifications anatomiques et fonctionnelles. Des études réalisées chez l'homme montrent que ces modifications correspondent à une fibrose interstitielle associée à une glomérulosclérose, avec pour conséquence une baisse du DFG sans qu'une IRC ne soit observée. Ces perturbations sont de degré extrêmement variable au sein de la population âgée.

Pourtant, l'IRC a une prévalence élevée dans cette classe d'âge, ce qui suggère que la perte de fonction rénale n'apparaît pas cliniquement du fait du seul vieillissement rénal mais serait la conséquence d'agressions répétées (infections, phénomènes immunologiques, molécules néphrotoxiques, perturbations du milieu intérieur provoquées par des maladies extra-rénales : insuffisance cardiaque, hépatique,...) sur des reins affaiblis par le vieillissement.

La survenue d'une IRA est plus fréquente chez le chien âgé avec une prépondérance des IRA fonctionnelles. Cette fréquence est liée à l'existence d'une détérioration infra-clinique de la fonction rénale, à l'évolution souvent concomitante de maladies extra-rénales qui perturbent l'hémodynamique rénale (HTA, insuffisance cardiaque, déshydratation, ...), à une médication plus importante avec parfois des associations médicamenteuses néfastes pour le rein (ex : AINS associés à des diurétiques ou IECA)

Aussi, la prescription de molécules néphrotoxiques est à éviter chez l'individu âgé sauf exceptionnellement dans le cas où une affection intercurrente exige leur utilisation. Dans ce cas, il sera nécessaire d'évaluer la fonction rénale du sujet, d'adapter le schéma posologique en fonction des résultats et d'assurer un suivi rigoureux des paramètres d'évaluation de la fonction rénale au cours du traitement tout en considérant bien le rapport risque/bénéfice du traitement.

DEUXIEME PARTIE:

***PATHOGENIE, FACTEURS DE RISQUE ET PREVENTION
DES NEPHROPATHIES D'ORIGINE
MEDICAMENTEUSE
CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES***

Les médicaments incriminés dans les pathologies rénales sont aujourd'hui bien identifiés. On connaît mieux les mécanismes de leur toxicité rénale. Il est important de les connaître afin de prévenir ou de corriger les troubles de ces néphropathies car la néphrotoxicité concerne des classes thérapeutiques indispensables et largement utilisées (AINS, antibiotiques, anti-cancéreux).

Aussi, dans cet objectif de prévention, nous donnerons une description détaillée du mode d'action, des facteurs de risques et des stratégies préventives de la néphrotoxicité de molécules utilisées couramment en médecine vétérinaire et certainement responsables des principales néphropathies d'origine médicamenteuse chez les carnivores domestiques: il s'agit des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des aminoglycosides, du cisplatine et des produits de contraste. Chacune de ces molécules ou classes thérapeutiques présente des effets délétères sur les reins selon des processus physiopathologiques différents. Nous évoquerons aussi un nombre important de médicaments y compris des molécules utilisées uniquement en médecine humaine pour illustrer les divers mécanismes responsables d'une néphrotoxicité médicamenteuse.

Tous les éléments constitutifs du parenchyme rénal peuvent être atteints par les effets toxiques des médicaments. Les reins subissent soit une atteinte fonctionnelle suite à l'action pharmacologique des substances médicamenteuses ou du fait de leurs caractéristiques physico-chimiques, soit une atteinte lésionnelle par ischémie du fait des propriétés vasoconstrictrices de certaines molécules, par cytotoxicité directe ou selon un processus immuno-allergique.

II.1- IMPORTANCE DES NEPHROPATHIES D'ORIGINE MEDICAMENTEUSE

Les néphropathies d'origines médicamenteuses, multiples et variées sont responsables d'une morbidité et d'une mortalité importante. Aussi, encore peu documentées il y a 30 ou 40 ans en médecine humaine, elles constituent maintenant un chapitre important de la néphrologie, à tel point que devant tout type d'insuffisance rénale aiguë ou chronique, une origine médicamenteuse doit être suspectée (116).

II.1.1- VULNERABILITE DU REIN A L'ACTION TOXIQUE DES MEDICAMENTS

Le rein est, par ses fonctions spécifiques et ses caractéristiques physiologiques, un organe vulnérable qui présente une susceptibilité particulière à diverses agressions médicamenteuses.

II.1.1.1- Le rein présente une multiplicité de fonctions altérables

Le rein est un organe vital intervenant dans de nombreuses fonctions uniques de l'organisme qui peuvent être altérées par des médicaments comme par exemple : la régulation du bilan hydro-électrolytique

- la régulation de la pression artérielle
- l'élimination et l'épuration des déchets azotés et des xénobiotiques
- la détoxification de certains toxiques et médicaments
- et enfin, la synthèse et la libération d'hormones dont notamment la rénine, l'érythropoïétine et le calcitriol

Aussi, l'altération de une ou plusieurs de ces fonctions par une molécule médicamenteuse peut avoir des répercussions importantes sur la santé de l'individu.

II.1.1.2- Le rein présente des caractéristiques anatomophysiologiques favorisant le contact des xénobiotiques avec les différentes structures rénales

*** Un débit sanguin important**

Très richement vascularisés, chaque minute les reins reçoivent environ 25% du débit cardiaque. Aussi, environ 25% des substances circulantes et non liées aux protéines sont filtrées par le glomérule et arrivent directement dans l'urine primitive en contact avec le tubule rénal (44).

*** Des surfaces d'échanges importantes**

Les surfaces de contacts possibles entre les structures rénales et les xénobiotiques sont très diverses et importantes, qu'il s'agisse de la surface d'échange endothéliale entre le sang et le tissu rénal ou de l'épithélium tubulaire au contact du filtrat glomérulaire. La partie proximale des tubules présente en particulier une surface importante du fait de l'existence de la bordure en brosse.

*** Des phénomènes de réabsorptions et de sécrétions**

Une partie des xénobiotiques est réabsorbée ou sécrétée par l'un des systèmes de transport du tubule rénal et peut s'accumuler dans les cellules tubulaires. Cette accumulation peut constituer la première étape du mécanisme d'action néphrotoxique des molécules ayant un effet cytotoxique direct sur l'épithélium tubulaire (aminosides, cisplatine).

*** Des phénomènes de concentration**

La concentration du filtrat glomérulaire le long du tubule entraîne une augmentation de concentration en xénobiotiques du fluide tubulaire au contact des cellules épithéliales tubulaires. D'autre part, le système à contre-courant de concentration des urines magnifie les phénomènes de réabsorption et aboutit à l'accumulation de substances xénobiotiques dans l'interstitium et tout particulièrement la médullaire rénale.

II.1.1.3- Le rein présente des caractéristiques anatomophysiologiques le rendant particulièrement sensible à l'ischémie

La disposition anatomique particulière des vaisseaux sanguins rénaux (*vasa-recta*) rend possible une concentration des urines par l'établissement d'un gradient osmotique cortico-papillaire dans le parenchyme rénal. Cependant, ce système vasculaire privilégie l'apport de sang au cortex au dépend de la médullaire rénale (perfusion de 5ml/min/g dans le cortex contre seulement 1ml/min/g). Aussi, alors que le cortex rénal fonctionne dans un environnement riche en oxygène ($P \approx 50 \text{ mmHg}$), la médullaire rénale fonctionne au contraire à la limite critique des besoins en oxygène ($P < 30 \text{ mmHg}$) en partie grâce à l'intervention de mécanismes de préservation du flux sanguin impliquant la PG et l'oxyde nitrique (NO). Par ailleurs, les cellules tubulaires situées dans la région médullaire externe, c'est-à-dire les cellules du segment S3 du tubule proximal et les cellules de la branche ascendante large de l'anse de l'Henlé ont un besoin en oxygène élevé du fait de leur importante activité métabolique liée aux échanges (249,202).

Toutes ces caractéristiques anatomophysiologiques sont responsables de la grande vulnérabilité du rein aux agressions ischémiques (vasoconstriction rénale par hypovolémie réel ou efficace ou défaillance des systèmes vasomoteurs) et expliquent que les lésions d'origine ischémique affectent prioritairement les cellules tubulaires logées dans la médullaire externe.

II.1.1.4- Contextes physiopathologiques prédisposant le rein à l'action toxique des médicaments

Les facteurs favorisant l'action toxique des médicaments sont d'une part les néphropathies préexistantes qui empêchent le rein de se défendre correctement face à l'agression iatrogène et d'autre part certaines situations pathologiques, les substances médicamenteuses étant susceptibles par leur action pharmacologique de neutraliser les systèmes compensateurs rénaux (autorégulation) indispensables au bon fonctionnement des reins (insuffisance rénale chronique, hypovolémie).

Contextes pathologiques prédisposant le rein à l'action toxique des médicaments	
Situations pathologiques activant le système d'auto-régulation rénal (hypoperfusion rénale)	Néphropathie préexistante empêchant le rein de se défendre correctement face aux agressions iatrogènes
- Hypovolémie réelle • déshydratation • hémorragie - Hypovolémie efficaces • Insuffisance cardiaque • Insuffisance hépatique • Syndrome néphrotique • Choc septique - Obstruction de l'artère rénale - Age avancé - IRC	- Age avancé - IRC préexistante - Diabète - Hypertension

Tableau 6 : Contextes pathologiques prédisposant le rein à l'action toxique des médicaments (D'après 116,233)

D'autre part, les effets néphrotoxiques d'une substance peuvent augmenter le potentiel néphrotoxique d'une autre ; l'administration concomitante de deux molécules ayant des effets secondaires rénaux est donc déconseillée.

II.1.2- DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES ET PRINCIPAUX MEDICAMENTS NEPHROTOXIQUES

Les études épidémiologiques réalisées sur l'impact de la néphrotoxicité des médicaments sur la santé publiques sont récentes. Il n'existe pas d'équivalent en médecine vétérinaire mais les données obtenues en médecine humaine peuvent fournir un aperçu de l'incidence et de la gravité des néphropathies médicamenteuses chez les carnivores domestiques. Il existe cependant des différences qui laissent présumer que ces enquêtes épidémiologiques donneraient des résultats quelque peu différents appliquées aux carnivores domestiques :

- on observe quelques variations inter-espèces concernant l'effet toxique des médicaments sur la fonction rénale
- l'arsenal thérapeutique est différent et les traitements sont généralement plus long en médecine humaine
- Enfin, le suivi de la fonction rénale des carnivores est réalisé dans la pratique courante par la mesure de paramètres peu sensibles (urémie, créatinémie) rendant difficile une adaptation des protocoles thérapeutiques à la fonction rénale du patient.

II.1.2.1- Incidence des néphropathies d'origine médicamenteuse

L'IRA représente la principale forme de toxicité rénale des médicaments. Les données les plus exhaustives concernant l'IRA médicamenteuse en milieu hospitalier proviennent d'une enquête de la société de Néphrologie conduite pendant une période de un an (1986) chez tous les patients ayant une IRA en France pour déterminer à la fois l'incidence et les causes des lésions rénales aiguës médicamenteuses. 2175 cas d'IRA ont été recensés dont 398 (18.3%) ont été attribués à un médicament. Les IRA toutes causes confondues représentent 1% des causes d'admission hospitalière. Les IRA médicamenteuses représentent :

- 10 à 20% des IRA admises à l'hôpital (soit 0.2% des admissions)
- 20 à 40% des IRA acquises en milieu hospitalier sont liées directement ou indirectement à la toxicité rénale des médicaments.

II.1.2.2- Principaux médicaments en cause d'après l'enquête de la société de Néphrologie

Médicaments	Pourcentage des IRA médicamenteuses
<u>Antibiotiques</u> <i>Parmi eux les Aminosides tiennent une place prépondérante.</i>	35
<u>AINS</u> <i>Glafénine</i>	35 <i>(La glafénine représentait environ 20% des cas signalés et a été depuis retirée du marché)</i>
<u>Produits de contraste</u>	13
<u>Autres:</u> <i>Diurétiques</i>	5
<i>Agents driniothérapeutiques (cisplatine)</i>	4

Tableau 7 : Principaux médicaments en cause dans les IRA d'après la société de néphrologie (D'après 162)

Il faut noter que 2/3 des IRA médicamenteuses sont liées à l'association de deux médicaments néphrotoxiques ou plus (162).

II.1.2.3- Gravité de la toxicité rénale des médicaments

Le pronostic des IRA médicamenteuses n'est pas bon.

Les manifestations rénales de la toxicité des médicaments ont été classées sur la base de critères cliniques, biologiques, et ou histologiques (seulement 20% ont eu une biopsie rénale). On a observé :

- 56% de nécrose tubulaire aiguë
- 15% d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle
- 5% de néphrite interstitielle aiguë
- 3% autres

- 22% inconnu

En fonction de la conservation ou non de la diurèse, on a observé :

- 45% d'IRA oliguriques
- 55% d'IRA non oliguriques qui ont globalement un meilleur pronostic à la fois rénal et vital.

La mortalité globale parmi les IRA médicamenteuses a été estimée à **13%**.

Parmi les survivants :

- 48% ont guéri sans séquelles
- 15% atteints initialement d'insuffisance rénale ont retrouvé leur fonction rénale antérieure au traitement mais 12.7% sont décédés.
- 23% des patients ont gardé une IRC à la suite de leur épisode aigu dont la moitié ont nécessité par la suite un traitement par dialyse (116).

Ces chiffres suggèrent que les séquelles d'IRA médicamenteuses représentent une cause non négligeable d'IRC et plus généralement témoignent de la gravité des effets secondaires rénaux des médicaments.

II.1.2.4- Difficulté d'imputabilité des accidents rénaux aux effets secondaires des médicaments

Les effets rénaux indésirables d'origine iatrogène sont certainement sous-évalués pour au moins deux raisons : la première est un manque de déclarations aux centres de pharmacovigilance de cas d'IRA avérés à la suite d'un traitement médicamenteux aussi bien dans la pratique médicale humaine que vétérinaire, la seconde est la difficulté à déterminer l'étiologie médicamenteuse d'une néphropathie (162) et ceci tient à plusieurs facteurs :

- Tout d'abord, toutes les néphropathies ne s'expriment pas cliniquement. Dans le cas où un suivi du patient est effectué au cours d'un traitement par une molécule néphrotoxique, les paramètres d'appréciation de la fonction rénale utilisés en pratique courante étant peu sensibles, une néphropathie ne sera décelée que lorsqu'elle atteindra le stade d'insuffisance rénale. Or, nous avons vu que des lésions minimales du parenchyme peuvent conditionner l'évolution irréversible d'une IRC.

- Les médicaments peuvent donner pratiquement toutes les formes de syndromes néphrologiques et les symptômes de présentation ne sont pas différents de ceux des maladies rénales en général. De plus, un même médicament peut être responsable de plusieurs formes d'atteintes rénales.

- Une IRA se déclare souvent chez des individus poly-médicamentés, dans un contexte physiopathologique favorable au déclenchement d'une IRA (individus âgés), il est alors difficile d'estimer la part de responsabilité du médicament dans cet événement.

- Des IRA médicamenteuses peuvent se déclarer à distance du traitement (insuffisance rénale immuno-allergique,.....).

- Enfin, dans la pratique clinique le traitement des insuffisances rénales est souvent uniquement symptomatique, des procédures diagnostiques sont donc rarement mises en œuvre afin de déterminer l'étiologie de l'affection (biopsie).

Toutes ces données suggèrent que la néphrotoxicité des médicaments tient une grande place dans l'étiologies des insuffisances rénales des carnivores domestiques et notamment dans le déclenchement ou la progression de l'insuffisance rénale chronique du

chien et du chat âgés. Or, l'IRC représente la cause de morbidité et de mortalité la plus importante chez le patient âgé et le diagnostic des insuffisances rénales est souvent trop tardif pour sauver l'animal (68). Il est donc primordial que les praticiens aient connaissance des effets délétères de certains médicaments sur la fonction rénale. La prise en compte des facteurs de risque et l'application de méthodes de prévention propre à chaque médicament néphrotoxique pourraient bien conduire à une diminution de l'incidence des IRA chez les carnivores domestiques.

II.2- LES NEPHROPATHIES CORRESPONDANT A UNE PERTURBATION DU FONCTIONNEMENT RENAL PROVOQUEE PAR LE MODE D'ACTION PHARMACOLOGIQUE OU LES CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES DES SUBSTANCES MEDICAMENTEUSES

Ces néphropathies regroupent les dysfonctionnements rénaux sans atteinte lésionnelle du parenchyme provoqués par des médicaments qui induisent une chute du débit de filtration glomérulaire par leur action pharmacologique (IRA fonctionnelle) ou bien qui constituent une obstruction à l'écoulement de l'urine par précipitation dans la lumière des tubules ou par induction de désordres métaboliques favorisant la lithogénèse.

II.2.1- LES IRA FONCTIONNELLES CAUSEES PAR LE MODE D'ACTION PHARMACOLOGIQUE DE CERTAINS MEDICAMENTS

Elles correspondent à une baisse de la filtration glomérulaire liée à une hypoperfusion rénale sans atteinte lésionnelle rénale.

L'auto-régulation de la filtration glomérulaire est indépendante du débit sanguin rénal mais est fixée par les modifications des résistances artériolaires pré et post glomérulaire. En cas de stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone, liée notamment à une déplétion volémique, l'augmentation des résistances post-glomérulaires, secondaire à l'effet de l'angiotensine II, permet le maintien de la pression hydrostatique intra-glomérulaire et par suite de la filtration glomérulaire. Parallèlement, l'angiotensine II stimule la production de prostaglandines intra-rénales vasodilatatrices au niveau du glomérule (PGE2, PGI2) participant également au maintien de la filtration glomérulaire.

Ainsi, dans des situations d'hypovolémie réelle (déshydratation, hémorragie, traitement diurétique) ou efficace (insuffisance cardiaque, insuffisance hépatique avancée avec ascite, syndrome néphrotique, anesthésiques), de déplétion sodée entraînant une déshydratation extra-cellulaire ou de perte de masse rénale fonctionnelle (IRC), la prescription de médicaments inhibant les systèmes compensateurs (système rénine-

angiotensine, prostaglandines rénales) permettant le maintien de la filtration glomérulaire va aboutir à une chute brutale du DFG et à une insuffisance rénale fonctionnelle (218, 114).

II.2.1.1- L'IRA fonctionnelle induite par les anti-inflammatoires non stéroïdiens

II.2.1.1.1- Présentation générale des AINS en médecine des carnivores domestiques

II.2.1.1.1.1- Rappels de pharmacologie des AINS

**** Structure générale et classification :***

Les AINS regroupent un nombre important de composés de structures diverses que l'on peut classer en deux catégories principales : les acides carboxyliques (R-COOH) et les acides énoïques (R-COH). A l'intérieur de ces deux catégories, il est possible d'établir une classification suivant la structure chimique de chacun des composés. On peut définir un troisième groupe constitué de molécules non acides comme le paracétamol ou la nabumétone. Toutefois, il existe des classifications variables selon les auteurs ou selon que l'on considère les molécules en médecine vétérinaire ou humaine (281,309)

Nous retiendrons la classification suivante :

Acides carboxyliques	Acides énoïques	Composés non acides
salicylates salicylate de sodium acide acétylsalicylique acides propioniques naproxène ibuprofène flurbiprofène carprofène kétoprofène acides aminonicotiniques flunixin clonixin acides anthraniliques acide méclofénamique acide méfénamique acide tolfénamique indoliques indométhacine quinolines cinchophène	pyrazolones phénylbutazone oxphenbutazone dipyrone isopyrin oxicams miloxicam piroxicam ténoxica fénamates	Paracétamol Nabumétone

Tableau 8 : Classification chimique des AINS (D'après 281)

En fait, cette classification chimique des AINS présente peut d'intérêt car elle ne préjuge ni de leur efficacité ni de leur tolérance

**** Pharmacocinétique des AINS***

La pharmacocinétique des AINS est dominée par leur caractère acide faible (pKa compris entre 3 et 6.5) et la liposolubilité de leur forme non ionisée. Il existe cependant des différences importantes selon la molécule et l'espèce concernée (199).

◇ Résorption

La résorption orale des AINS est le plus souvent rapide et complète, elle s'effectue dès l'estomac et se poursuit dans les premières portions du duodénum. Après administration orale chez les carnivores, les pics de concentration plasmatiques sont souvent atteints en moins d'une ou deux heures. Par ailleurs la biodisponibilité orale des AINS est très élevée chez les carnivores, de l'ordre de 70% (199,281).

Par voie parentérale, les AINS sont utilisés sous forme de sel sodique ou de sel de base organique comme la méglumine (flunixin). Ces sels sont fondamentalement hydrosolubles et permettent la préparation de solutions aqueuses injectables engendrant une résorption rapide, à l'origine d'un effet immédiat (199,281).

Les AINS rentrant dans les formes galéniques à usage topique cutané sont dans l'ensemble faiblement résorbés et exercent uniquement leurs effets localement (281).

◇ Diffusion et distribution tissulaire

Dans le sang, les AINS sont présents en majeure partie sous forme ionisée, seule forme active. La fraction non ionisée est fortement liée aux albumines plasmatiques à plus de 95%, exception faite de l'acide acétylsalicylique (50 à 70% de fixation)).

Cette liaison aux protéines plasmatiques présente des implications en toxicologie : elle rend possible des phénomènes de compétition pour le transport sanguin entre les AINS et d'autres molécules acides (barbituriques, sulfamides, tétracyclines). Il peut alors s'ensuivre une augmentation de la fraction libre active des AINS avec des risques d'effets indésirables comparables à ceux observés lors d'un surdosage. D'autre part, l'augmentation de la fraction libre active peut être observée lors d'hypoalbuminémie causée par une insuffisance hépatique ou rénale (199,281).

Les AINS ont un volume de distribution faible, de l'ordre de 0,1 à 0,2 l.kg⁻¹ mais présentent la particularité de s'accumuler dans les exsudats lors d'inflammation aiguë. Aussi, la demi-vie et la concentration plasmatique de ces molécules ne sont pas forcément des bons indicateurs respectivement de leur durée d'action et de leur disponibilité. Cette affinité pour les foyers inflammatoires peut s'expliquer par l'affinité des AINS pour les protéines exsudatives, leur liposolubilité et l'acidité des milieux inflammatoires (199,281).

Par ailleurs, certains AINS ont tendance lors de surdosage ou lors de traitement prolongé à se concentrer dans certains secteurs de l'organisme, ce qui peut expliquer certaines toxicités d'organes tels que le rein pour la phénylbutazone (281).

◇ Biotransformations

Les AINS subissent des transformations intenses mais diverses tant en nature qu'en intensité selon les molécules et les espèces animales.

Ils peuvent subir deux types de réactions : des réactions de dégradation (oxydation, hydrolyse) au niveau de la muqueuse digestive, du plasma, du foie et du liquide synovial et des réactions de conjugaison au niveau des microsomes hépatiques principalement mais aussi du rein pour les glycoconjugaisons chez le chien. Ces réactions conduisent à des composés généralement plus hydrosolubles que le composé parental, ce qui favorise leur élimination rénale (281).

Dans la majorité des cas, les métabolites sont inactifs. Toutefois, l'acide salicylique issu de l'acide acétylsalicylique, un métabolite hydroxyméthylé de l'acide méclofénamique et l'oxyphenbutazone présentent également une activité anti-inflammatoire (281).

D'un point de vue biologique, il est intéressant de noter que la demi-vie des AINS dépend étroitement du bon fonctionnement des systèmes enzymatiques hépatique.

Aussi, le défaut de glucuroconjugaison, bien connu chez le chat, rend cette espèce très sensible aux AINS, ceux-ci devraient donc toujours être utilisés avec prudence (respect des posologies, utilisation exclusivement des spécialités présentant une AMM pour cette espèce). De même, un défaut de maturation du système de glucuroconjugaison chez les jeunes, jusqu'à 6 semaines en moyenne ou bien une défaillance de ce système chez les individus âgés présentant une insuffisance hépatique sont des éléments importants à prendre en compte lors de la prescription d'AINS. Dans ces situations, il incombera au praticien de diminuer les doses, d'augmenter l'intervalle entre deux administrations et d'informer le propriétaire sur les signes avant-coureurs des effets indésirables des AINS.

Par ailleurs, les systèmes enzymatiques hépatiques peuvent être saturés en cas de non respect de la posologie. De plus, des métabolismes peuvent interférer avec la dégradation de la molécule mère : la phénylbutazone est dégradée en oxyphenbutazone qui inhiberait le métabolisme de la molécule initiale ainsi que celui d'autres métabolites par fixation sur les enzymes microsomiales hépatiques. (199,281)

◇ Elimination (199,281,289)

L'élimination des AINS s'effectue généralement au niveau du rein par filtration glomérulaire et surtout par sécrétion active au niveau des systèmes de transport actif des cellules du tubule proximal prenant en charge les substances acides. Aussi, la cinétique d'élimination des AINS peut dépendre de phénomène de compétition ou de saturation au niveau de ces transporteurs.

Une résorption passive des AINS s'effectue le long du tubule distal, elle est particulièrement importante chez les carnivores du fait du pH acide de leurs urines. Elle est responsable de temps de demi-vie plasmatique beaucoup plus important chez les carnivores par rapport aux autres espèces (herbivores, hommes) et explique pourquoi les AINS apparaissent de façon générale beaucoup moins bien tolérés par les carnivores que par l'homme.

Par ailleurs, cette influence du pH des urines sur l'élimination des AINS peut être exploitée lors de surdosage : par alcalinisation de l'urine au moyen d'une perfusion de bicarbonate de sodium, il est possible d'accélérer l'élimination urinaire des AINS.

Par contre, certains composés ont une élimination essentiellement biliaire et subissent un cycle entérohépatique important, c'est le cas notamment des fénamates et de l'indométacine interdite chez le chien du fait d'une toxicité gastrique importante. Une insuffisance rénale ne modifie pas leur cinétique d'élimination.

Les carnivores domestiques présentent donc une sensibilité particulière aux AINS qui justifie de la part du thérapeute de:

- ne pas utiliser d'AINS n'ayant pas l'AMM pour l'espèce concernée
- respecter strictement la dose et le rythme d'administrations préconisées par le laboratoire et adapter le schéma thérapeutique chez les jeunes (-6 semaines) et les individus âgés, insuffisants rénaux ou hépatiques
- ne pas associer deux AINS ou un AINS et une molécule acide (sulfamides)
- informer le propriétaire des dangers de l'automédication.

**** Action pharmacologique des AINS***

◇ mécanisme d'action

Le principal mécanisme d'action reconnu pour les AINS consiste en un blocage de la synthèse des prostaglandines par inhibition de l'activité d'une enzyme : la cyclooxygénase impliquée dans la « cascade » de l'acide arachidonique (AR).

Les AINS sembleraient agir également par :

- modification des fonctions des polynucléaires neutrophiles : agrégation, libération d'enzymes lysosomales, production d'anions superoxydes, chimiotactisme.
- stabilisation des membranes cellulaires : transports ioniques, phosphorylations oxydatives.
- interactions avec les récepteurs des médiateurs de l'inflammation (kinines, histamine), en particulier les fénamates (199,281).

La biosynthèse des prostaglandines débute par l'activation de la phospholipase A2 qui libère l'acide arachidonique inclus parmi les phospholipides dans les membranes cellulaires. L'acide arachidonique s'engage ensuite dans la cyclooxygénase ancrée dans la membrane. Son activité convertit l'acide aminé en une prostaglandine instable PGG2 au niveau du site cyclooxygénase et en PGH2 au niveau du site peroxydase. PGH2 est à son tour rapidement transformée en prostaglandine plus stable par d'autres enzymes spécifiques dans la cellule. Les PG sécrétées se lient à des récepteurs de la cellule ou d'une cellule voisine pour exercer leur action pharmacologique (*cascade de l'acide arachidonique*) (263,281).

Tous les types de cellules à l'exception des hématies sont capables de produire des métabolites de l'acide arachidonique tels que les PGE2, PGF2, PGI2 et TXA2. Celles-ci exercent des effets variés dans l'organisme et jouent des rôles significatifs dans de nombreux processus physiologiques et physio-pathologiques.

Aussi, on admet que le mécanisme principal par lequel les AINS exercent à la fois leurs effets thérapeutiques et toxiques est l'inhibition de l'enzyme cyclooxygénase dans la « cascade » de l'acide arachidonique. Mais si les eicosanoïdes sont si importants dans la régulation d'un grand nombre de processus physiologiques, on peut se demander pourquoi ils sont bien tolérés dans la majorité des cas. C'est parce que ces substances semblent agir plus

en « modulateur » de mécanismes existants dans certaines situations qu'en « médiateur » de fonction cellulaires (195) comme l'illustre leur action au niveau rénal

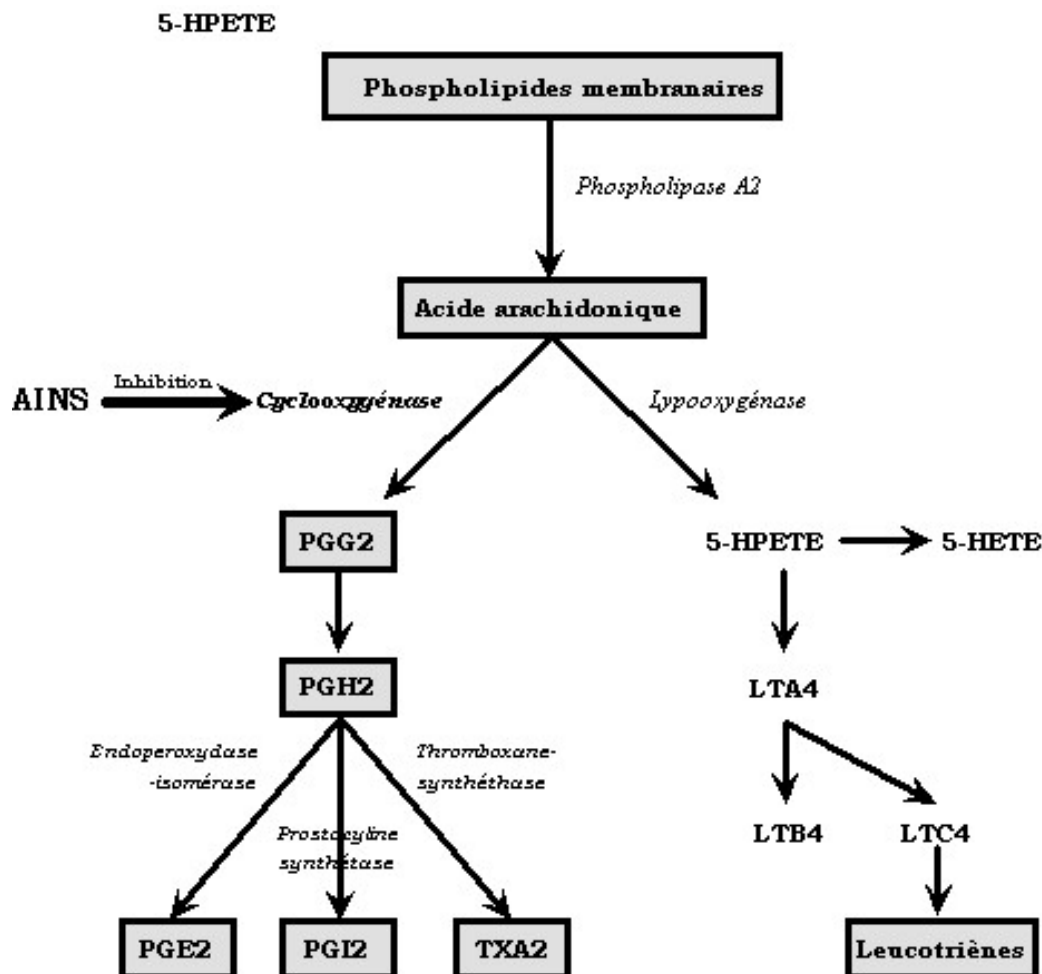


Figure 13 : Cascade de l'acide arachidonique (AR) (D'après 195)

◇ Actions pharmacodynamiques des AINS classiques et des inhibiteurs sélectifs des Cox2

La cyclooxygénase (Cox), hémoprotéine d'environ 600 acides aminés est présente en grande quantité dans la membrane du réticulum endoplasmique. Elle est enchâssée par dimère dans une des couches lipidique de la membrane, trois domaines ont été identifiés :

- un peptide dit EGF-like à cause de son analogie avec l'Epidermal growth factor
- un domaine d'ancrage
- un domaine catalytique. Ce dernier regroupe deux sites enzymatiques voisins responsables de deux activités distinctes :
 - un site cyclooxygénase qui par cyclisation et ajout d'un groupement hydroperoxyde, forme la PGG2
 - un site peroxydase qui réduit la PGG2 en PGH2 substrat utilisé ensuite par différentes enzymes pour former des prostaglandines et des thromboxanes (129).

Le clonage et le séquençage des gènes de la cyclooxygénase ont permis de mettre en évidence depuis 1990 chez plusieurs espèces deux isoenzymes appelées Cox1 et Cox2. Ces isoformes possèdent une homologie de séquence des acides aminés d'environ 60%. Plus significativement, elles ont quasiment une structure identique au niveau de leur site catalytique. Cette analogie structurale leur permet d'accomplir les mêmes fonctions enzymatiques et de synthétiser les mêmes prostaglandines.

Les deux isoformes sont codées par un gène distinct dont l'expression est régulée différemment dans les cellules. La principale différence réside dans leur expression et dans la régulation de leur activité enzymatique. En effet, la Cox1 est une enzyme de régulation constitutive, exprimée dans la majorité des tissus, alors que la Cox2 n'est exprimée en l'absence de stimuli inflammatoires que dans quelques tissus comme la prostate, le cerveau, la moelle épinière, l'utérus, les reins et certains tissus pathologiques comme les cellules cancéreuses du colon et de la vessie. La Cox2 est inducible dans la plupart des tissus, sa synthèse est stimulée par des substances comme les mitogènes, les cytokines (l'Interleukine -1, INF) et d'autres médiateurs sécrétés au cours de la réaction inflammatoire. Aussi, dès lors, la Cox2 fut associée essentiellement à l'inflammation et la Cox1 au maintien de l'homéostasie des tissus. Les AINS inhibant préférentiellement ou même sélectivement la Cox2 ont donc été développés depuis quelques années avec l'espoir que les molécules inhibant la Cox2 et pas la Cox1 soient aussi efficaces que les AINS non sélectifs tout en étant dépourvus des effets indésirables principalement sur la muqueuse gastrique, l'effet ulcérigène étant le plus rencontré dans la pratique clinique (129,263,135,210,164).

Les inhibiteurs sélectifs Cox2 agissent en s'engageant dans des caractéristiques structurales absentes dans l'isoforme Cox1.

Les Cox1 et Cox2 ont toutes deux l'arginine en position 120 de leur séquence d'acides aminés. C'est le site où les AINS classiques se lient, bloquant ainsi l'accès au substrat de l'enzyme : l'acide arachidonique. Par contre, en position 523, la Cox1 présente l'isoleucine alors que la Cox2 présente la valine. Ce petit acide aminé, crée une « faille » dans la chaîne d'acides aminés permettant aux inhibiteurs sélectifs de la Cox2 de s'engager (263).

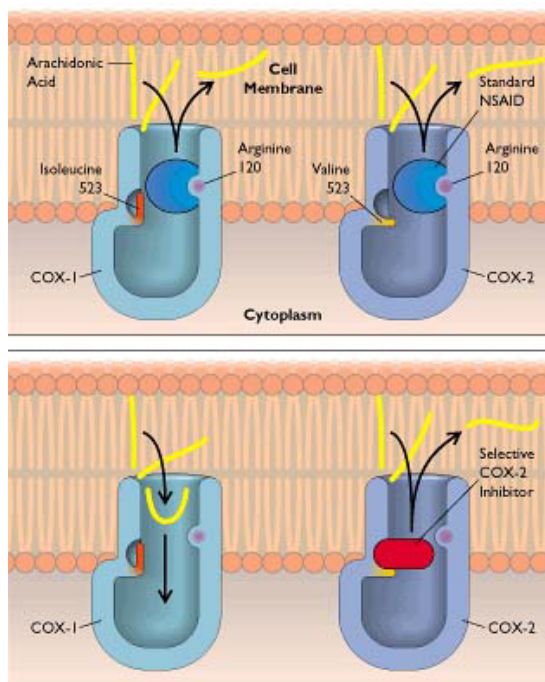


Figure 14 : Comparaison des mécanismes d'action des AINS non sélectifs et des inhibiteurs spécifiques des Cox2 au niveau moléculaire (D'après 263)

Dans l'hypothèse où les inhibiteurs spécifiques de la Cox2 visent principalement l'inflammation sans nuire à la fonction homéostatique de la Cox1, il serait intéressant pour évaluer le rapport efficacité/toxicité de chaque molécule de déterminer le ratio de sélectivité Cox1/Cox2 de chaque molécule. Le tableau illustre par quelques chiffres, les résultats que l'on peut trouver dans un certains nombres de publications.

Molécules	Ratio COX1/COX2
• piroxicam	250
• aspirine	166
• sulindac	100
• indométacine	60
• acide tolfénamique	16,7
• ibuprofène	15
• paracétamol	7,4
• meloxicam	0,8
• diclofénac	0,7

Tableau 9: Ratio de sélectivité Cox1/Cox2 de quelques AINS (plus la valeur est élevée, plus l'AINS a d'affinité pour la Cox1) (D'après 129)

Toutefois ces chiffres doivent être analysés avec précaution car les études donnent des résultats très divergents étant donné la grande variabilité des méthodes utilisées pour la détermination des IC50 (concentration inhibitrice 50%). Il est donc important d'attendre une standardisation des méthodes avant de pouvoir évaluer l'efficacité et surtout la tolérance d'un composé dans une espèce donnée (129,164).

A l'heure actuelle, parmi les AINS dont on dispose en médecine vétérinaire, le nimésulide, le méloxican et le carprofen font partie des molécules qui exercent une certaine sélectivité pour la Cox2. Chez l'homme, on dispose depuis 1999 d'inhibiteurs sélectif des Cox2, le Celecoxib (Celebrex) étant le premier enregistré dans le traitement symptomatique de l'ostéoarthrose et de la polyarthrite rhumatoïde (164,210).

II.2.1.1.2- Indications des AINS en médecine des carnivores domestiques

Les effets thérapeutiques de l'AINS découlent de leur action anti-inflammatoire, antipyrétique, analgésique et anti-thrombotique résultant de leur capacité à inhiber la voie de la cyclooxygénase.

Cible	Effets des prostaglandines	Effets thérapeutiques
Inflammation	Signes cardinaux de l'inflammation aiguë : Douleur, rougeur, chaleur, tumeur	<i>Anti-inflammatoire</i> (inactifs sur l'évolution des processus chroniques et sur les dommages tissulaires)
Douleur	- Sensibilisent les récepteurs aux actions algogènes (kinine, histamine) - Action centrale	<i>Antalgique</i> → effet antalgique à des doses plus faibles
SNC	Les PGE2 et PGE1 libérées au niveau de l'aire préoptique de l'hypothalamus provoquent une élévation de la valeur de consigne du thermostat central.	<i>antipyrétique</i>
Plaquette	Via prostacycline → anti-agrégant Via thromboxane → pro-agrégant	<i>Anti-agrégant plaquettaire</i>

Tableau 10 : Effets thérapeutiques des AINS (D'après 195,281,309,199)

Les AINS utilisés en médecine des carnivores domestiques trouvent donc leurs principales applications en :

- **Rhumatologie** : L'emploi des AINS doit être réservé aux affections aiguës et au traitement des accès douloureux des affections chroniques de l'appareil locomoteur (arthrite non septique, arthrose en période évolutive, ostéochondrite de l'épaule ou du grasset, tendinites aiguës et périarthrites, myosites). La majorité des patients visés dans cette indication clinique sont des individus âgés, population à risque vis-à-vis de la néphrotoxicité des AINS.

- **Ophtalmologie** : Les AINS exercent leur activité anti-inflammatoire et analgésique sans s'opposer à la cicatrisation des plaies dans diverses pathologies oculaires (conjonctivites allergique ou traumatiques, kératite, néovascularisation de la cornée, uvéite antérieure isolée ou récidivante, chorioretinite, panophtalmie, traitement des traumatismes du globe et préparation à la chirurgie).

- **Choc endotoxiques et septicémies** : Les AINS permettent d'obtenir une amélioration du débit cardiaque et de la fonction respiratoire ainsi que la diminution de l'hémoconcentration mais leur utilisation dans cette situation (choc hypovolémique) présente un danger important pour le rein.

- **Pneumologie** : Les AINS s'opposent à la réaction inflammatoire, élément dominant de la pathogénie des broncho-pneumopathies des carnivores.

- **Post-opératoire** : L'effet analgésique et anti-inflammatoire des AINS assure une meilleure convalescence (diminution des signes de l'inflammation, reprise de l'appétit plus précoce) aux patients ayant subi une chirurgie douloureuse.

Cette indication présente encore un contexte clinique (hémorragie, anesthésie) favorisant l'action délétère des AINS sur la fonction rénale.

- **Contrôle des thrombo-embolies cardiaques** chez le chat (ac. Acétylsalicyclique)

Conclusion : Les AINS sont souvent utilisés dans un contexte clinique favorisant l'expression de leur néphrotoxicité.

II.2.1.1.3-Effets indésirables des AINS

Les principaux effets secondaires des AINS découlent de leur capacité à inhiber la synthèse des prostaglandines impliquée s dans l'homéostasie de nombreux tissus.

Cible	Effets des Prostaglandines	Effets secondaires des AINS
Estomac	<i>Inhibition de la sécrétion d'acide + augmentation de la sécrétion de mucus</i>	Effet ulcérigène : dysorexie, vomissements, méléna, hypersalivation, douleur abdominale, perforation
Rein	<i>Effets vasodilatateurs sur la vasculature rénale Transports tubulaires</i>	IRA pré-rénale , ischémie médullaire désordres hydro-électrolytiques (rétention hydro sodée, hyper kaliémie)
Bronches	<i>Dilatation</i>	<i>Dyspnée</i> , insuffisance respiratoire cyanose
Fœtus (canal artériel)	<i>Canal artériel reste ouvert</i>	Fermeture in utéro du canal artériel
Utérus	<i>Contraction</i>	Allongement du temps de gestation
SNC	<i>neuromodulation</i>	<i>Convulsions, tremblements musculaires, ataxie, coma</i>
Système hématopoïétique (Cellules endothéliales, plaquette)		Dépression de la moelle osseuse , anémie aplasique, anémie hémolytique, thrombocytopénie neutropénie, pancytopenie
Système hémostatique	<i>PGI2 anti-agrégant TXA2 pro-agrégant</i>	Diminution de l'agrégation plaquettaire <i>augmentation du temps de saignement</i>
Processus immuno-allergique (eczéma, néphrite interstitielle aiguë, syndrome néphrotique)		

Tableau 11 : Les Effets indésirables des AINS (D'après 195,309,345)

Les effets indésirables digestifs des AINS sont la principale cause de mortalité et de morbidité liée à ces médicaments. On estime chez l'homme, que 35% des ulcères peptiques sont occasionnés par les AINS. Ceux-ci prédominent dans la population âgée où l'on attribue un excès de mortalité de 2-2,75% aux complications digestives des AINS (210).

La volonté de réduire la toxicité digestive des AINS liée à l'inhibition du rôle protecteur de la Cox1 sur la muqueuse gastrique a suscité la mise au point d'AINS sélectifs Cox2. Les études épidémiologiques réalisées depuis l'introduction du célécoxibe sur le marché ont permis de déterminer que l'incidence annuelle des saignements gastro-intestinaux induits par les AINS Cox2 spécifiques (0,18%) (comparable aux placebos) est significativement plus basse qu'avec les AINS classiques (1,62%). Les inhibiteurs Cox2 spécifiques présentent donc significativement moins d'effets secondaires digestifs (210,108).

Les complications rénales associées à l'usage des AINS surviennent plus rarement que les complications digestives cependant leur gravité n'est pas comparable puisqu'on estime qu'une érosion digestive est fatale dans 5% des cas alors que l'évolution est mortelle dans 48% des cas d'IRA (129).

Aussi, la meilleure sécurité digestive des AINS spécifique Cox2 ne doit pas relâcher notre vigilance par rapport aux risques rénaux qui souvent coexistent avec les risques digestifs. En effet, l'hypothèse d'une « bonne » et d'une « mauvaise » isoforme de la cyclooxygénase apparaît simpliste puisqu'on a récemment démontré que la Cox2 est exprimée constitutivement dans certains organes tels que les poumons, le cerveau ainsi que le rein où sa présence témoigne d'une importante fonction homéostatique. S'il en est ainsi, les inhibiteurs de la Cox2 doivent partager les mêmes effets rénaux secondaires que les AINS classiques. Une prescription plus large des inhibiteurs de la Cox2 à la population âgée, population la plus touchée par l'effet ulcérigène des AINS (puisque le vieillissement est associé à une diminution de la concentration en prostaglandine gastroprotectrices) pourra entraîner une recrudescence des effets secondaires rénaux. En effet, les individus âgés sont prédisposés à la néphrotoxicité des AINS par leur fonction rénale déficiente et la présence fréquente de maladies intercurrentes.

II.2.1.1.2- Mécanisme physiopathologique et caractéristiques de l'IRA induite par les AINS

On estime que les AINS sont responsables de 7% de toutes les IRA et de 15 à 35% des IRA néphrotoxiques (357). L'incidence globale des effets indésirables rénaux après utilisation d'AINS est de 5% et s'élève à 20% chez les patients à risque (210).

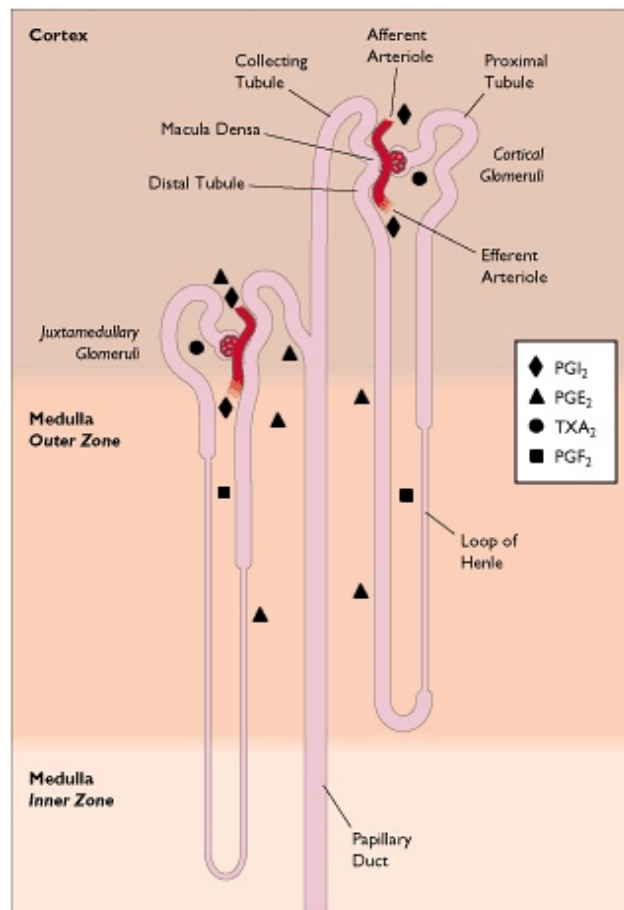
II.2.1.1.2.1- Les prostaglandines rénales

**** mode d'action et répartition des prostaglandines rénales.***

Les prostaglandines (PG) sont impliquées dans la modulation d'un grand nombre de processus physiologiques rénaux. Elles sont synthétisées à la demande et exercent leurs effets à proximité de l'endroit où elles sont sécrétées (210).

En général, les prostaglandines rénales modulent l'action d'hormones systémiques et locales, de façon primordiale en temps que système compensateur lorsque le rein est confronté à un état physiopathologique menaçant son fonctionnement (210,263,351,260).

Une variété de prostaglandines présentant des effets biologiques divers est produite et métabolisée par le rein. Les cinq principales prostaglandines rénales sont PGE2, PGI2, TXA2, PGF2 et PGD2, elles sont synthétisées dans des zones distinctes qui préjugent de leurs fonctions (263).



*Figure 15 : Répartition des prostaglandines rénales
(D'après 263)*

La PGI₂, produite plus abondamment dans le cortex rénal par les glomérules et les artérioles, joue un rôle important dans la régulation du tonus vasculaire rénal, du taux de filtration glomérulaire et de la sécrétion de rénine.

La PGE₂, synthétisée au niveau de la zone juxta-glomérulaire, des cellules interstitielles médullaires, de la branche ascendante large de l'anse de Henlé et de la portion médullaire des tubes collecteurs est responsable de la plupart des effets rénaux des prostaglandines dans la régulation de la microcirculation et du transport tubulaire hydro-sodique. Elle favorise également la sécrétion de rénine et participe dans une moindre mesure par rapport à la PGI₂ au maintien du taux de filtration glomérulaire (210,263,356)

La PGE₂ est l'eicosanoïdes rénal le plus abondant. Ses rôles physiologiques sont intimement liés à la localisation de ses récepteurs au nombre de 4 (EP1, EP2, EP3, EP4). Ces récepteurs occasionnent des réponses biologiques différentes et sont responsables de l'effet cellule spécifique de la PGE₂ (210). Chez l'homme, les tubes collecteurs dans leur partie corticale et la zone médullaire interne contiennent le récepteur EP1, les glomérules et les tubules de la médullaire externe et du cortex, notamment la branche ascendante large de l'anse de l'Henlé expriment le récepteur EP3. Le récepteur EP2 est présent dans la média des vaisseaux rénaux et le récepteur EP4 est exprimé abondamment au niveau glomérulaire dans la média des artérioles, dans les cellules juxta-glomérulaires et dans une moindre mesure au niveau de la médulla externe (160).

Site	Eicosanoïdes	Action
Artérioles	PGI ₂ , PGE ₂	Vasodilatation
Glomérules	PGI ₂ >PGE ₂ TXA ₂	Maintien GFR Vasoconstriction
Tubules	PGE ₂ , PGFa	Excrétion eau et sel
Cellules interstitielles	PGE ₂	Excrétion eau et sel Module flux régional
Appareil Juxta Glomérulaire	PGE ₂ , PGI ₂	Stimule sécrétion de rénine

Tableau 12 : Fonction des prostaglandines rénales (D'après 210)

Concernant la répartition des deux isoformes de la cyclooxygénase, des études récentes utilisant l'hybridation *in situ* et des techniques immuno-histochimiques ont révélé l'existence d'un bas niveau d'expression constitutive de la Cox2 au niveau de la macula densa, de la branche ascendante large de l'anse de Henlé et des cellules interstitielles médullaires dans le rein de chien adultes sains. L'expression de la Cox2 est importante dans les néphrons de reins fœtaux où elle participe activement à la néphrogénèse puis décline progressivement jusqu'à un niveau minimal avant la parturition. La Cox1 est présente au niveau des glomérules, des cellules musculaires lisses et des cellules endothéliales de la vasculature rénale, des tubes collecteurs et des cellules interstitielles médullaires (171,164,142).

Des variations inter-espèces existent dans la répartition des deux isoformes de la Cox. Chez l'homme, la distribution anatomique de la Cox1 est similaire à celle du chien et du rat alors que la Cox2 serait davantage présente au niveau des podocytes et des cellules musculaires des artérioles du glomérule (164,179). La répartition des deux isoformes de la Cox est primordiale dans la détermination des effets néphrotoxiques des AINS inhibiteurs spécifiques Cox2 par rapport à ceux des AINS classiques.

*** Principaux effets biologiques des prostaglandines rénales**

◇ maintien du flux sanguin rénal et du taux de filtration glomérulaire

Le rôle majeur des prostaglandines rénales réside dans le maintien du flux sanguin rénal en antagonisant localement l'effet des médiateurs vasoconstricteurs qui sinon maintiendraient la pression sanguine systémique au dépend de la circulation rénale et du taux de filtration glomérulaire (260,102,28,263).

Les principaux médiateurs vasoconstricteurs (Angiotensine II, endothéline norépiéphrine, vasopressine, catécholamines) sont synthétisés en réponse à différentes situations pathologiques impliquant une diminution du volume effectif artériel par hypovolémie réelle (déshydratation, hémorragie, diurétiques), relative (insuffisance cardiaque congestive, cirrhose, syndrome néphrotique, choc hypotensif) ou un dysfonctionnement rénal (210,239,263,354,305,102,330).

Volume effectif artériel diminué	Volume effectif artériel normal
<i>Insuffisance cardiaque chronique</i> <i>Cirrhose</i> <i>Syndrome néphrotique</i> <i>Septicémie</i> <i>Néphropathie obstructive</i> <i>Diurétiques, IEC et Antagonistes AT1</i> <i>(récepteurs de l'angiotensine)</i> <i>Post opératoires</i> <i>Déplétion volémique</i> <i>(déshydratation, hémorragie)</i>	<i>Insuffisance rénale chronique</i> <i>Glomérulonéphrites</i> <i>Age avancé</i> <i>Hémorragie</i> <i>Ciclosporine, Produits de contraste</i>

Tableau 13 : Situations pathologiques sollicitant l'intervention du système d'autorégulation rénal (D'après 210)

En particulier, lors d'une perte de la masse fonctionnelle rénale (IRC ou individu âgé), les mécanismes compensateurs rénaux conduisent les néphrons sains restants (supernéphrons) à augmenter leur propre débit de filtration glomérulaire par le mécanisme d'autorégulation rénale afin que les reins continuent à assurer l'homéostasie hydroélectrolytique du milieu intérieur.

Ainsi, on fait souvent référence à des états rénaux prostaglandine-dépendants pour définir des situations où l'intervention du mécanisme d'autorégulation rénale et donc des prostaglandines sont indispensables au maintien du DFG. L'utilisation d'inhibiteurs des cyclooxygénases dans ces situations provoque une IRA pré-rénale.

Ce mécanisme d'autorégulation rénale implique des interactions régulatrices entre médiateurs vasoconstricteurs et vasodilatateurs au niveau des artéioles glomérulaires afférentes et efférentes.

Le mécanisme d'autorégulation rénal conjugue les effets vasoconstricteurs de l'angiotensine II, de la vasopressine, et de la norépinéphrine sur l'artéiole glomérulaire efférente aux effets vasodilatateurs des prostaglandines, de la bradykinine et de l'acétylcholine sur l'artéiole glomérulaire afférente afin d'augmenter la pression sanguine dans les capillaires glomérulaire et par suite de maintenir le débit de filtration glomérulaire.

La PGE2 exerce ses effets vasodilatateurs sur les artéioles glomérulaires afférentes *via* une stimulation des récepteurs EP2 et EP4. Cette stimulation active l'adényl-cyclase et provoque une augmentation du taux d'AMPc intracellulaire et par suite une relaxation des cellules mésangiales. La PGI2 stimule des récepteurs spécifiques IP présents dans le cortex et la médullaire rénale. Elle induit également une vasodilatation des vaisseaux pré-glomérulaires en augmentant le taux d'AMPc intra-cellulaire. L'activation des récepteurs IP n'induit pas une vasodilatation aussi intense que celle des récepteurs EP mais l'intervention de la PGI2 sur les capillaires glomérulaires reste l'événement vasodilatateur prépondérant car les cellules musculaires lisses produisent plus de PGI2 que de PGE2.

L'angiotensine II stimule la production de prostaglandines par les cellules musculaires lisse de l'artéiole glomérulaire afférente.

PGE2 et I2 modèrent la contraction calcium-dépendante des cellules musculaires des vaisseaux glomérulaires en réponse à une activation de l'angiotensine II. Cet effet modérateur des prostaglandines sur la vasoconstriction induite par l'angiotensine II a été mis en évidence par des expériences qui ont montré que la réponse vasoconstrictrice des artéioles glomérulaires à l'angiotensine II était augmentée en présence d'indométhacine.

De même, la norépinéphrine et la vasopressine stimulent la production de prostaglandines et les prostaglandines rénales modèrent la réponse vasoconstrictrice des artérioles glomérulaires afférentes et efférentes à l'action de la norépinéphrine et de la vasopressine. La réponse vasoconstrictrice d'artérioles afférentes et efférentes isolées et perfusées de lapin est augmentée par l'ajout d'indométhacine.

D'autre part, il a été démontré que la vasodilatation des artérioles glomérulaires afférentes induite par la bradykinine et l'acétylcholine nécessitait l'intervention des prostaglandines et que ces deux médiateurs augmentaient la production de prostaglandines (160).

Ainsi, les inhibiteurs des prostaglandines ne suppriment pas seulement la vasodilatation induite par les prostaglandines mais aussi leurs effets modérateurs sur l'action des médiateurs vasoconstricteurs et leur implication dans la vasodilatation induite par la bradykinine et l'acétylcholine.

◇ Effet diurétique et natriurétique

Les prostaglandines rénales jouent également un rôle modulateur sur la réabsorption tubulaire de l'eau et du sodium.

Coren-Luria et coll ont montré que les PGE2 inhibaient la pompe $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ dépendante, permettant ainsi d'éviter une réabsorption accrue de sodium au niveau de la branche ascendante large de l'anse de l'Henlé. Cette inhibition, en diminuant le gradient osmotique cortico-médullaire amène à une augmentation de la diurèse.

Par ailleurs, la PGE2 diminue la sensibilité des tubes collecteurs à l'action de la vasopressine.

L'action diurétique et natriurétique des prostaglandines au niveau tubulaire est renforcée par leur impact sur la perfusion rénale qui amène à une augmentation des pertes en eau et en sodium (129,210,346,357).

◇ Stimulation de la libération de rénine

Les prostaglandines rénales sont nécessaires à la libération de rénine par le rein. En réponse aux changements de pression sanguine et de concentration en sodium au niveau de la macula densa, les prostaglandines rénales augmentent l'AMPc intracellulaire dans les cellules juxta-glomérulaires. Celui-ci stimule alors la synthèse de rénine et sa sécrétion.

Des données expérimentales suggèrent que la libération de rénine est dépendante de l'activité de la Cox2 :

- l'expression de la Cox2 augmente au niveau de la macula densa et de la branche ascendante large de l'anse de Henlé dans des situations de déplétion volémique ou de régime sans sel. Cette augmentation coïncide avec une élévation de l'activité de la rénine plasmatique.
- l'inhibition sélective des Cox2 prévient l'augmentation de la production de rénine.

De même, le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) semble exercer un rétrocontrôle négatif sur l'expression de la Cox2. L'angiotensine II inhibe l'expression de la Cox2 au niveau de la branche ascendante large de l'anse de Henlé et de la macula densa par une action directe et indirectement en augmentant la production d'aldostérone.

Certaines études récentes semblent remettre en cause l'implication de la Cox2 dans la libération de rénine (149).

L'aldostérone stimulant la sécrétine tubulaire distale du potassium, les prostaglandines sont ainsi indirectement responsable du maintien de l'homéostasie du potassium.

II.2.1.1.2.2- Les dysfonctionnements rénaux induits par les AINS

Les dysfonctionnements rénaux induits par les AINS sont la conséquence de leur activité pharmacologique dans un contexte physiopathologique rendant les reins hautement dépendants de la synthèse des prostaglandines.

**** IRA fonctionnelle***

Lors d'une activité accrue du SRAA, les prostaglandines rénales exerçant leurs effets vasodilatateurs sur l'artériole glomérulaire afférente (AGA) sont nécessaires au maintien du DFG (356,357). Aussi, dans ce contexte, la suppression de la synthèse des prostaglandines par les AINS déclenche l'instauration d'un cercle vicieux : les AINS suppriment l'effet vasodilatateur des prostaglandines mais découvrent aussi l'action vasoconstrictrice de l'angiotensine II, de la vasopressive et de la norépinéphrine sur l'AGA. L'hypoperfusion rénale consécutive provoque l'augmentation de la libération de rénine par l'appareil juxta-glomérulaire, ce qui conduit à une chute du DFG. Une IRA pré-rénale survient alors quelques jours après le début du traitement, caractérisée par une oligurie et une élévation de la créatinémie.

L'IRA est réversible et l'arrêt de l'AINS associé à un traitement adéquat, permet souvent le retour à la normale de la fonction rénale. Par contre, si l'hypoperfusion rénale se poursuit, il se met alors en place des lésions organiques provoquées par l'ischémie, d'autant plus qu'en temps normal, la synthèse permanente de prostaglandines préserve le flux sanguin médullaire (70).

Les individus âgés, principaux consommateurs d'AINS sont particulièrement menacés car leur fonction rénale est souvent plus faible qu'elle ne le paraît. La créatinine sérique utilisées habituellement pour évaluer la fonction rénale est un indicateur peu sensible et qui sous-estime souvent la fonction rénale des individus âgés du fait de leur faible masse musculaire. Par ailleurs, ils se déshydratent facilement, le sens de la soif étant l'un des premiers qui se perde avec l'âge. Aussi un patient qui était bien hydraté lorsqu'il a débuté son traitement anti-inflammatoire peut se retrouver facilement en situation de déshydratation (chaleur, gastroentérite,...) (239). Enfin les patients âgés souffrent plus souvent de pathologies intercurrentes (ICC, insuffisance hépatique) exposant les reins aux risques néphrotoxiques des AINS.

Il est important de noter que l'exposition à des AINS au cours de la vie in utéro peut conduire à une IRA irréversible et à la mort in utéro, le risque étant particulièrement élevé entre la deuxième et la onzième semaine de gestation dans l'espèce humaine. Chez les nouveaux-nés survivants, un retard de croissance et une IRC avec hyperkaliémie ont été observés (99,154).

**** Perturbations hydroélectrolytiques***

Les désordres hydroélectrolytiques sont liés à l'inhibition du rôle des prostaglandines dans le contrôle des transports tubulaires. On observe en particulier :

◇ Une rétention de sodium et d'eau

La rétention d'eau et de sodium est due à une inhibition de la réabsorption de sodium au niveau de la branche montante de l'anse de l'Henlé et à une augmentation de la sensibilité des tubes collecteurs à la vasopressine (). Il en résulte une « dilution » du sang causant une **hyponatrémie** parfois significative sur le plan clinique, la formation d'**oedèmes** (356,357,239).

Les impacts sur la fonction cardio-vasculaire ont surtout été étudiés chez l'homme où on observe en particulier :

- Une **augmentation de la pression artérielle moyenne de 5mmHg**, plus marquée chez les patients avec une hypertension traitée (239,210,352,163,220,270). Cette augmentation si elle est soutenue plusieurs années représente une augmentation de 67% du risque d'avoir un accident vasculaire cérébral et 15% un problème coronarien. Les gens qui prendraient régulièrement des AINS auraient 40% plus de risques de se faire diagnostiquer une hypertension artérielle (239).

- Une **augmentation du risque de déclenchement d'une insuffisance cardiaque congestive (ICC)**. En effet, la rétention hydrosodée liée à l'usage des AINS fait redouter les épisodes d'ICC. Une récente étude confirme que le risque d'un tel épisode aigu est multiplié par 3,8 si on introduit un AINS. Par contre, le risque d'un premier épisode chez les patients qui n'en n'ont jamais présenté auparavant, n'est pas augmenté (115). On conclut donc qu'il faut être particulièrement prudent avec les insuffisants cardiaque symptomatiques (210,239,236,253,357).

◇ une hyperkalémie

Les prostaglandines stimulent la sécrétion de rénine et leur inhibition par les AINS peut favoriser le développement d'un hyporéninisme – hypoaldostéronisme. L'aldostérone stimulant la sécrétion de potassium au niveau du tubule distal, ceci a comme conséquence clinique une hyperkaliémie (149). Cet effet est potentialisé par d'autres facteurs de risque comme le diabète, l'âge, l'IRC et la prise concomitante d'autres médicaments interférant avec la sécrétion de potassium comme les β -bloquants, les IEC, l'héparine, les diurétiques épargnant le potassium (210,239,352,357).

II.2.1.1.2.3- Les inhibiteurs spécifiques Cox2 (coxibs) sont-ils moins néphrotoxiques que les AINS classiques ?

Alors que le maintien du flux sanguin rénal chez les carnivores soumis à une déplétion volémique semble être plus le fait de l'activité de la Cox1, les fonctions tubulaires et la libération de rénine semblent être contrôlées principalement par la Cox2. Toutefois, la Cox2 participe aussi au maintien du flux sanguin rénal par des mécanismes impliquant l'autorégulation rénale et le rétrocontrôle tubulo-glomérulaire (34,142).

Plusieurs études cliniques ont comparé les effets rénaux des inhibiteurs Cox2 spécifiques aux effets des AINS classiques.

Les études menées par Rossat et coll (292), Whelton et coll (355), Cartella-lawson et coll (59), Swan et coll (321) sur des individus jeunes ou âgés, en bonne santé et/ou soumis à un régime sans sel ont montré que les dysfonctionnements rénaux induits par les inhibiteurs spécifiques Cox2 (célécoxibe, rofécoxibe) étaient quasiment similaires à ceux induits par des AINS classiques (naproxène).

Cependant, l'étude menée par Whelton et coll (355) comparant les effets rénaux du célécoxibe avec ceux du naproxène chez 29 sujets sains âgés (moyenne de 70ans) sous régime normosodé pendant cinq jours a tout de même révélé une diminution significativement plus importante de la filtration glomérulaire par le naproxène à un jour et cinq jours.

D'autres part, depuis 1999 plusieurs cas d'IRA en relation avec la prise d'inhibiteurs spécifiques de la Cox2 ont été rapportés dans différents pays (210,264).

Toutes ces données suggèrent que la sélectivité Cox2, si elle épargne le tube digestif, n'épargne pas le rein. On doit donc pour le moment conclure que les mêmes précautions s'appliquent indifféremment aux AINS classiques et aux coxibs en ce qui concerne la fonction rénale (239,210,352). Cependant, les études précédemment citées étant menées sur des sujets «sains » au niveau hémodynamique et volumique, elles n'ont pas révélé de toxicité rénale importante et les effets rénaux des coxibs sur les patients à haut risque n'ont pas été complètement élucidés (210,352,239). Aussi, il est possible que grâce à la persistance de la fonction de Cox1, l'hémodynamique glomérulaire, particulièrement chez les sujets à risques comme les insuffisants hépatiques, les insuffisants cardiaques et les sujets âgés soit mieux préservée et confère un avantage aux inhibiteurs sélectifs Cox2. Une étude montre un avantage net des inhibiteurs sélectifs des Cox2 sur les AINS classiques chez les rats cirrhotiques avec ascite dans la préservation du débit de filtration glomérulaire et du volume urinaire (210).

Par ailleurs, il n'existe encore aucun élément concernant les effets à long terme des coxibs. Cependant, les AINS pourraient induire à long terme une nécrose papillaire (selon certaines études, chez les personnes âgées, il y a deux fois plus d'IRC chez les personnes qui prenaient régulièrement des AINS) et l'ischémie médullaire consécutive à l'inhibition des prostaglandines est principalement un phénomène lié à l'inhibition des Cox2 prédominants dans la médulla rénale (210,345,237).

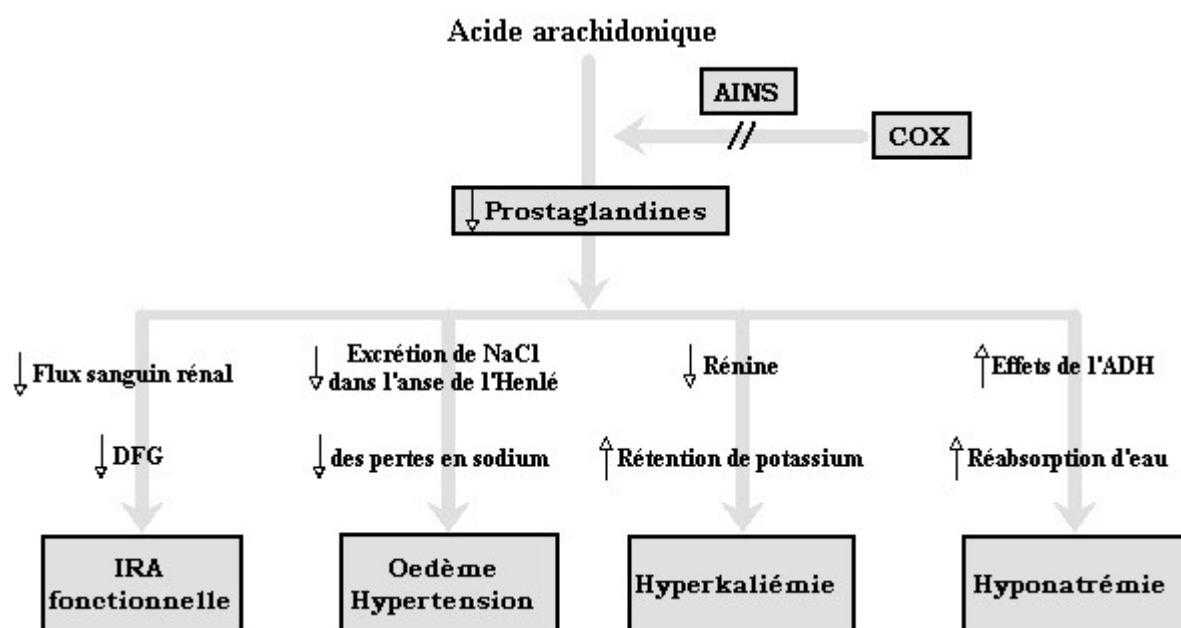


Figure 16 : Perturbation rénales fonctionnelles induites par les AINS (D'après 324)

II.2.1.2- L'IRA fonctionnelle induite par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensinogène (IECA)

Les IECA constituent une classe thérapeutique récente en médecine vétérinaire mais en plein essor. Elle est indiquée, en association avec des diurétiques, dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (IC) débutante (II), modérée (III), ou sévère (IV) causée par une régurgitation mitrale ou une cardiomyopathie dilatée (94). Chez l'homme, les IECA sont très largement utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'IC, souvent associés à des diurétiques. Ils sont habituellement bien tolérés et remarquablement efficaces. Cependant, dans certaines circonstances, énoncées plus hauts et notamment lorsqu'ils sont prescrits chez des patients ayant des sténoses artérielles bilatérales, où pour maintenir une filtration glomérulaire normale, il est indispensable d'avoir un système rénine-angiotensine-aldostérone opérant (116,233,329) ces médicaments pourront avoir un effet délétère : l'IECA supprime l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II sur l'artère efférente et la pression capillaire glomérulaire s'effondre. On note alors une brusque élévation de l'urémie et de la créatininémie. A l'insuffisance rénale fonctionnelle parfois sévère s'associe des troubles métaboliques de type **acidose hyperkaliémique** du fait de l'absence de stimulation de la sécrétion d'aldostérone par l'angiotensine II. 48 heures après l'arrêt du traitement, l'insuffisance rénale fonctionnelle cesse (254,116,233).

L'IECA est indiquée chez le chien insuffisant cardiaque reconnu comme étant un individu à risque vis-à-vis de la néphrotoxicité des IECA. Aussi, en début de traitement, l'IECA diminue bien le DFG puisque le SRAA est stimulé. Cependant la perfusion rénale est maintenue lors de l'administration chez l'insuffisant cardiaque d'IECA à long terme tant que le traitement induit une augmentation du volume d'éjection systolique. Le DFG diminuera à nouveau en fin d'évolution de l'IC. Il est donc nécessaire d'effectuer un suivi rigoureux de la fonction rénale de l'insuffisant cardiaque traité par IECA (38,262).

Les troubles rénaux induits par les IECA sont aggravés par la co-prescription d'AINS ou un surdosage en diurétiques (38,254,262).

Paradoxalement, des effets bénéfiques des IECA ont été observés sur la fonction rénale de patients souffrant d'hypertension ou d'IRC, le dysfonctionnement rénal progressif associé à la sclérose glomérulaire pouvant être ralenti par l'inhibition de la vasoconstriction glomérulaire. Il a été démontré sur un modèle expérimental canin que les IECA atténuent l'hypertrophie et l'hypertension glomérulaire participant à la progression de l'IRC (38).

II.2.1.3- Autres médicaments responsables d'une IRA fonctionnelle

*** cyclosporine A**

La cyclosporine A, immunosuppresseur utilisé chez l'homme dans le traitement de maladies auto-immunes et dans la prévention du rejet d'allogreffe, peut être responsable d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle, secondaire à une vasoconstriction rénale intense. Cet effet est dose dépendant, lié à une vasoconstriction prédominante sur l'artériole afférente glomérulaire, secondaire à une production augmentée de thromboxane A2 et d'endothéline.

Des protocoles thérapeutiques utilisant le produit à doses modérées et la co-administration d'inhibiteurs des canaux calciques ont permis de réduire l'incidence des IRA induites par la cyclosporine (116,233). Ses effets néphrotoxiques seraient moindres chez les carnivores domestiques (38).

*** Interleukine 2**

L'interleukine 2 est une cytokine utilisée chez l'homme dans le traitement de tumeurs solides (carcinome du rein, mélanome, carcinome colorectal, ..). Elle peut être utilisée en association avec l'interféron et être responsable d'IRA fonctionnelle secondaire à une hypovolémie liée à une hyperperméabilité capillaire (116,233).

II.2.3- IRA OBSTRUCTIVE

Les médicaments sont responsables de 1,5% à 2% des cas d'IRA obstructives chez l'homme (67). La formation des calculs urinaires d'origine médicamenteuse relève de deux mécanismes :

- L'induction de désordres métaboliques favorisant la lithogénèse
- La précipitation de molécules exogènes sous forme de cristaux dans la lumière tubulaire du fait de leur faible solubilité dans l'urine (67,213).

Chez les carnivores, l'observation de lithiases médicamenteuses reste parcellaire.

II.2.3.1 – Formation de lithiases urinaires par induction de désordres métaboliques

Certains médicaments peuvent induire la formation de lithiases au niveau des voies urinaires en favorisant un facteur métabolique de leur genèse.

Facteurs métaboliques	Médicaments	Nature de la lithiase	pHu
<u>Hypercalcémie</u> <i>Une hausse peut provoquer une cristallurie ordinairement d'oxalate de calcium.</i>	.Vit D .Calcium .Hydroxyde d'aluminium (pansements digestifs) .Magnésium	Oxalate de Calcium	6-7
<u>Hyperoxalurie</u> <i>Un hyperoxalurie même légère est, après diminution du volume urinaire, le facteur le plus significatif dans la lithiase récidivante d'oxygène de calcium.</i>	.Pyridoxilate Vitamine C (fortes doses) .Acide oxalique		
<u>Alcalinisation urinaire et hypocitraturie</u>	.Acetazolamide (Diamox®)		
<u>Hypocitraturie</u> <i>Le citrate réduit la saturation en sels de calcium à cause de sa propriété chélatrice. En plus, la formation de complexes solubles de calcium semble jouer un rôle inhibiteur sur la formation des cristaux. L'hypocitraturie favorise donc la formation de cristaux voir même de calculs de calcium.</i>	.Diurétiques thiazidiques	Phosphates de calcium	Alcalin
<u>Hyperuricémie</u>	.Benobramone (Desuric®) .Amiodarone (Cordarone) .Acide tiénilique (Diflurex)	Acide unique/ urate <i>Selon le pH Il semble que les cristaux d'urates favorisent la cristallisation de l'oxalate de calcium. La cause probable est une compétition entre ceux-ci pour l'adsorption sur des macromolécules lithio-inhibitrices.</i>	< 6
<u>Hyperuricosurie</u>	.Prise prolongée de laxatifs entraînant une diarrhée chronique		
<u>Hyperxanthinurie</u>	.Allopurinol (Zyloric®)	Lithiases xanthiques	

Tableau 14 : Facteurs métaboliques et médicaments impliqués dans la lithogénèse (D'après 67,76,213)

La plupart des lithiases sont composées de différents cristaux.

Les médicaments favorisent un facteur de la lithogénèse mais les lithiases ont souvent une origine plurifactorielle (pH urines, volume urinaire, infection du tractus urinaire, alimentation, héréditaire...)

Aussi, le praticien connaissant le risque lithogène des médicaments devra limiter les autres facteurs de risques (apport hydrique, surveillance du pH urinaire) afin d'éviter la survenue d'une néphropathie obstructive lors de traitement au long cours (ex : traitement du glaucome par les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique : Acétazolamide)

II.2.3.2 – Précipitation urinaire de médicaments dans la lumière des tubules

Ces médicaments sont habituellement éliminés par voie rénale mais sont relativement peu solubles dans l'urine. L'augmentation de leur concentration urinaire intra-tubulaire favorise donc leur précipitation et la formation de cristaux médicamenteux. Ces cristaux peuvent perturber l'écoulement du filtrat glomérulaire et/ou participer à l'édification de lithiases des voies excrétrices urinaires (116,76).

II.2.3.2.1 – Médicaments responsables de la formation de cristaux urinaire

Les médicaments qui précipitent dans les urines, formant des cristaux sont : Triamtérène (Triamtérène®), allopurinol (Zyloric®), nitrofuradoïne (Furadoïne®), sulfamides (Bactrim®), fluméquine (Aporone®), trisilicate de magnésium (Gélusil®), amoxicilline (Clamoxyl®), les antiviraux antiprotéases (Indinavir®, Foscarnet®). On peut citer également les calcium bloqueurs, la théophylline, le méthotrexate (67).

Actuellement, les principales spécialités responsables de précipitations intra-tubulaires chez l'homme sont :

- le 7 Hydroxyméthotrexate, métabolite du méthotrexate administré à fortes doses lors de chimiothérapie
- l'indinavir, un anti-vital anti-protéases utilisé dans le traitement des infections chez les patients VIH+
- certains médicaments sulfamidés notamment la sulfadiazine (67,116).

II.2.3.2.2 – Facteurs prédisposant à la cristallisation médicamenteuse

Dans la majorité des cas, il existe des facteurs de prédisposition à la cristallisation urinaire des médicaments et leur prise en compte permet généralement d'éviter cette complication du traitement (76,301).

Le tableau résume les principaux facteurs de risque liés soit au patient soit au médicament lui-même.

Facteurs liés au patient	Facteurs liés au médicament
- Antécédents lithiasiques - Calculs préexistants in situ - Stase urinaire. (anomalie urologique, adénome prostatique) - Anomalies métaboliques lithogènes. - pH urinaire trop acide ou trop alcalin. - Infection urinaire. - Diurèse insuffisante.	- Posologie élevée. - Élimination urinaire importante. - Demi vie suffisamment courte pour générer des pics de concentration urinaire. - Faible solubilité du principe actif ou de ses métabolites. - Taille et forme des cristaux médicamenteux. - Traitement au long cours sans surveillance.

Tableau 15 : Facteurs prédisposant à la cristallisation médicamenteuse (D'après 76)

Aussi, la prévention de la précipitation urinaire des médicaments par induction d'une hyperdiurèse, par acidification ou alcalinisation des urines selon le produit, par utilisation de doses plus faibles et sur des périodes plus courtes se révèle généralement efficace (67,76).

Les médicaments ne constituent souvent qu'un facteur de risque dans la survenue des IRA obstructives ou bien un traitement à long terme est nécessaire pour induire une IRA. La prise en compte des facteurs de risque et leur correction permet généralement de prévenir l'effet néphrotoxique des médicaments lithogènes.

CONCLUSION SUR LES IRA FONCTIONNELLES OU OBSTRUCTIVES D'ORIGINE MEDICAMENTEUSE

Des médicaments peuvent être responsables d'atteintes fonctionnelles rénales autres qu'une diminution du débit de filtration glomérulaire ou une obstruction tubulaire. Ils peuvent aussi perturber les échanges tubulaires sans atteinte lésionnelle. On peut retenir essentiellement les médicaments perturbant l'activité de l'ADH : certains sont capables d'inhiber son activité au niveau des cellules du tube collecteur et sont responsables d'un diabète insipide néphrogénique (lithium, colchicine, vinblastine, amphotéricine B, cisplatine) ; d'autres sont capables de stimuler de façon inappropriée la sécrétion d'ADH ou de se comporter comme ADH-like (apomorphine, cyclophosphamide, vincristine, carbamazépine) (233).

Toutes ces néphropathies correspondent à une perturbation du fonctionnement rénal sans atteinte lésionnelle et sont donc facilement réversibles à l'arrêt du traitement. Par contre, si elles se prolongent dans le temps, les anomalies fonctionnelles vont induire des lésions de nécrose tubulo-interstitielle, d'origine ischémique (dans le cas d'IRA fonctionnelles) ou par hypertension dans le tube contourné proximal et infiltration cellulaire interstitielle dans le cas d'IRA obstructives.

II.3- LES NEPHROPATHIES CORRESPONDANT A UNE ATTEINTE LESIONNELLE DU PARENCHYME RENAL PROVOQUEE PAR DES SUSTANCES MEDICAMENTEUSES

Ces néphropathies correspondent à des atteintes lésionnelles des différentes structures composant le parenchyme rénal (glomérules, interstitium, tubules) provoquées par des substances médicamenteuses. Si les lésions iatrogènes intéressent initialement un seul élément du parenchyme, elles aboutissent généralement toutes au stade ultime de leur progression à une nécrose tubulo-interstitielle se manifestant cliniquement par une IRA organique. Les lésions initiales provoquées par les molécules exogènes font intervenir des processus physiopathologiques variés impliquant des actions pathogènes différentes selon les molécules : une ischémie rénale impliquant l'effet vasoconstricteur de certains produits (ex. : produits de contraste) ; une cytotoxicité directe du fait de l'accumulation de certains xénobiotiques dans le cortex rénal et de leurs interactions avec différents composants cellulaires ou bien un processus immuno-allergique du fait des propriétés antigéniques des médicaments.

II.3.1- NEPHROPATHIES TUBULO-INTERSTITIELLES AIGUËS (NTIA) INDUITES PAR L'ISCHEMIE RENALE SUITE A L'ACTION VASOCONSTRICTRICE DE CERTAINES SUBSTANCES MEDICAMENTEUSES

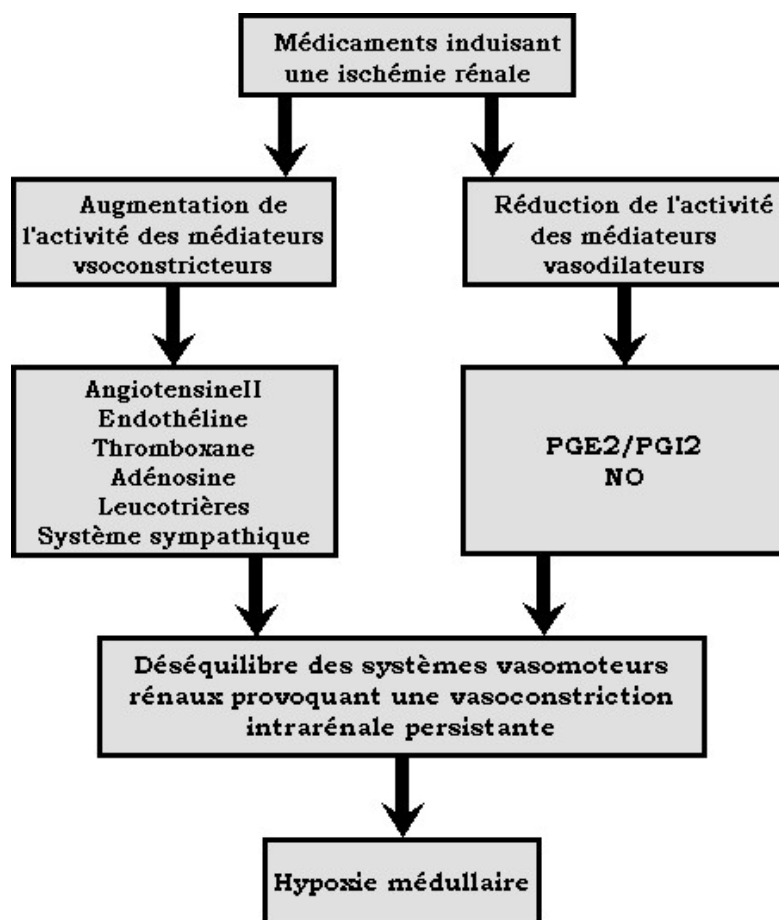
L'IRA fonctionnelle et la nécrose tubulaire ischémique représentent un continuum, la première aboutissant à la seconde lorsque l'insuffisance de débit sanguin se prolonge et entraîne la mort des cellules tubulaires.

II.3.1.1- Pathogénie des NTIA d'origine ischémique

Nous étudierons comment une ischémie due à une vasoconstriction générale de la microcirculation rénale peut aboutir à une NTIA et par suite à une IRA organique.

II.3.1.1.1- Perturbation de l'hémodynamisme rénale

L'ischémie rénale induite par les médicaments est due à une perturbation de l'hémodynamisme rénal suite à une augmentation de l'activité des médiateurs vasoconstricteurs ou à une déficience des systèmes vasodilatateurs (48,131,361).



*Figure 17 : Perturbation de l'hémodynamique rénal par les médicaments
(D'après 131)*

L'adénosine semble être le médiateur vasoconstricteur impliqué dans la néphrotoxicité des produits de contraste.

Certains médicaments tels que les AINS, les IECA et la cyclosporine inhibent des médiateurs vasoactifs impliqués dans le système d'autorégulation rénale induisant ainsi une IRA pré-rénale lorsque le fonctionnement des reins requiert l'intervention de ce système (hypovolémie). Si l'hypoperfusion rénale se prolonge, ils induisent alors une ischémie rénale responsable d'une nécrose tubulo-interstitielle aiguë.

La région médullaire externe est relativement hypoxique même dans des conditions normales ($P_{\text{partielle en O}_2} = 10 \text{ à } 20 \text{ mmHg}$) rendant les segments tubulaires de cette région particulièrement vulnérable à l'ischémie.

Pour des raisons encore incomplètement comprises impliquant certainement une altération de la vascularisation rénale et de ses systèmes de régulation, l'hypoxie et la vasoconstriction persistent dans la région médullaire externe, même après le retour à une perfusion rénale normale, engendrant encore d'avantage de lésions tubulaires (361,182).

II.3.1.1.2- Altération du métabolisme des cellules tubulaires :(361, 131,48,182,45)

Les segments tubulaires logés dans la médulla externe correspondent au segment S3 du tubule proximal et à la branche ascendante large de l'anse de l'Henlé. Ils sont particulièrement sensibles à l'ischémie du fait de la faible pression en O₂ de cette région et de leur intense activité métabolique (transports) impliquant une importante consommation d'O₂.

Quand l'approvisionnement en sang des reins devient insuffisant pour subvenir à leurs besoins métaboliques, une série d'événements pathologiques se produit dans les cellules tubulaires de la zone médulla externe causant leur dysfonctionnement ou leur mort lorsque leur réserve en ATP passe au dessous d'un seuil critique.

Au niveau des cellules tubulaires, l'ischémie initialise le passage d'un métabolisme aérobie à un métabolisme anaérobie, ce qui conduit à une diminution rapide du stock d'ATP intracellulaire. L'épuisement en ATP conduit à un dysfonctionnement des systèmes enzymatiques dépendants de l'ATP, affectant ainsi les systèmes de transport transmembranaires et notamment la Na⁺/K⁺ATPase qui assure normalement l'homéostasie du cytoplasme. On observe alors une augmentation de volume de certaines cellules par entrée passive d'eau dans leur cytoplasme.

L'épuisement en ATP affecte aussi le fonctionnement de la Ca⁺⁺ATPase qui rejette le calcium hors de la cellule ou le séquestre dans le réticulum endoplasmique, entraînant alors une accumulation intracellulaire de calcium. L'excès de calcium dans la cellule active les enzymes spécifiques dépendantes du calcium pour leur activité telles que les phospholipases, les protéases et les endonucléases. Leur activation conduit à des perturbations de la régulation cellulaire, à une dégradation des membranes, à une altération du cytosquelette et par suite à la mort des cellules épithéliales tubulaires et à leur détachement de la membrane basale.

Il a été suggéré que la majeure partie des lésions tissulaires faisant suite à une ischémie rénale se produit durant la phase de reperfusion, conséquences de la formation de radicaux libres (anions superoxydes, peroxyde d'hydrogène et acide hypochlorite) (Park 1986). Les radicaux libres sont générés par différentes sources lorsque l'approvisionnement en O₂ est insuffisant :

- Ils sont produits par les mitochondries selon des processus métaboliques normaux mais de façon excessive lorsque les mitochondries accroissent leur charge de travail face au déficit en ATP.

- La seconde source de radicaux libres provient d'une conversion irréversible de la xanthine déshydrogénase en xanthine oxydase par une protéase activée par le calcium durant la période ischémique conduisant à la transformation de l'hypoxanthine en xanthine, produit de dégradation final de l'ATP durant la phase de reperfusion. Cette réaction finale génère des anions superoxydes.

- Les polynucléaires neutrophiles et macrophages activés durant la phase de reperfusion induisent des lésions tissulaires via la synthèse de peroxyde d'hydrogène et d'acide hypochloreux. Les neutrophiles présentent aussi un effet nocif par libération lors de leur dégranulation d'enzymes délétères pour les tissus environnant : sérine protéase, élastase, collagénase, gélatinase.

- Enfin, l'interaction des ions superoxydes (O₂) avec l'oxyde nitrique (NO) génère des peroxydites.

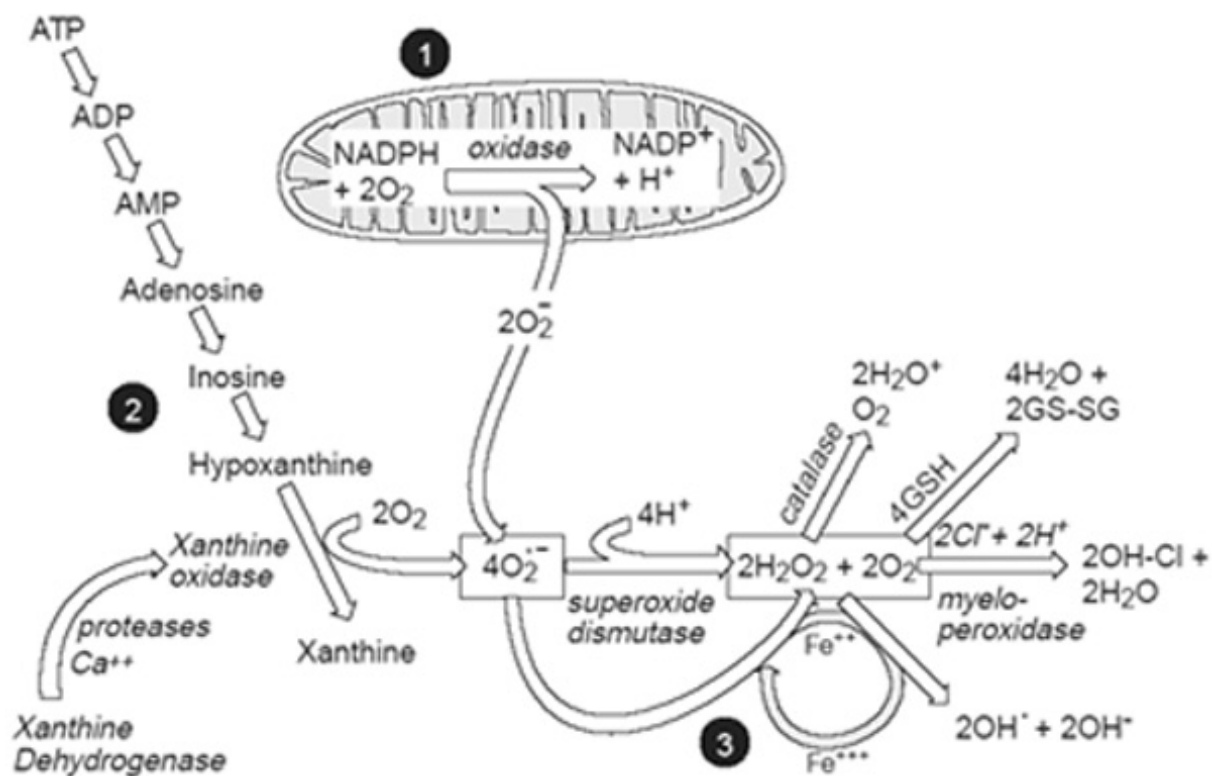


Figure 18 : Processus métaboliques générateurs de radicaux libres (D'après 217)

Les radicaux libres provoquent une peroxydation des lipides membranaires, une altération des molécules d'ADN et une perturbation des réactions enzymatiques, tous ces phénomènes pouvant contribuer à la mort cellulaire.

Des cellules meurent via deux mécanismes distincts :

- Les cellules les plus sévèrement atteintes montrent une diminution très importante du niveau en ATP et meurent par nécrose. Ce phénomène se manifeste par une augmentation du volume cellulaire, une désorganisation des mitochondries et une perte de l'intégrité membranaire conduisant à la libération des composants intracellulaires dans l'espace extracellulaire et à l'activation de la réponse inflammatoire.
- Les cellules moins sévèrement touchées présentent une déplétion partielle en ATP et activent la voie de l'apoptose. Ce phénomène requiert de l'énergie, il est caractérisé par une diminution du volume cellulaire, une condensation et une fragmentation nucléaire ainsi qu'une désintégration de la cellule en vésicules rapidement phagocytées sans induction d'une réponse inflammatoire.

II.3.1.1.3- Altération de la morphologie des tubules rénaux (361,131,182)

Tous les processus pathologiques induits par l'ischémie rénale sont responsables d'une atteinte hétérogène des différents segments des néphrons. Les cellules épithéliales des tubes collecteurs et de la branche ascendante grêle de l'anse de Henlé ne sont pas lésées. Les cellules du tubule proximal et de la branche ascendante large de l'anse de Henlé présentent un degré d'altération proportionnel à la sévérité de l'hypoxie qu'elles subissent. La majorité des cellules présentent seulement une atteinte sub-létale réversible, les cellules plus affectées

meurent par apoptose et les plus atteintes par nécrose. Cependant, les cellules qui ne meurent pas présentent un cytosquelette modifié responsable de multiples conséquences fonctionnelles des NTIA d'origine ischémique (361).

En effet, l'intégrité du cytosquelette est indispensable à plusieurs aspects de la biologie des cellules tubulaires et notamment au maintien de la distribution asymétrique des protéines transmembranaires, de l'intégrité des jonctions entre cellules adjacentes et entre cellules et membrane basale ainsi que de la structure des microvillosités. La rupture des microfilaments d'actine du cytosquelette des cellules induit une série de perturbations :

- Tout d'abord, la perte de la structure des microvillosités entraîne l'exfoliation de la bordure en brosse dans la lumière du tubule proximal, ce qui contribue à l'obstruction tubulaire.

- Ensuite, la perte des jonctions serrées au niveau du tubule proximal conduit à la fuite vers la circulation interstitielle d'une partie du filtrat glomérulaire.

- La redistribution des protéines de transport Na^+/K^+ -ATPase de la membrane basale vers la membrane apicale provoque une perturbation des échanges tubulaires de sodium, d'eau et d'autres solutés pris en charge par des co-transporteurs.

- Enfin, la redistribution du domaine basale de la β 1 intégrine vers la membrane apicale provoque une perte d'adhérence des cellules tubulaires à la membrane basale et leur exfoliation dans la lumière du tubule. Ce phénomène participe non seulement à l'obstruction tubulaire mais aussi à la fuite des molécules filtrées vers la circulation sanguine au niveau des zones où la membrane basale est dénudée. De plus, il permet aux cellules exfoliées d'adhérer entre elles par interaction entre des récepteurs membranaires (contenant le motif Arg-Gly, asp) et la β 1 intégrine présente dans la membrane apicale de cellules voisines, renforçant ainsi l'obstruction tubulaire.

II.3.1.1.4- Altération du fonctionnement rénal responsable d'une IRA parenchymateuse

L'obstruction tubulaire contribue à la réduction du DFG. Des études récentes ont démontré que l'obstruction est causée principalement par l'exfoliation des cellules viables (plus que par celle des cellules nécrotiques), laissant derrière elles des zones où la membrane basale est dénudée (361).

La rétrodiffusion du filtrat glomérulaire à travers la membrane basale dénudée ou entre les cellules tubulaires proximales ayant perdu leurs jonctions serrées constitue un autre facteur de réduction du DFG.

Enfin, l'activation du rétrocontrôle tubulo-glomérulaire contribue aussi à la réduction du DFG. La défaillance des mécanismes de réabsorptions tubulaires proximaux induit une augmentation de la quantité de NaCl parvenant au tubule distal, ce qui déclenche la contraction de l'artériole glomérulaire afférente via la stimulation du rétrocontrôle tubulo-glomérulaire (361,131,40).

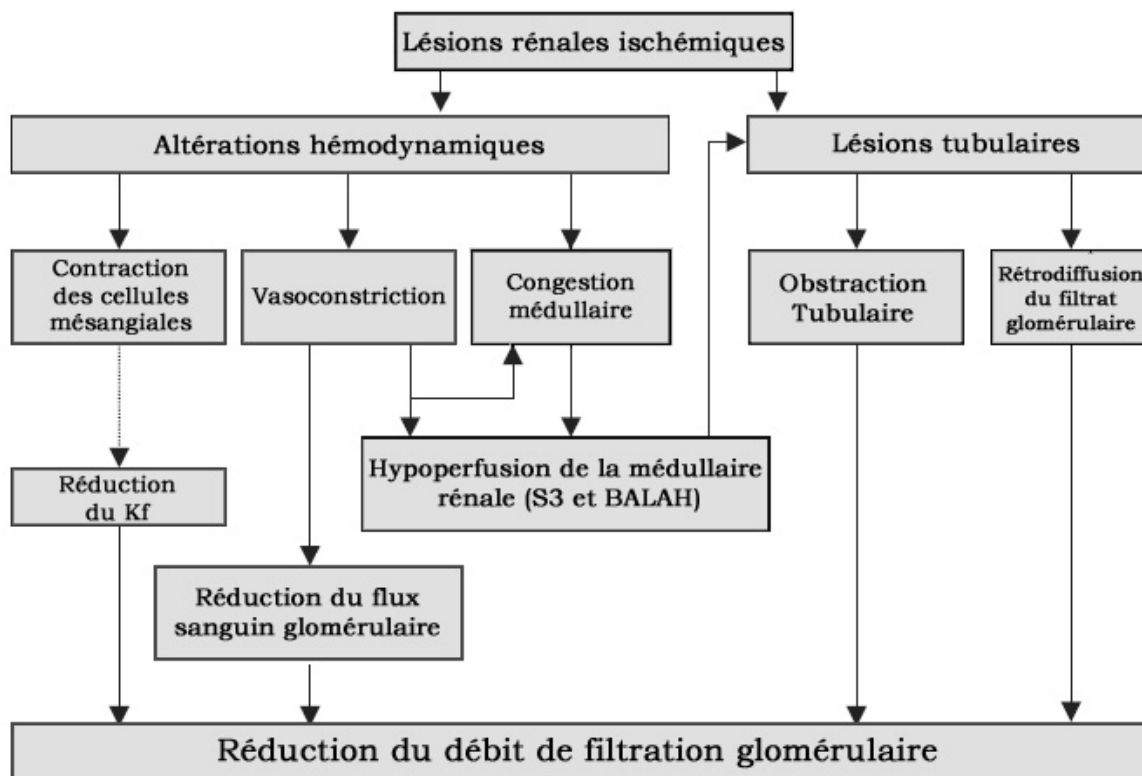


Figure 19 : Pathophysiologie de l'IRA d'origine ischémique (D'après 40)

La phase de guérison de la NTIA implique la restitution de l'intégrité du cytosquelette et de la polarité des cellules viables, l'élimination des cellules intraluminales par la reprise du flux tubulaire et la régénération des cellules épithéliales tubulaires. Aussi, de nombreux facteurs stimulant les processus régénératifs sont exprimés dans le parenchyme rénal suite à l'ischémie, en particulier : l'épidermal growth factor, l'insulin like growth factor, le fibroblaste growth factor (FGF) et l'hépatocyte growth factor (361).

II.3.1.2- La NTIA induite par les produits de contraste iodés hydrosolubles (PCIH)

Les produits de contraste iodés hydrosolubles sont considérés comme la 3^{ème} cause d'IRA contractée en milieu hospitalier, rendant compte de 12% des IRA iatrogènes chez l'homme (116,202,243). Le produit de contraste de choix doit fournir une image de qualité optimale pour des effets secondaires minimes. Néanmoins, malgré le développement de nouvelles molécules comportant des propriétés chimiques et physiques différentes et une toxicité réduite, leur néphrotoxicité demeure encore une caractéristique limitant leur usage (267).

II.3.1.2.1- Présentation générale des PCIH en médecine vétérinaire

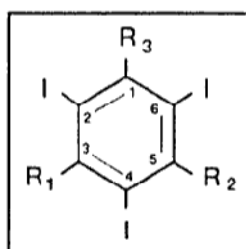
L'utilisation des produits de contraste radiographiques est justifiée par la mauvaise résolution en contraste de la radiologie conventionnelle. Les PCIH sont des produits de contraste uro-angiographiques c'est à dire qu'ils sont habituellement utilisés pour opacifier les vaisseaux ou les cavités et conduits urinaires.

* Structure/classification (266,267)

Tout les PCIH ont en commun la structure chimique suivante :

- 3 atomes d'iode fixés sur un cycle benzénique par une liaison forte et responsable de la radio-opacité
- Des chaînes latérales R1 et R2 sont fixées en position 3 et 5. Ce sont elles qui sont responsables de la majorité des propriétés physico-chimiques des produits et qui différencient entre eux les produits de contraste actuellement commercialisés.
- En position 1 est fixé :
 - Soit une fonction acide (c'est le cas des produits ioniques)
 - Soit une fonction amide (c'est le cas des produits non-ioniques)

PRODUIT DE CONTRASTE IODE

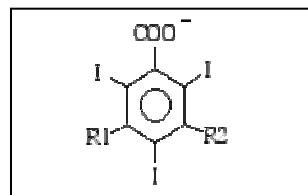


STRUCTURE DE BASE

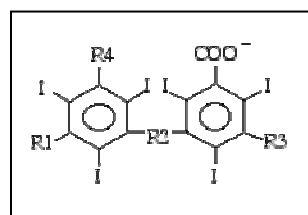
Grâce à un contrôle des caractéristiques physico-chimiques des molécules et à une meilleure connaissance de leurs conséquences sur l'organisme, la recherche a permis l'élaboration de substances opacifiantes bien tolérées et plus performantes en terme de contraste

On distingue actuellement trois génération de PCIH :

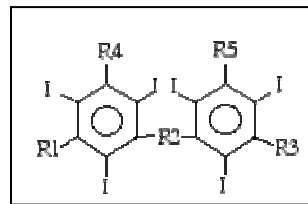
- La première génération :
monomères ioniques
(TELEBRIX® Ioxaglate,
RADIOSELECTAN® Diatrizoate)



- La seconde génération :
 - dimères ioniques
(HEXABRIX® Ioxaglate)
 - Monomères non-ioniques
(OMNIPAQUE® Iohexol)



- La troisième génération :
dimères non-ioniques
(VISIPAQUE® Iodixanol)



*** Propriétés physicochimiques des PCIH (202,267,266)**

Cinq paramètres physicochimiques déterminent l'efficacité et la toxicité des PCIH :

- La teneur en iode :

Plus la concentration en iode est élevée, plus le pouvoir opacifiant est important, meilleur est l'image radiologique

- L'osmolalité (= nombre de particules osmotiquement actives par volume de solution)

C'est une caractéristique essentielle des PCIH car elle est responsable des effets secondaires majeurs de ces substances. On distingue classiquement les produits de contraste de haute osmolalité (HOCM) et les produits de contraste de basse osmolalité (LOCM).

Les HOCM correspondent aux monomères ioniques, l'osmolalité des solutions de 1500 mOsm/kg H₂O équivaut à plus de cinq fois celle du plasma. Les LOCM correspondent aux monomères non-ioniques et aux dimères ioniques, leur osmolalité comprise entre 500 et 700 mOsm/kg H₂O équivaut à un peu plus du double de l'osmolalité plasmatique. Les dimères non-ioniques sont isotoniques au plasma.

Les PCIH étant administré en quantité importante (100 à 250ml), ils seront responsables d'une hyperosmolarité du milieu intérieur et par suite d'effets toxiques multi-systémiques du fait d'un bouleversement des flux hydro-électrolytiques entre les différents compartiments liquidiens de l'organisme et entre les milieux intra et extra cellulaires. On note en particulier des effets cytotoxiques (au niveau de l'endothélium capillaire, de la barrière hématoencéphalique des cellules myocardiques, des érythrocytes), des perturbations hémodynamiques et électrolytiques ainsi que des effets toxiques sur la fonction rénale.

- L'hydrophilie :

le groupement rattaché au C3 détermine l'affinité du composé pour l'eau. L'hydrophilie augmente la tolérabilité du PCIH par l'organisme car elle limite ses interactions avec les membranes cellulaires et favorise une excrétion rapide par le rein.

- La viscosité :

La viscosité des solutions de produits de contraste est fonction de la teneur en iode (elle augmente avec la teneur en iode) et de la taille des molécules (les dimères sont plus visqueux que les monomères), de la température (inversement proportionnelle), de la base utilisée pour salifier la fonction acide en cas de produits ioniques (les sels de sodium sont plus fluides que les sels de mégumines). La viscosité des PCIH est néfaste car elle ralentit le flux sanguin dans la microcirculation.

Ainsi les caractéristiques physicochimiques des produits de contraste ne peuvent être optimisées simultanément dans une génération de molécules : les dimères ioniques sont actuellement les opacifiants les moins osmolaires et les plus hydrophiles mais aussi les plus visqueux.

Les applications diagnostiques des PCIH sont déterminées par leur pharmacocinétique. Leur phase vasculaire est mise à profit en angiographie, leur phase interstitielle en tomodensitométrie et leur phase d'excrétion urinaire entièrement par filtration glomérulaire en uro-cystographie intraveineuse.

II.3.1.2.2- Pathogénie et caractéristiques de la NTIA induite par les produits de contraste iodés hydrosolubles (PCIH)

II.3.1.2.2.1- Définition et épidémiologie de la néphropathie induite par les PCIH

**** Définition/incidence***

L'IRA induite par les produits de contraste est généralement définie comme une dégradation brutale de la fonction rénale se manifestant par une augmentation absolue de la concentration en créatinine sérique d'au moins 0,5mg/dL ou par une augmentation relative d'au moins 25% au-dessus de sa valeur basale dans les 48 à 72 heures après exposition aux produits de contraste lorsque toute autre étiologie est exclue (202,89,256,93,243).

Cliniquement, la néphropathie relative aux produits de contraste se manifeste dans les 24 à 48 heures après exposition par une créatininémie accompagnée ou non d'une oligurie, la créatininémie présentant un pic typique entre le 3^{ème} et le 5^{ème} jour. L'insuffisance rénale induite par les produits de contraste est généralement réversible lors d'utilisation du produit à des doses pas trop importantes chez les individus suivis et la créatininémie retrouve sa valeur normale dans les deux à trois semaines après l'examen radiographique (104,243,202,219).

L'incidence des néphropathies induites par les produits de contraste chez l'homme a été estimée par de nombreuses études prospectives et rétrospectives aboutissant à des résultats variables du fait de l'absence d'une définition unique et fiable de la néphrotoxicité des produits de contraste, de méthodes d'investigations différentes d'une étude à l'autre et de la variabilité de la population de patients soumis à des facteurs de risque multiples (89). Aussi, la prévalence des néphropathies induites par les produits de contraste varie de moins de 2% dans une population de patients ne présentant pas de facteurs de risque (202,243), principalement une insuffisance rénale préexistante, à 20 à 30% parmi une population à risque. Toutefois, dans la pratique clinique, cette prévalence est certainement sous estimée car la concentration en créatinine sérique est un paramètre peu sensible du fonctionnement rénal d'autant plus que la mesure de la créatininémie n'est pas toujours réalisée avant ou après l'injection intraveineuse de produits de contraste.

Parfrey et coll., en 1989, (256) ont étudié le risque de développer une insuffisance rénale suite à la réalisation d'examen avec PCIH à travers une étude prospective portant sur différentes populations de patients : un groupe de patients souffrant de diabète sans dysfonctionnement rénal (n=85), un second groupe présentant une insuffisance rénale chronique (créatininémie ≥ 150 μ mol/L) sans diabète (n=101), un troisième groupe présentant une insuffisance rénale associée à un diabète (n=34). Les groupes de contrôle ne reçoivent pas de PCIH et présentent les mêmes pathologies : un diabète (n=59), une IRC (n=145) ou les deux (n=64). Une IRA s'exprimant cliniquement et définie comme une

augmentation de plus de 50% de la créatinémie affecte uniquement les individus du groupe 3 présentant une insuffisance rénale et un diabète dans une proportion de 8,8% comparée à une incidence de 1,6% dans le groupe de contrôle. L'incidence de l'IRA définie plus largement comme une augmentation de 25% de la créatininémie a été estimée à 11,8% parmi tous les patients présentant une insuffisance rénale préexistante. Après exclusion des patients dont l'IRA pouvait être attribuée à une autre cause, sa valeur a été ramenée à 7% comparée à 1,5% dans les groupes de contrôle présentant une fonction rénale défailante. Aussi, d'après les résultats de cette étude, le risque d'IRA pouvant être attribuée à l'exposition aux PCIH est de 5,5% et le risque relatif associé de 4,7%.

Cette étude témoigne d'une grande implication des facteurs de risques inhérents aux patients et notamment d'une insuffisance rénale préexistante dans le développement d'une IRA induite par des PCIH. Aussi, des catégories de patients à haut risque ont été identifiés pour lesquelles le clinicien devra prendre des précautions maximales s'il juge la réalisation d'un examen avec PCIH nécessaire.

***Les individus à risques** (243,202,22,33,192,287,82,218,256,273)

L'impact de la néphrotoxicité des PCIH peut être minimisé en identifiant les patients à risque. En médecine humaine, le pourcentage estimé de patients à risque varie de 3,5 à 15,5% (202). De nombreux facteurs de risques relatifs aux patients mais aussi aux conditions d'usage des PCIH contribuent grandement à l'incidence des néphropathies induites par les molécules de contraste.

Des analyses à variables multiples portant sur des études prospectives ont montré que les facteurs de risque concernant les patients sont les suivants : principalement une insuffisance rénale préexistante se traduisant par une élévation de la valeur de la créatininémie ou de la clairance de la créatinine, le diabète, la vieillesse, des troubles cardiaques (ICC, contraction ventriculaire gauche réduite, infarctus myocardique aigu), une déplétion volémique.

Facteurs de risque impliqués dans le développement des néphropathies induites par les PCIH	
Facteurs de risque non modifiables	Facteurs de risque modifiables
● Insuffisance rénale préexistante ● Age ● Diabète mellitus ● Syndrome néphrotique (hypoalbuminémie) ● Insuffisance cardiaque congestive ● Choc cardiogénique ● Perturbations hémodynamiques (hypertension, hypotension) ● Insuffisance hépatique avec ascite ● Transplantation rénale	● Déshydratation ● Administration concomitante de médicaments néphrotoxiques (AINS, Furosémide, IECA) ● Volume de PCIH injecté

Tableau 16 : Facteurs de risque impliqués dans le développement des néphropathies induites par les PCIH (D'après 243)

Par-dessus tout, l'existence d'une IRC apparaît être le facteur de risque primordial : le risque de développer une IRA suite à un examen par PCIH augmente exponentiellement par rapport à la créatininémie du patient avant l'examen pour des valeurs supérieures 1,7mg/dL (190). Cependant la mesure de la clairance de la créatinine devrait permettre de mieux appréhender le risque rénal lié à l'utilisation de PCIH étant donné qu'elle constitue une estimation plus juste du DFG.

Les individus âgés sont des patients à haut risque avec une incidence rapportée de 11%. Les raisons pour lesquels les patients âgés sont plus enclin à développer une IRA après avoir reçus des PCIH sont certainement multiples : elles sont liées au vieillissement de la fonction rénale, à la tortuosité et la calcification des vaisseaux sanguins requérant un plus grand volume de produit de contraste, à une prévalence plus importante des affections cardiovasculaires (243).

L'existence de plusieurs facteurs de risque chez un même patient est liée à une augmentation exponentielle de l'incidence des IRA induites par les PCIH. D'après une étude réalisée par Rich et Crecelius (287), la fréquence des IRA passe progressivement de 1,2 à 100% lorsque le nombre de facteurs de risque passe de 0 à 4.

En conclusion, le risque que le patient a de développer une IRA suite à l'injection intraveineuse de PCIH est fortement corrélé à son état de santé d'où l'importance pour le praticien d'évaluer avant chaque examen radiographique avec produit de contraste principalement la fonction rénale du patient (créatininémie ou clairance de la créatinine), sa fonction cardiovasculaire et de détecter la présence ou non d'un diabète si sa fonction rénale est déficiente.

II.3.1.2.2.2-Mécanismes physiopathologiques impliqués dans la néphrotoxicité des PCIH

Bien que la néphrotoxicité des PCIH soit reconnue cliniquement depuis plus de 35 ans, les mécanismes exacts responsables des altérations rénales n'ont pas été encore complètement élucidés.

**** Les PCIH induisent une ischémie rénale à l'origine d'une nécrose des cellules tubulaires de la branche ascendante large de l'Anse de Henlé***

◇ Bases expérimentales

De nombreuses études expérimentales ont montré l'implication de perturbations de l'hémodynamisme rénal et par suite de phénomènes ischémiques dans la pathogénèse des lésions du parenchyme rénal induites par l'administration de PCIH.

Jusqu'à maintenant, la plupart des études portant sur le mode d'action néphrotoxique des PCIH ont été menées sur deux modèles animaux le « Madin Darby canine kidney » (MDCK) pour des études in vitro et le rat mâle hypertensif pour les études in vivo (243,198,295).

Les expérimentations réalisées chez le chien ont montré que l'injection intraveineuse de PCIH induisait une augmentation transitoire et brève du flux sanguin rénal (FSR) suivie d'une vasoconstriction prolongée, celle-ci conduisant à une réduction du FSR et du DFG (55,168,353).

Sur des segments isolés d'artères rénales humaines obtenues après néphrectomie, les PCIH induisent une relaxation et non une constriction du segment d'artère rénale. Selon ces données, on a présumé que les PCIH n'ont probablement pas d'effets vasoconstricteurs directs sur la musculature lisse vasculaire mais que la vasoconstriction rénale qu'ils induisent implique un intermédiaire hormonal (339).

Une étude menée par Russo et coll.(296) démontre que la diminution du FSR et du DFG est proportionnelle à l'osmolalité du PCIH.

Des études ultérieures ont montré que les PC induisent principalement une nécrose des cellules épithéliales de la branche ascendante large de l'anse de Henlé. Les modifications histologiques sont plus prononcées au niveau de la zone médullaire externe et leur degré est corrélé à l'importance du dysfonctionnement rénal (143).

Plus tard, Liss mesurant directement la pression en O_2 dans les zones médullaires et corticales de reins de rats exposés à des molécules de contraste a mis en évidence une réduction de la PO_2 au niveau de la zone médullaire externe après injection de PCIH (204,205). Or, la médullaire rénale présente déjà à l'état basal une PO_2 très faible (<30mmHg et souvent proche de 10mmHg) alors que la PO_2 du cortex est élevée (entre 30 et 70mmHg). Ceci s'explique par l'existence d'un système vasculaire à contre courant (*vasa-recta*) qui privilégie l'apport de sang au cortex, couplée à l'importante consommation en O_2 des cellules tubulaires de la médullaire externe du fait de l'activité intense des transporteurs membranaires actifs qui s'y trouvent (146). Aussi, la faible pression en O_2 de cette région la rend très susceptible aux atteintes ischémiques provenant de facteurs pouvant diminuer le flux sanguin ou augmenter la consommation en O_2 des cellules épithéliales tubulaires qui s'y trouvent.

De même, Liss et coll. ont étudié les effets d'une injection intraveineuse de PCIH et de mannitol (molécule hyperosmolaire) sur la vitesse des globules rouge et leur agrégation dans les vaisseaux rénaux médullaires de 58 rats. Les PCIH (diatrizoate, iopromide, iohexol, ioxaglate, iotrolan) furent donnés en dose équivalente en iode (1600mg/kg). Le mannitol (950mosm/L) et la solution de Ringer sont utilisés comme contrôles. Les mêmes vaisseaux sont étudiés trente minutes avant et trente minutes après injection.

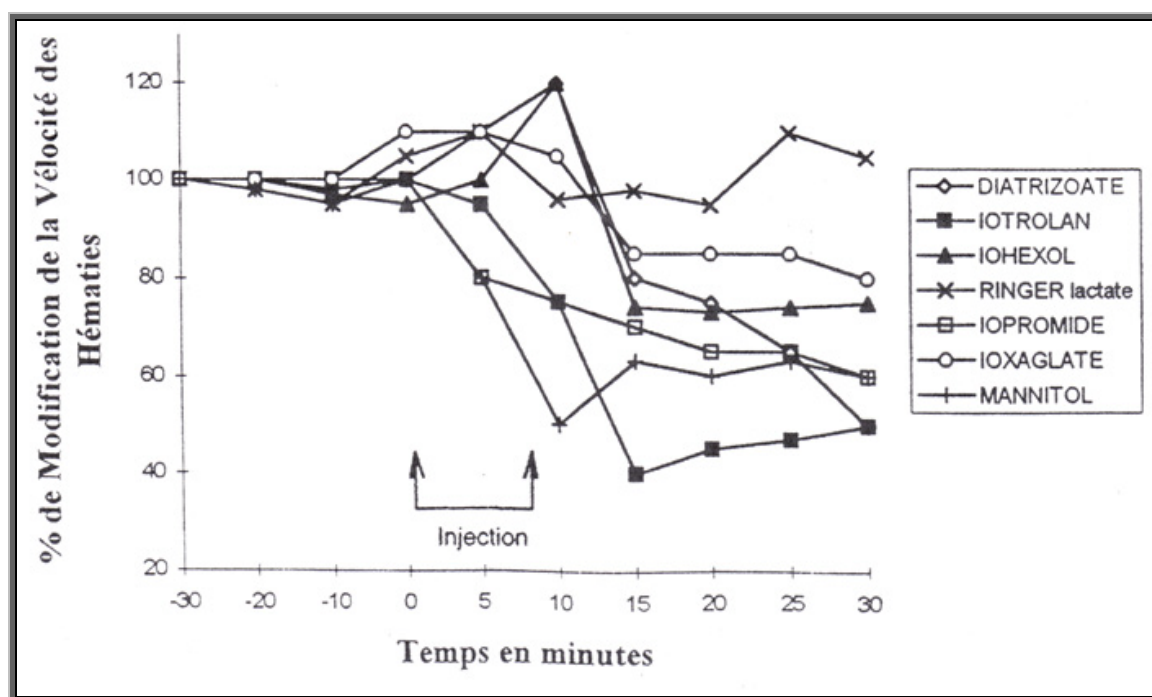


Figure 20 : Modification de la vitesse des hématies dans les vaisseaux médullaires de reins de rats après injection intraveineuse de PCIH, de mannitol et de solution de Ringer Lactate (D'après 204)

La vitesse des GR diminue de façon significative aprs injection de diatrizoate, iohexol, iopromide, iotrolan et mannitol. La solution de Ringer et le ioxaglate ont peu d'effets alors que le iotrolan et le mannitol provoquent la diminution de flux la plus importante. Cette exprience permet de conclure que les molcules hyperosmotiques (PCIH et mannitol) induisent une chute du flux sanguin mdullaire et une aggrgation des GR (204).

♦ rduction de la pression en O₂ de la zone mdullaire externe par perturbation de l'hmodynamisme rnal et augmentation de l'activit de transport des cellules tubulaires de la branche ascendante large de l'anse de Henl (202,5,244,12,19,21,33,46,89,90,159,207,82,295,353)

En s'appuyant sur ces donnes expriimentales, il a t suggr et plus tard dmontr que les PCIH induisent une ncrse ischmique des cellules tubulaires de la branche ascendante large de l'anse de Henl d'une part en augmentant les besoins en O₂ de ces cellules, d'autre part en rduisant leur approvisionnement en O₂.

Comme les tudes expriimentales le dmontrent, les PCIH induisent une altiation bi-phasique du flux sanguin rnal avec une augmentation initiale de courte duree suivie d'une rduction du flux rsultant d'un effet vasoconstricteur indirect.

L'effet rnal direct des molcules de contraste est de provoquer une augmentation de la synthse et de la libration de molcules vaso-actives dans les reins. En effet, du fait de leur osmolalit importante, les molcules de contraste s'opposent la rabsorption du sodium et de l'eau le long du tubule induisant une diurse et une natriurse. L'excès de chlorure de sodium parvenant au contact de la macula densa au niveau de la branche ascendante large de l'anse de Henl active le rtrocontrle tubulo-glomrulaire. Celui-ci est l'origine de la libration de mdiateurs induisant d'une part une vasoconstriction de l'artriole glomrulaire affrente et de l'artriole glomrulaire effrente et par suite une rduction du dbit de filtration glomrulaire et d'autre part une augmentation de la rsistance vasculaire rnale.

L'adnosine qui est un mdiateur du rtrocontrle tubulo-glomrulaire est l'origine de l'augmentation initiale du FSR suivant l'administration de PCIH en exerant un effet vasodilatateur par stimulation de ses rcepteurs A₂ alors qu'elle agit tel un vasoconstricteur puissant par stimulation de ses rcepteurs A₁ situs dans la mdulla.

L'endothline est aussi un vasoconstricteur puissant impliqu dans la nphrotoxicit des PCIH.

D'autre part, la diurse osmotique induite par les PCIH hyperosmotiques accroît le travail de rabsorption exig au niveau des cellules tubulaires de la branche ascendante large de l'anse de Henl. Les transporteurs trans-membranaires actifs impliqus requrant de l'ATP produit par phosphorylation oxydative, leur excès d'activit amplifie l'ischmie mdullaire.

La libration de vasodilatateurs tels que la PGI₂ et l'oxyde nitrique (NO) est alors importante pour contrer les effets des substances vasoconstrictrices et pour assurer un approvisionnement en O₂ suffisant la mdulla. La vasodilatation est un mcanisme endothlial dpendant et ces mmes mdiateurs sont capables aussi d'inhiber des transports tubulaires afin de rduire la demande en O₂ des cellules tubulaires tout en favorisant leur approvisionnement.

Ainsi, dans le cadre d'une fonction endothliale normale chez un individu sain, la synthse de NO et PGI₂ permet d'assurer un flux sanguin mdullaire suffisant, vitant ainsi

l'installation de lésions ischémiques. Le fonctionnement correct de ce système garant de l'équilibre en O₂ dans la médullaire rénale explique la proportion extrêmement faible d'IRA se déclarant suite à l'administration de PC chez un individu sain. Par contre, dans le cas où la fonction endothéliale du patient est déficiente, les effets vasoconstricteurs de l'adénosine et de l'endothéline ne sont pas contrés et provoquent des lésions ischémiques médullaires.

Le mécanisme d'action néphrotoxique est favorisé par les facteurs réduisant l'activité des systèmes vasodilatateurs rénaux. En effets, les individus à risque (IRC, diabète, hypertension, artériosclérose diffuse, déshydratation) sont des patients possédant une fonction endothéliale déficiente. Par exemple, chez un patient présentant une IRC, il existe une perte de la masse rénale fonctionnelle, l'hypertrophie compensatrice des néphrons restants est caractérisée par un hyper métabolisme et par une augmentation du DFG au niveau de ces néphrons par une vasoconstriction préférentielle de l'artériole glomérulaire efférente. Dans une telle situation, la demande médullaire en O₂ est augmentée et les mécanismes de régulation du flux sanguin impliquant le NO et les PGE₂ sont déjà actifs afin d'éviter une atteinte ischémique au niveau médullaire. L'administration de PCIH crée alors un bouleversement de l'équilibre entre la demande en O₂ et son approvisionnement. De plus, en cas d'IRC, le temps de demi-vie du produit de contraste augmente et par conséquent sa toxicité aussi pour la même dose administrée. De même, le risque qu'un patient développe une IRA suite à une injection de PC est plus grand s'il reçoit de façon concomitante des AINS qui bloquent la synthèse des PG.

En résumé, les produits de contraste par les perturbations hémodynamiques qu'ils induisent et l'activité supplémentaire qu'ils imposent aux cellules tubulaires de la branche ascendante large de l'anse de Henlé, provoquent une baisse de pression en O₂ au niveau de la médullaire externe, région déjà pauvre en O₂. Si leurs effets ne sont pas contrés par des systèmes endothéliaux protecteurs faisant intervenir le NO et les PG, les PCIH induisent une nécrose des cellules tubulaires de la branche ascendante large de l'anse de Henlé.

**** L'effet sludge participe à une réduction de l'approvisionnement en O₂ des cellules tubulaires de la branche ascendante large de l'anse de Henlé (202,266,204,295)***

Les PCIH, par leur osmolalité élevée mais aussi par un effet direct propre aux différents produits modifient la structure des hématies (formation d'échinocytes (hématies crénelées) et de denticocytes, rigidification des membranes, agglutination en amas, rouleaux,.....)

L'effet sludge secondaire à ce phénomène de déformation et d'aggrégation des globules rouges entraîne un ralentissement de la microcirculation et une diminution de la disponibilité en O₂ des tissus. D'ailleurs, un déplacement à gauche de la courbe de dissociation de l'hémoglobine se produit in vitro lorsque des molécules de contraste sont ajoutées au sang.

Aussi, cet effet secondaire des PC contribue à la diminution du flux sanguin médullaire et à la réduction de l'approvisionnement en O₂ des cellules tubulaires de la branche ascendante large de l'anse de Henlé.

**** Cytotoxicité directe des PCIH exercée sur les cellules tubulaires proximales***

De nombreuses études ont démontré l'existence d'un effet cytotoxique direct des molécules de contraste sur la structure rénale.

En utilisant le modèle MDCK, Haller et Schick (136) ont mis en évidence des modifications de certains paramètres témoignant de lésions des cellules tubulaires proximales, notamment une réduction de la résistance transépithéliale, une perméabilité à l'inuline ainsi que la libération d'enzymes de la bordure en brosse se manifestant par une enzymurie (323,328). Les mêmes auteurs, utilisant des monocouches de cellules rénales ont montré que les produits de contraste induisaient une redistribution des jonctions serrées membranaires dans le cytoplasme en plus de causer une vacuolisation cytoplasmique et une altération des lysosomes dans les cellules tubulaires proximales (245,316). Humes et Coll. (157) ont également mis en évidence une diminution significative de la concentration en K⁺ et en acides adénosine-phosphoriques ainsi qu'une augmentation en calcium dans les tubules.

Un mécanisme cytotoxique faisant intervenir les radicaux libres a été suggéré suite à la mise en évidence d'une augmentation de la production de radicaux libres dans des modèles de néphropathies induites par produit de contraste par Humes, Hunt et White (157). Par la suite, Yoshioka et coll. (363) ont démontré que les produits de contraste réduisent l'activité des catalases et superoxyde dismutases ayant une activité antioxydante dans le cortex rénal de rats déshydratés. Par ailleurs, une augmentation de la concentration en malondialdéhyde, un marqueur de la peroxydation des lipides membranaires a été mis en évidence sur des rats exposés à des produits de contraste (259). Il apparaît de plus en plus que l'apoptose est impliquée dans la néphrotoxicité directe des produits de contraste. Les caractères morphologiques témoignant d'apoptose (fragmentation d'ADN,...) ont été observés sur les myocytes cardiaques, les cellules tubulaires et glomérulaires rénales, les cellules endothéliales vasculaires et les cellules musculaires lisses du cœur et des reins de rats exposés aux produits de contraste (367). Hizoh et coll. (148), utilisant le modèle MDCK affirment que l'apoptose des cellules tubulaires est caractéristique de la néphrotoxicité des produits de contraste et ont mis en évidence l'implication de l'hyperosmolarité des produits de contraste dans le déclenchement de l'apoptose. Pour ceci, ils ont montré qu'un produit de contraste ionique de haute osmolalité tel que le diatrizoate provoque une fragmentation de l'ADN des cellules tubulaires de la même façon qu'une solution hyperosmolaire de mannitol ou de NaCl. Par opposition, le iopamidol de moindre osmolalité et non ionique n'a pas d'effet sur l'ADN. Ils ont alors émis l'hypothèse qu'un environnement extracellulaire hyperosmolaire induisait un stress oxydatif à l'origine de l'apoptose. Pour éprouver cette hypothèse, ils ont testé *in vitro* les effets de deux antioxydants : la N-acétylcystéine et la taurine. Seule la taurine atténue le taux de fragmentation de l'ADN. En se basant sur ces résultats, les auteurs ont présumé que les propriétés anti-oxydantes n'étaient pas suffisantes pour assurer une cytoprotection, que la taurine, un amino-acide semi-essentiel possédait des effets cytoprotecteurs grâce à des propriétés autres, tel que des propriétés osmorégulatrices et régulatrices du flux de calcium (148).

Dans une autre étude, Horio et coll., utilisant toujours le modèle MDCK ont mis en évidence une augmentation de l'activité des caspases 3, 8, 9 impliquées dans l'induction des phénomènes d'apoptose (151).

En conclusion, le mécanisme de la cytotoxicité directe des produits de contraste implique certainement des phénomènes d'apoptose mais reste encore à éclaircir. D'autre part les lésions induites par ces produits au niveau du tubule contourné proximal sont réversibles et paraissent avoir une implication moindre par rapport aux lésions ischémiques dans la pathogénie des néphropathies induites par les produits de contraste.

II.3.1.2.3- Prévention du risque néphrotoxique lié à l'administration de PCIH

Les études cliniques menées chez l'homme et les études expérimentales portant sur des modèles animaux ont montré que le développement d'une néphropathie suite à l'injection intraveineuse de produits de contraste dépend grandement de la présence de pathologies préexistantes chez le patient telle qu'une insuffisance rénale chronique d'autant plus si elle est accompagnée d'un diabète ou d'une déplétion volumique (déshydratation, cirrhose,). Or ce sont souvent ces mêmes patients à risque qui requiert un examen radiographique avec produit de contraste.

Le praticien devra donc avant toute injection de produit de contraste contrôler la fonction rénale du patient, sa fonction cardiaque et son état d'hydratation. Dans le cas d'un patient à risque, il devra reconsidérer la nécessité de l'examen et s'il l'exécute, minimiser au maximum les facteurs de risques relatifs à la procédure d'injection du matériel de contraste et ne pas négliger l'expansion volémique, seule mesure préventive actuellement efficace.

**** Limitation des facteurs de risque***

◇ Limiter le volume injecté et la répétition des examens

Le volume de produit de contraste administré durant la procédure joue un rôle important dans l'incidence des néphropathies (63).

La relation entre la dose de produit de contraste injecté et le risque de développer une IRA pour le patient n'est pas linéaire mais est caractérisée par un seuil d'apparition du risque (202, 243). Cette relation dose/risque a fait l'objet de nombreuses études en médecine humaine mais les résultats sont variables, le seuil de sûreté dépendant des caractéristiques physico-chimiques du produit et des caractéristiques du patient (poids, état de santé).

D'après Mc Cullough et coll. (218), le risque néphrotoxique est minimal chez l'homme recevant moins de 100ml de produit de contraste. Pour d'autres auteurs le seuil de sûreté se situe à 220ml (336). Une étude menée par Rosovsky et coll. (291) chez l'homme a étudié les effets de fortes doses de produits de contraste (250-800ml) sur la fonction rénale de 228 individus possédant une créatininémie normale. Elle a révélé que l'incidence de l'IRA était de 4,3% dans ce groupe alors qu'elle est normalement inférieure à 2% dans une population d'individus sains.

Le facteur « volume injecté » est d'autant plus important à gérer en médecine humaine que les procédures diagnostiques utilisant le matériel de contraste sont de plus en plus complexes (angiographie cardiaque), nécessitant ainsi de fortes doses de produit, et s'appliquent souvent à des personnes âgées (243,202).

◇ Choix du produit de contraste : rôle de l'osmolalité

Le risque de développer une IRA varie suivant les propriétés physico-chimiques du produit de contraste utilisé. En effet, les lésions rénales associées à l'administration de produit de contraste sont principalement la conséquence via le rétrocontrôle tubulo-glomérulaire de la diurèse osmotique qu'ils provoquent (284). Or, cette diurèse est d'autant plus importante que l'osmolalité du produit est élevée, il n'est donc pas étonnant que l'utilisation de produits de haute osmolalité (HOCM) soit associée à un risque plus important de dysfonctionnement rénal que l'utilisation de produits de basse osmolalité (LOCM).

Aussi, les observations expérimentales réalisées in vitro ou sur des modèles animaux ont montré que les LOCM sont associés à une moindre réduction du FSR et du DFG ainsi qu' à une diminution de l'albuminurie, de l'enzymurie et de l'altération histologique comparés aux HO CM (295,221,245). Dans une vaste étude prospective portant sur 1196 patients, Rudnick et coll. (294) ont établi que parmi les patients non diabétiques et possédant une fonction rénale normale, il n'y avait pas une plus forte incidence d'IRA chez les patients recevant des HO CM comparé à ceux recevant des LO CM (8.2 contre 8.5% p=Ns). Par contre, lorsque l'on considère une population à haut risque, l'utilisation de HO CM est associée à un taux d'IRA plus élevé par rapport à ce qui est observé avec l'utilisation de LO CM. Parmi la population d'individus souffrant d'IRC et diabétiques, Rudnick et coll. ont rapporté une incidence d'IRA de 27% chez les individus ayant reçu des HO CM contre 12,2% chez ceux ayant reçu des LO CM.

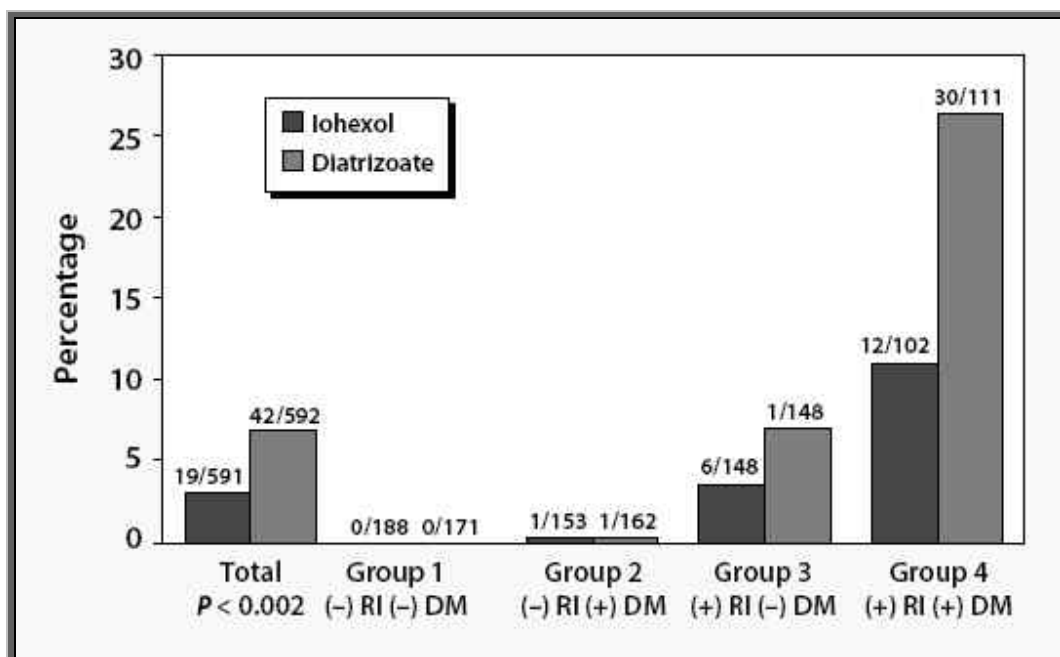


Figure 21 : Pourcentage de patients développant une IRA suite à l'injection de PCIH de haute (diatrizoate) ou de basse osmolalité (iohexol) parmi différents groupes à risque d'après l'étude menée par Rudnick et coll. RI : Insuffisance Rénale ;DM : Diabète Mellitus.(D'après 276)

Aussi, il est recommandé d'utiliser des LOCM chez les patients à haut risque bien que le produit soit plus onéreux (20,21).

Selon des rapports cliniques récents, la dernière génération de produit de contraste semble encore moins néphrotoxiques que les LOCM (13,88). Cependant, les études expérimentales portant sur la néphrotoxicité des produits de contraste iso-osmolaires (iotrolan et iodixamol) révèlent qu'ils seraient plus néphrotoxiques que les LOCM et HO CM en raison de leur plus grande viscosité. Ces études rapportent qu'ils accentuent la vacuolisation des cellules tubulaires proximales, augmentent l'agrégation des globules rouges et ralentissent davantage le flux sanguin de la microcirculation rénale (204,285). De plus, ils augmenteraient de façon plus importante la pression hydrostatique intratubulaire réduisant ainsi encore plus le DFG). Une augmentation de température réduisant leur viscosité les rend moins toxiques (337,338,88,185,186,302). .

Ces résultats laissent penser que la viscosité des produits de contraste contribue à leur néphrotoxicité.

****Expansion volémique***

La diurèse forcée est reconnue actuellement comme le meilleur moyen de prévenir les lésions et dysfonctionnement rénaux induits par les produits de contraste. Différentes études ont montré l'intérêt bénéfique de cette stratégie (110,314).

Les patients à haut risque doivent recevoir une thérapie liquidienne avant et après la procédure, afin de conserver une balance hydrique positive malgré la diurèse importante induite par les produits de contraste (313). L'hydratation peut être réalisée oralement durant les douze heures précédant l'examen radiographique et être poursuivie par voie intraveineuse durant les douze heures suivant l'examen avec le même bénéfice clinique qu'une hydratation durant 24 heures par voie intraveineuse, ce qui permet de réduire le temps d'hospitalisation (325).

L'efficacité comparée de différents protocoles d'hydratation n'a pas été étudiée de manière considérable mais une étude récente portant sur 1620 patients subissant une angioplastie coronaire suggère que le fluide isotonique NaCl 0,9% est le plus efficace (235).

****Traitements préventifs par des molécules néphroprotectrices***

Des travaux expérimentaux sont mis en œuvre depuis plusieurs années afin de développer des stratégies de prévention de la néphrotoxicité des produits de contraste. Ces études reposent sur une meilleure compréhension de la pathogenèse des lésions rénales induites par les produits de contraste.

- Le fénoldopam

L'activation des récepteurs DA-1 à la dopamine est reconnue pour améliorer le flux sanguin rénal. Les résultats obtenus avec la dopamine ne furent pas concluants du fait de sa non spécificité vis à vis des récepteurs DA-1. Un agent dopaminergique plus prometteur, le fenoldopam possédant une activité DA-1 sélective et dont l'efficacité a été récemment reconnue dans le traitement de l'hypertension est capable d'augmenter la perfusion rénale et le taux de filtration glomérulaire (198,212,104).

Bakris et coll. (22) ont montré sur un chien anesthésié que la réduction du FSR et DFG qui a lieu après injection de produit de contraste est complètement bloquée par une administration prophylactique de fenoldopam. Par la suite, Madyoon et coll. (2001) (194), Annapoorna et Sharma (10) ainsi que Tumlin (336) ont démontré un effet bénéfique de cette molécule. Cependant, les résultats d'une vaste étude récente CONTRAST (Evaluation of corlopan in Patient at Risk for renal failure- A safety and Efficacy Trial) (318) va à l'encontre des études antérieures et ne montrent aucun bénéfice à l'utilisation du fenoldopam en plus de l'hydratation intraveineuse par solution saline.

- Les antagonistes de l'adénosine (théophylline)

L'adénosine semble jouer un rôle prépondérant dans la pathogenèse des lésions rénales induites par les produits de contraste pourtant les résultats obtenus avec l'utilisation prophylactique des antagonistes de l'adénosine tels que la théophylline et l'aminophylline sont contradictoires (228).

L'effet bénéfique a été établi à travers des études menées en double aveugle par Erley et coll. (109) Ceux-ci n'ont observé aucun abaissement significatif du DFG après injection de produits de contraste chez des patients traités préalablement avec de la théophylline. Cette hypothèse fut appuyée ultérieurement par des épreuves randomisées étudiant l'effet de la théophylline sur l'incidence des néphropathies induites par produit de contraste chez les patients à hauts risques. Aussi Huber et coll. (2002) (149) montrent que l'administration intraveineuse prophylactique de théophylline (200mg) réduit l'incidence des IRA induites par les PCIH chez des patients souffrant d'insuffisance rénale par rapport au groupe contrôle (4% contre 16% $p = 0,046$). Pourtant trois autres études randomisées plus récentes ne montrent aucun bénéfice à l'utilisation de la théophylline dans la prévention des NIPC (160).

- Les antioxydants

Du fait de ses propriétés antioxydantes, de son faible coût et de son innocuité, la N-acétylcystéine (NAC) est utilisée en médecine humaine dans la prévention des néphropathies induites par les PCIH (198). Cependant son effet bénéfique sur l'incidence de ces néphropathies a été mis en évidence uniquement par des études portant sur un petit nombre d'individus et dont le groupe de contrôle ne présentait pas d'élévation importante de la créatininémie (326,49,93). Des études supplémentaires portant sur des patients à hauts risques sont nécessaires pour confirmer un effet protecteur véritable.

- Les antagonistes des canaux calciques (ACC)

Les antagonistes des canaux calciques sont capables d'inhiber la vasoconstriction rénale induite par les produits de contraste via une inhibition de l'activité de l'adénosine. Ils sont aussi capables d'inhiber l'accumulation de calcium qui a lieu dans le cytoplasme des cellules tubulaires lors d'atteinte ischémique et pouvant favoriser ultérieurement l'apoptose (344,348). Cet effet inhibiteur a été mis en évidence sur des tubules isolés de rat et des cellules tubulaires de lapins exposés à une anoxie provisoire. Les antagonistes des canaux calciques peuvent aussi inhiber la réduction de la synthèse de NO suivant l'administration de produit de contraste. Pourtant, Carraro et coll. montrent que l'administration de ACC n'est pas suffisante pour prévenir l'effet néphrotoxique des produits de contraste (58).

La seule stratégie ayant fait ses preuves et actuellement utilisée dans la prévention des IRA induites par injection de produits de contraste est l'hyperhydratation. Les traitements prophylactiques basés sur une compréhension de la pathogénie des néphropathies induites par les produits de contraste donnent des résultats controversés.

II.3.1.3- La NTIA induite par l'amphotéricine B

L'amphotéricine B est un antibiotique avec une excellente activité contre un large spectre de champignons responsables d'infections chez l'homme. La néphrotoxicité est observée chez près de 80% des patients recevant ce médicament. Elle est dose dépendante et probablement inévitable pour des doses cumulatives supérieures à 5 grammes chez les sujets humains. Bien que la fonction rénale retrouve généralement son niveau de base avant la fin du traitement, des lésions résiduelles persistent souvent néanmoins (38).

*** Les facteurs de risque**

Les patients à haut risque sont principalement les patients âgés et ceux présentant une déplétion volémique.

Facteurs de risques impliqués dans le développement de la néphrotoxicité de l'Amphotéricine B
<i>Age</i> <i>Déplétion volémique</i> <i>Insuffisance rénale préexistante</i> <i>Doses quotidiennes importantes</i> <i>Hypokaliémie</i> <i>Hypomagnésémie</i> <i>Administration concomitante d'autres molécules néphrotoxiques (Aminoglycosides, AINS, cyclosporine, cisplatine,.....)</i>

Tableau 17 : Facteurs de risque impliqués dans le développement de la néphrotoxicité de l'amphotéricine B (D'après 82)

*** Pathogénie de la néphropathie induite par l'amphotéricine B**

L'amphotéricine B possède le même caractère amphiphile que les lipides membranaires. Pour cette raison, elle présente la capacité à s'inclure dans les membranes plasmiques cellulaires en se fixant aux molécules de cholestérol. Dans ces membranes, les molécules d'amphotéricine délimitent des pores cylindriques permettant le passage de molécules hydrophiles. Ces pores sont responsables d'une augmentation de la perméabilité membranaire et d'une perte de protons et de cations par la cellule (9). Au niveau rénal l'amphotéricine B s'inclut dans la membrane des cellules épithéliales tubulaires et des cellules endothéliales des vaisseaux.

L'effet néphrotoxique initial de l'amphotéricine B est un phénomène intéressant le tubule distal et correspondant à une perturbation des flux électrolytiques trans-épithéliaux suite à la fixation des molécules d'antibiotique aux cholestérols des membranes plasmiques des cellules tubulaires. La perturbation des flux électrolytiques est à l'origine d'une acidose métabolique, d'une hypokaliémie, d'une hypomagnésémie et d'une perte de la capacité de concentration urinaire des tubules (polyurie-polydipsie).

Les effets de l'amphotéricine B sur les cellules endothéliales conduisent à une vasoconstriction intra-rénale intense dans les 15 minutes suivant son administration et se prolongeant pendant 4 à 6 heures. Ces perturbations hémodynamiques induisent une nécrose ischémique des cellules tubulaires du segment S3 et de la branche ascendante large de l'anse de Henlé des néphrons (32,38,82).

Ainsi, l'amphotéricine B détermine une perturbation des transports tubulaires et une NTIA d'origine ischémique.

*** Prévention des néphropathies induites par l'amphotéricine B**

Jusqu'à présent, la seule stratégie préventive à l'origine d'une diminution de l'incidence et de la sévérité des néphropathies induites par l'amphotéricine B consiste en

l'administration de fluides salés. Ils permettent de réduire la toxicité liée à l'effet vasoconstricteur de l'amphotéricine B.

Récemment, de nouvelles formulations de l'amphotéricine B ont été développées : elles consistent à inclure l'antibiotique dans des liposomes ou des complexes phospholipidiques. Ces nouvelles formulations ont démontré une néphrotoxicité réduite rendant possible une augmentation des doses thérapeutiques (32,38).

II.3.2- NEPHROPATHIES TUBULO-INTERSTITIELLES AIGÜES (NTIA) INDUITES PAR L'ACTION CYTOTOXIQUE DIRECTE DES MOLECULES MEDICAMENTEUSES

Les médicaments présentant ce mode d'action toxique interfèrent puissamment avec les mécanismes d'action et de réparation cellulaire : ce sont donc soit des antibiotiques, soit des antimétabolites. Leur toxicité s'exerce au niveau des cellules tubulaires proximales car à un moment donné de leur phase d'élimination rénale, ils sont réabsorbés ou sécrétés par ces cellules, ce qui rend possible leur accumulation intra-cellulaire et leurs interactions néfastes avec les différents organites. Deux molécules d'importance en médecine vétérinaire sont responsables de la quasi totalité des cas de NTIA par action cytotoxique directe des médicaments : les aminosides et le cisplatine.

II.3.2.1- La NTIA induite par les antibiotiques aminosides

Les aminosides ont longtemps été une des causes les plus communes de néphrotoxicité médicamenteuse. Mais parce que les aminosides sont les antibiotiques de large spectre et d'une efficacité reconnue dans le traitement des infections graves, il semble important de maintenir et développer les efforts afin d'améliorer leur indice thérapeutique. La fréquence des accidents rénaux induits par les aminosides, évaluée entre 10 et 20% à la fin des années 70 a diminué du fait de l'observance des règles d'utilisation du produit (224,116).

II.3.2.1.1- Présentation générale des aminosides en médecine vétérinaire

II.3.2.1.1.1- Rappels de pharmacologie des aminosides

**** Structure générale et classification***

Les aminosides sont des antibiotiques d'origine naturelle ou semi-synthétique dont la structure de base commune comporte un aminocyclitol c'est à dire un polyol cyclique aminé auquel sont liés par des ponts glycosidiques deux (ou exceptionnellement trois dans la néomycine) hexoses aminés.

Les aminosides sont classés en fonction de la nature de leur aminocyclitol et des oses qui s'y rattachent. On distingue :

- les dérivés de la streptidine = streptomycine, DHS
- les dérivés de la desoxy -2 - streptamine tel que la néomycine, la framycétine, la kanamycine, l'amikacine, la gentamycine, la tobramycine et l'apramycine (57,279).

Les produits semi-synthétiques (DHS, amikacine, isépamicine, débécacine, nétilmicine) souvent des dérivés faiblement hydroxylés par rapport aux composés naturels, ont été conçus dans le but d'obtenir des molécules résistantes aux enzymes bactériennes inactivant les aminosides classiques. Aussi, même si ces composés se sont révélés moins toxiques que les composés parents, ils restent strictement réservés à l'usage hospitalier en médecine humaine afin d'éviter l'émergence de résistances bactériennes (279,280).

Du fait de la présence de nombreux groupements hydroxyles et aminés, les aminosides sont des composés hydrophiles et basiques forts. Ces caractéristiques physico-chimiques conditionnent leur devenir dans l'organisme (279,280).

****pharmacocinétique***

◇ Résorption

En raison de leur hydrosolubilité, les aminosides franchissent très mal les membranes biologiques. Ils ne sont donc pratiquement pas résorbés par le tube digestif et par la peau saine. Leur excellente stabilité aux pH acides permet leur activité par voie orale dans le traitement des infections digestives. Par contre, cette résorption orale quasi-nulle limite considérablement le recours aux aminosides en médecine vétérinaire dans les infections nécessitant un traitement de longue durée.

En revanche la résorption parentérale des solutions aqueuses est rapide et complète (279). Après injection intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée, le pic de concentration est atteint en 30 à 90 min (57).

Par conséquent, seules les spécialités à base d'aminosides administrées par voie parentale présenteront un risque toxique au niveau rénal.

◇ Distribution

Toujours du fait de leur caractère polaire, les aminosides se fixent très peu aux protéines plasmatiques (<10%) et leur distribution est de type extracellulaire (volume de distribution entre 0,25 et 0,35 l/kg). Toutefois les aminosides présentent une très forte affinité pour le cortex rénal et les cellules ciliées de l'oreille interne ce qui contribue à leur toxicité (279).

◇ Biotransformation et élimination

L'élimination est rénale à plus de 90%, sous forme inchangée par filtration glomérulaire. Toutefois, une fraction est réabsorbée par pinocytose dans les cellules tubulaires proximales des néphrons. Aussi, de très petites quantités d'aminosides peuvent être détectées dans l'urine jusqu'à 10 à 20 jours après la fin du traitement (279,280).

La décroissance des taux plasmatiques se fait selon deux phases : une rapide de 1 à 3 heures de demi-vie et une lente et très variable selon les sujets pouvant atteindre quelques jours. Cette seconde phase correspond au relargage des aminosides fixés aux tissus (57).

*** Activité antibactérienne**

◇ Mécanisme d'action

Les aminosides sont des antibiotiques bactéricides (sauf la spectinomycine). Ils agissent en perturbant la biosynthèse des protéines bactériennes suite à leur fixation sur la sous unité 30S des ribosomes. Leur pénétration à l'intérieur de la bactérie requiert un mécanisme actif inhibé par la présence de cations divalents (Ca^{++}), un pH acide ou un manque d'oxygène ce qui explique leur inefficacité dans un abcès ou des urines acides (57,279).

◇ Spectre antibactérien

Les aminosides présentent un spectre d'activité variable selon les composés. Les aminosides les plus anciens ont un spectre étroit plutôt dirigé contre les bactéries à Gram négatif (DHS, néomycine, kanamycine). La gentamycine et ses dérivés ont au contraire une activité très large. La co-administration d'une β -lactamine assure une activité synergique sur streptococcus en améliorant la pénétration de l'aminoside à travers la paroi bactérienne. Par contre, les aminosides sont inefficaces vis à vis des bactéries anaérobies dans lesquelles ils ne pénètrent pas (279).

◇ Caractéristiques de l'activité bactéricide

L'effet bactéricide des aminosides est rapide et dose-dépendant. La valeur du pic sérique sera donc le paramètre pharmacodynamique déterminant de leur efficacité.

Les aminosides présentent un effet post-antibiotique, c'est à dire que leur efficacité se prolonge au delà du temps pendant lequel leur concentration demeure supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI).

Ils présentent un effet de première exposition : les bactéries exposées aux aminosides mais non tuées deviennent transitoirement insensibles à une nouvelle administration par diminution du nombre de récepteurs aux aminosides (57).

Toutes ces caractéristiques motivent l'usage de ces antibiotiques à des doses élevées et espacées dans le temps.

II.3.2.1.1.2- Indications des aminosides en médecine vétérinaire

Les aminosides sont employés en thérapeutique des carnivores domestiques pour le traitement curatif des maladies infectieuses principalement due à des bactéries Gram-aérobies.

Ils sont indiqués par voie parentérale principalement lors de septicémies ou de leptospirose en association avec des β -lactamines comme la céfalexine ou l'oxaciline ou en deuxième intention lors d'infections chroniques ou récurrentes réfractaires aux autres classes d'antibiotiques (cystites, infections pulmonaires, otites internes).

Ils sont également employés par voie locale lors d'entérites (néomycine, gentamycine), d'infections respiratoires profondes (gentamycine, kanamycine sous forme d'aérosol) d'infections cutanées superficielles (néomycines), d'infections oculaires (néomycine, gentamycine), d'otites à pseudomonas (gentamycine) (279,280).

Le tableau regroupe des spécialités pharmaceutiques pour injection parentérale à base d'aminosides destinées aux carnivores domestiques, seules formulations à présenter un risque néphrotoxique.

<u>Composition des présentations</u>	<u>Noms déposés</u>	<u>AMM</u>	<u>Voie</u>
<u>gentamicine</u>	G4® GENTA-2 GENTA-5 PANGRAM® 1% SEPTIGEN® 10 et 40	CN, CT CN, CT CN CN, CT CN, CT	IV, IM IM, SC IM, SC IM IV, IM, SC
<u>kanamycine</u> <u>kanamycine + colistine</u>	KANACILLINE® K.C.	CN, CT CN, CT	IM, SC M, SC
<u>spectinomycine + lincomycine</u>	LINCO-SPECTIN®	CN, CT	IM, SC
<u>DHS + pénicilline G</u>	BIPENI-STREPTO Virbac DUPHAPEN® STREP INJECTYL® INTRAMICINE® SHOTAPEN® STREPTAPEN®	CN, CT CN, CT CN CN, CT CN, CT CN, CT	IM, SC IM IM, SC IM, SC M, SC IM
<u>DHS + pénicilline G + dexaméthasone + chlorphénamine</u>	PEN-HISTA-STREP®	CN, CT	IM, IP
<u>néomycine + pénicilline G (procaïne) + méthylprednisolone</u>	CORTEXILINE®	CN, CT	IM, SC

Tableau 18 : Spécialités pharmaceutiques vétérinaires pour injections parentérales à base d'aminosides destinées aux carnivores domestiques (D'après 94)

<u>Antibiotiques</u>	<u>Dose d'entretien (en mg/kg/24 h)</u>	<u>Rythme (répartition/24 h)</u>	<u>Voie d'administration</u>
<u>dihydrostreptomycine</u>	15-40 mg/kg	2 à 3 fois	SC, IM, IV
<u>kanamycine</u>	10-20 mg/kg	2 à 3 fois	SC, IM, IV
<u>néomycine</u>	10-15 mg/kg	2 à 3 fois	orale
<u>gentamicine</u>	4-10 mg/kg	2 à 3 fois	SC, IM, IV lente, locale, orale
<u>spectinomycine</u>	10-20 mg/kg 40 mg/kg	2 fois	IM orale

Tableau 19 : Doses indicatrices des principaux aminosides utilisés par voie injectable en thérapeutique des carnivores domestiques (D'après 280)

Le tableau indique les doses recommandées pour différents aminosides utilisés par voie parentérale en médecine des carnivores domestiques. Cependant, ces doses peuvent être modifiées pour s'adapter à l'âge, aux pathologies intercurrentes ou à tout autre facteur pouvant prédisposer l'animal à la toxicité des aminosides. D'autre part, même si les protocoles thérapeutiques actuels recommandent des injections bi à tri-quotidiennes, compte-tenu des caractéristiques de l'activité bactéricide des aminosides énoncées précédemment d'une part et du mécanisme d'action toxique des aminosides d'autre part, une dose unique quotidienne permettrait d'obtenir une efficacité maximale (importance du pic sérique) pour une toxicité minimale.

Il est à noter que la néomycine, la kanamycine et la dihydrostreptomycine ont été écartées des présentations injectables en médecine humaine en raison de leur trop grande toxicité.

II.3.2.1.1.3- Les effets indésirables des aminosides (57,179,180)

Les aminosides sont responsables de plusieurs effets indésirables, le risque néphrotoxique étant le plus important.

**** Intolérance locale***

Des réactions d'intolérance telles que une douleur et une induration locale lors d'injection intramusculaire ou une thrombophlébite en injection intraveineuse sont possibles avec la DHS et la néomycine.

**** Blocage neuromusculaire***

Les aminosides et plus fréquemment la néomycine peuvent induire par inhibition de l'action de l'acétylcholine un blocage neuromusculaire entraînant une paralysie flasque et une dépression cardiorespiratoire. Cette toxicité s'exprime lors de surdosage ou par effet potentialisant des anesthésiques. Le chat semble assez sensible à ce type d'accident.

**** L'ototoxicité***

L'ototoxicité se manifeste au niveau vestibulaire par des nausées, des troubles de l'équilibre, du nystagmus ou par des céphalées (surtout avec la streptomycine) et au niveau cochléaire par des bourdonnements d'oreilles et une diminution d'acuité d'abord dans les hautes fréquences puis progressant parfois malgré l'arrêt du traitement vers la surdité totale. Le chat, comme l'homme, apparaît plus sensible que les autres espèces animales à ce type de toxicité.

Cette toxicité est liée comme dans le rein à une accumulation de l'antibiotique dans les cellules (dans ce cas les cellules ciliées) lors de taux sériques excessifs (pic et surtout vallée). Par contre, l'ototoxicité est irréversible car les cellules ciliées ne peuvent être régénérées.

L'atteinte rénale précédant les autres syndromes toxiques induits par les aminosides, elle favorise leur apparition ou leur progression en provoquant une augmentation des taux sériques (et notamment des taux basaux) en antibiotiques.

II.3.2.1.2- Pathogénie et caractéristiques de la NTIA induite par les aminosides

Il existe plusieurs étapes dans le mécanisme d'action néphrotoxique des aminosides qui mènent à l'IRA organique. Cependant, selon la dose d'antibiotiques administrée, le processus pathogénique pourra s'arrêter à un stade lésionnel antérieur sans expression clinique.

II.3.2.1.2.1-De la fixation des aminosides à la bordure en brosse à la mort des cellules tubulaires proximales

**** Accumulation des aminosides dans les cellules tubulaires proximales des néphrons***

La néphrotoxicité des aminosides est dose-dépendante. Elle est due à leur accumulation dans le cortex rénal au niveau des cellules tubulaires proximales où ils atteignent des concentrations égales à cent fois les taux sériques pendant une durée très longue pouvant aller jusqu'à 28 jours après l'administration d'une seule dose (279,38,341).

Comme nous l'avons vu précédemment, les aminosides sont des polycations hydrophiles éliminés à plus de 90% sous forme inchangée par les reins. Les aminosides sont filtrés par le glomérule puis une fois dissouts dans la lumière du tubule rénal proximal, une faible mais importante proportion d'un point de vue toxicologique de molécules filtrées est réabsorbée par pinocytose par les cellules tubulaires proximales. Cette réabsorption implique la fixation des aminosides par interactions électrostatiques sur des sites chargés négativement des phospholipides acides de la bordure en brosse (82,61,111,341,150).

Parmi les phospholipides acides impliqués dans la capture des aminosides, on distingue principalement la phosphatidylsérine abondante au niveau de la bordure en brosse. En effet, une modulation de la teneur de la membrane en ces phospholipides résulte en une diminution proportionnée de la capture des aminosides (229). L'acide N-acétylneuraminique est aussi certainement impliqué dans cette capture puisque sa teneur corticale augmente lors d'un traitement à la gentamicine (174).

Rapidement ensuite, les aminosides sont transférés vers la glycoprotéine 330 « mégaline » transmembranaire avec laquelle ils sont internalisés dans des endosomes au pôle apicale de la cellule moins d'une heure après leur injection parentérale (227). Cette glycoprotéine peut se fixer à de nombreuses drogues et peptides polybasiques et est exprimée dans l'épithélium du tubule rénal et dans quelques autres types de cellules épithéliales spécialisées dont l'épithélium de l'oreille interne. Il est probable donc qu'elle soit responsable de la toxicité sélective des aminosides pour ces cellules (224).

L'aspect le plus important de la fixation des aminosides à la bordure en brosse d'un point de vue toxicologique est son caractère saturable pour des concentrations cliniquement appropriées (126).

**** Interaction aminosides/phospholipides dans les lysosomes conduisant à une phospholipidose***

Les endosomes fusionnent avec les lysosomes selon le processus physiologique normal de renouvellement des membranes cellulaires. Dans cet environnement lysosomal acide (pH~5), les aminosides sont entièrement protonés et se lient étroitement aux phospholipides acides des membranes cellulaires fusionnant en permanence avec les lysosomes pour y être dégradés (62,224).

Cette liaison est responsable de l'agrégation des lipides des bicouches membranaires (340) ainsi que de l'inhibition des phospholipases et sphingomyélinases (152,189). L'inhibition de ces enzymes est due à la neutralisation d'un de leur site chargé négativement et nécessaire à leur activité (225,268) ainsi qu'à l'inaccessibilité du substrat à son site catalytique(56).

Aussi, les phospholipides provenant du renouvellement des membranes cellulaires s'accumulent dans les lysosomes où ils sont normalement digérés. Ils en résulte une phospholipidose rénal se manifestant morphologiquement par une augmentation du volume des lysosomes avec développement dans leur intérieur de « corps myéloïdes » appelés ainsi pour leur aspect typique en microscopie électronique (11,128,137,165,189,190).

L'effet biologique de cette phospholipidose est l'élimination urinaire d'enzymes lysosomales : NAG (N-acétyl glucosaminidases), sphingomyélinases, d'enzymes de la bordure en brosse (alanine-amino peptidase) ainsi que l'élimination de β 2 microglobuline (335).

****Mort des cellules tubulaires proximales***

Les études histopathologiques soutiennent le concept que la nécrose tubulaire est à l'origine du dysfonctionnement rénal induit par les aminosides. Cependant, le mécanisme de cette nécrose ne peut être clairement attribué à une cause simple et bien déterminée. Il est d'ailleurs parfaitement possible que la mort cellulaire soit due au déroulement simultané de multiples processus pathologiques (166).

Lors d'administration d'aminosides pendant plusieurs jours, les lysosomes surchargés augmentent de volume. Lorsqu'un seuil critique dans les perturbations lysosomales et/ou dans l'accumulation des aminosides a été atteint, les lysosomes relarguent une importante quantité d'enzymes lysosomales, de phospholipides et d'aminosides dans le cytoplasme. Ainsi, les nombreuses molécules d'antibiotiques libérées peuvent gagner les différents organites cellulaires et perturber leur fonctionnement (82,224). En effet, les aminosides peuvent agir indirectement en tant que néphrotoxine ; à cet égard, la gentamycine a montré sa capacité à chélater le fer mitochondrial, formant ainsi un complexe fer (II)-gentamicine capable de causer la mort de cellules (278).

Ce mécanisme d'action toxique n'est pas prouvé mais constitue l'hypothèse la plus probable. Les autres hypothèses attribuent l'origine de la toxicité soit à la concentration intralysosomale importante des aminosides ou à une petite quantité d'aminosides intracytoplasmique non endocytée qui serait responsable des nombreux effets de membrane (perturbation des transports transmembranaires). Notre hypothèse est en accord avec les altérations morphologiques et fonctionnelles de sévérité croissante observées au niveau des cellules tubulaires proximales lors d'administration d'aminosides (224,96,127,128,180,190,191, 332,350). Ces événements pathologiques sont récapitulés dans le tableau et leurs aspects ultrastructuraux sont schématisés dans la figure 22. On distingue les faibles doses d'antibiotiques (doses cliniques chez les humains ou < à 20mg/kg/jour chez les

animaux) des doses élevées (40mg/kg/jour ou plus pour la gentamicine) car il existe probablement plus que des différences quantitatives dans les altérations observées dans ces deux conditions.

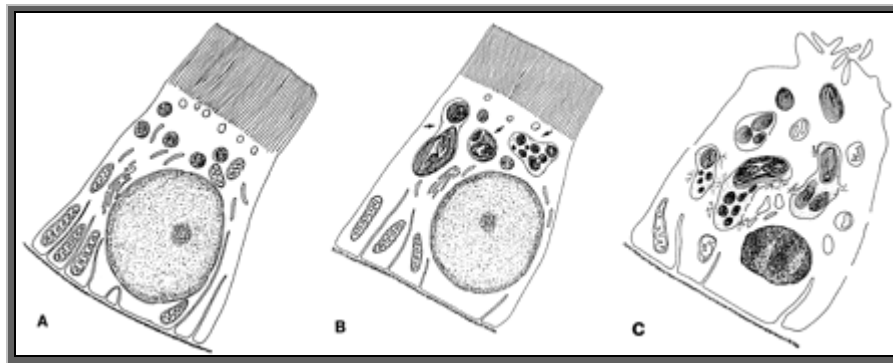


Figure 22 : Modifications ultrastructurales des cellules tubulaires proximales induites par un traitement aux aminosides. (D'après 224)

(A) Contrôle (B) Les principales altérations détectées précocément et pour de faibles doses d'antibiotiques correspondent principalement à une augmentation du volume des lysosomes. Celle-ci est due à la fusion des structures préexistantes et au dépôt progressif des lipides polaires qui adoptent une disposition lamellaire concentrique (corps myéloïdes). Les autres structures cellulaires sont généralement bien préservées. (C) Les lésions plus tardives ou observées pour des doses élevées en antibiotiques comprennent : une rupture des lysosomes accompagnée de la libération des corps myéloïdes dans le cytoplasme, des altérations des mitochondries qui augmentent de volume, une dilatation du réticulum endoplasmique, une discontinuité de la membrane plasmique, la présence de noyaux apoptotique. Ces altérations ne coexistent pas nécessairement dans toutes les cellules.

A de faibles doses (20 mg/kg/jour) chez les carnivores, les altérations cellulaires (25,80,350) ont été clairement associées au développement de nécroses focales et de phénomènes d'apoptose (347,103,114) dans l'épithélium tubulaire de même qu'à une prolifération de cellules tubulaires et péri-tubulaires sans changement apparent dans la fonction rénale (191,332).

De fortes doses (40mg/kg ou plus) sont nécessaires chez les animaux pour induire rapidement une nécrose corticale étendue et un dysfonctionnement rénal manifeste (180,257). A ce stade, un grand nombre d'altérations structurales, métaboliques et fonctionnelles sont observées dans les cellules tubulaires et nombre de ces altérations sont prétendues être responsables de la mort des cellules et du dysfonctionnement rénal.

Les perturbations observées au niveau de la membrane apicale pourraient être attribuées à un effet direct des molécules d'antibiotique sur cette structure durant l'étape initiale de la réabsorption par les cellules tubulaires proximales (200,106,147,150,312). A contrario, d'autres effets tels que l'inhibition de la synthèse des protéines, la modulation d'expression de gènes, les altérations mitochondriales ou l'inhibition des enzymes situées du côté cytosolique de la membrane implique la réabsorption et la distribution intracellulaire de la substance sur ces différentes cibles (224).

Principales altérations provoquées par les aminosides dans le cortex rénal

Aminosides à faibles doses

I-Lésions précoces (moins de 6 jours)

Accumulation des phospholipides dans les lysosomes et augmentation du volume des lysosomes
Inhibition de l'activité des phospholipases et des sphingomyelinases
Diminution de la réabsorption, séquestration lysosomale intracellulaire et digestion des protéines exogènes cationiques
Libération dans la lumière tubulaire des enzymes de la bordure en brosse et des enzymes lysosomales

I-Lésions tardives (plus de 6 jours)

I.1-Lésions dégénératives

Granulation grossière des cellules épithéliales
Nécroses focales/apoptose
Augmentation de l'excrétion urinaire des phospholipides
Protéinurie, polyurie hypoosmolaire
Réduction du débit d'infiltration glomérulaire et augmentation de la rétention azotée sans signe immédiat de dommages glomérulaires (chez l'homme seulement)

I.2-Lésions régénératives

Prolifération des cellules tubulaires
Dilatation tubulaire et infiltrations focales par des cellules inflammatoires

Aminosides à fortes doses

I-Bordure en brosse et membrane apicale

- Perte de K^+ , Mg^{++} , Ca^{++}
- Diminution de la réabsorption d'eau, bicarbonates, glucose
- Diminution de l'activité des co-transporteurs Na^+ /phosphate et Na^+ / H^+
- Inhibition de la phosphatidylinositol phospholipase C
- Réduction des transports par dipéptides

II-Membrane basolatérale

- Déficience des systèmes de transport acide/base organique
- Inhibition de la Na^+ / K^+ ATPase

III Mitochondries

- Déficience de la respiration et des transports de cations, augmentation de volume
- Déficience de l'activité des enzymes mitochondriales impliquées dans la néoglucogenèse, l'ammoniogénèse et les voies d'oxydations des acides tricarboxyliques

IV Synthèses protéiques et phénomènes en relations

- Inhibition de la synthèse des protéines et dilatation du réticulum endoplasmique
- Inhibition de l'expression des gènes codant pour les transporteurs de Na^+ et de Ca^{++} , le transporteur des glucoses Na^+ dépendant et sous unité a de la Na^+ / K^+ ATPase
- expression et déplacement des protéines du choc du noyau au lysosome

Tableau 20 : Principales altérations provoquées par les aminosides dans le cortex rénal
(D'après 224)

C'est en partie le manque de connaissance dans le mécanisme d'action toxique intracellulaire qui a empêché la conception de nouveaux aminosides présentant une néphrotoxicité moindre (275).

II.3.2.1.2.2- De la mort des cellules tubulaires proximales à la NTIA

La mort des cellules épithéliales tubulaires provoque la formation de foyers d'apoptose et de nécrose tubulaires proximaux (191,332). Mais parallèlement à la progression de ces altérations tubulaires, la lamelle basale des cellules épithéliales demeurant intacte, des processus de régénération tubulaires se mettent en place vers le dixième ou quinzième jour de traitement (116). On observe alors une prolifération et une dilatation des cellules tubulaires, une prolifération interstitielle fibroblastique et une infiltration focale de cellules inflammatoires responsables d'une néphrite tubulo-interstitielle (82). Ce phénomène régénératif explique qu'un processus continu de mort cellulaire puissent rester longtemps non détecté par les explorations fonctionnelles usuelles ainsi que la sensibilité exacerbée de certains sujets du fait de leur faible capacité de régénération cellulaire (individus jeunes ou âgés) (224,335).

Une NTIA causant une insuffisance rénale se développe lorsque la balance entre les phénomènes dégénératifs et régénératifs n'est plus équilibrée.

L'importance de ce phénomène de régénération pour la correction des altérations organiques induites par les aminosides est clairement démontrée par le fait que des rats de laboratoire survivent à l'administration répétitive de doses journalières relativement hautes d'aminosides pendant une longue période (40mg gentamicine/kg/jour pendant au moins 42 jours). En effet, après un premier épisode de NTA qui se produit entre le huitième et le dixième jour et associé à une azotémie marquée, la fonction rénale revient quasiment à la normale malgré la poursuite du traitement comme si les reins étaient devenus réfractaires à la toxicité des aminosides (105,107). L'épisode de l'IRA est lié au fait que la nécrose précède les phénomènes de régénération (153).

Les cellules tubulaires régénérées sont moins différenciées (332) et apparemment moins sensibles à la toxicité des aminosides. En effet, l'accumulation des aminosides est réduite dans le cortex d'animaux traités pendant de longues périodes (320).

II.3.2.1.2.3- L'IRA induite par les aminosides

Tandis que les mécanismes moléculaires déterminants les altérations cellulaires induites par les aminosides sont encore mal définis, les processus physiologiques conduisant aux dysfonctionnements rénaux sont maintenant bien admis.

**** Réduction du débit de filtration glomérulaire et rétention des produits du métabolisme azoté***

L'altération des cellules tubulaires proximales conduit à un dysfonctionnement des protéines de transports membranaires notamment à celles impliquées dans la réabsorption du sodium. Ceci a pour conséquence d'augmenter la concentration en sodium dans la lumière tubulaire au niveau de la BRANCHE ASCENDANTE LARGE DE L'ANSE DE HENLÉ et par suite une activation du SRAA. La vasoconstriction glomérulaire qui en résulte semble être principalement responsable de la chute du DFG (147). Ce mécanisme explique très bien

l'effet aggravant des AINS sur la néphrotoxicité des aminosides puisque ceux-ci empêchent la vasodilatation compensatrice induite par les prostaglandines rénales (14).

D'autre part, une augmentation de la pression hydrostatique du fluide intratubulaire liée à une obstruction par les débris nécrotiques des cellules tubulaires proximales participe aussi à la réduction du GFR (15).

**** Une polyurie hypoosmotique***

La polyurie hypoosmotique, caractéristique de la néphrotoxicité des aminosides résulte d'une réduction de la réabsorption du fluide tubulaire au niveau des cellules tubulaires proximales secondaire à un déficit de la réabsorption des corps dissous par défaillance des enzymes de transport transmembranaires (cf. tableau) (176,300).

**** Les manifestations cliniques de l'IRA organique induite par les aminosides***

L'IRA est d'installation progressive. La polyurie associée à un sédiment urinaire pauvre est le signe le plus précoce. La créatinémie commence à s'élever après 5 à 8 jours de traitement. L'IRA peut être modérée mais parfois sévère. L'arrêt du traitement permet une récupération lente, en général complète, mais dans certains cas une insuffisance rénale chronique modérée persiste (233,116).

II.3.2.1.3- Prévention du risque néphrotoxique des aminosides

II.3.2.1.3.1-Eviction des facteurs de risque et bonnes pratiques de prescription

**** Eviction des facteurs de risque*** (233 ,116,39,38,230)

Les principaux facteurs augmentant le risque néphrotoxique lié aux aminosides sont :

- l'existence d'une atteinte rénale

L'ischémie rénale en particulier, en altérant les lipides membranaires et en interférant avec le métabolisme cellulaire favorise l'action toxique des aminosides. Leur néphrotoxicité apparaît plus précocement et est plus marquée chez des sujets en déplétion volémique, en particulier après administration de diurétiques type furosémide ou chez des sujets ayant reçu des molécules vasoconstrictives (AINS, Cyclosporine).

La prise en compte de la réduction de la fonction rénale est particulièrement importante chez l'individu âgé.

- L'administration concomitante de molécules néphrotoxiques

**** Bonnes pratiques de prescription***

- Choix de l'aminoside : (39,38)

La néphrotoxicité des différentes molécules varie suivant leur charge cationique. On distingue de la plus néphrotoxique à la moins toxique :

Néomycine>gentamicine>tobramycine>amikacine>nétilmicine>Streptomycine

- choix d'une dose initiale : l'efficacité thérapeutique des aminosides étant fortement corrélée au pic de concentration sérique, il est important d'administrer une dose initiale adéquate indépendamment de la fonction rénale. Cependant un contrôle des taux plasmatiques du produit et notamment une détection biologique des taux résiduels est important, toute augmentation de ces taux signalant une défaillance de la fonction rénale. Toutefois ces taux sont de mauvais indices prédictifs de la néphrotoxicité du fait d'une accumulation des aminosides dans le cortex rénal. Aussi, tout traitement ne devrait pas se prolonger au-delà de 5 jours. (233,16)

- Une augmentation de l'intervalle de temps entre chaque administration

Des études expérimentales (125,127,286,343) et cliniques (6,17) ont révélé que l'administration d'une dose quotidienne unique de gentamicine (à l'origine d'un pic sérique par jour) avait des conséquences néphrotoxiques moindres que l'administration de la même dose répartie en deux ou trois injections quotidiennes. Ceci s'explique par le caractère saturable de la fixation des aminosides à la bordure en brosse (126). Cette saturation se produit pour des doses classiques d'antibiotique, permettant ainsi une diminution de la quantité de molécules réabsorbées. Cette administration uni quotidienne présente d'autres avantages : une meilleure efficacité thérapeutique, un intérêt économique et pratique (242,276). Ces avantages par rapport aux administrations bi ou tri quotidiennes sont actuellement reconnus en médecine humaine (124).

D'autre part, des études supplémentaires devraient permettre d'estimer une différence de toxicité suivant l'heure d'administration de l'aminoside (24,277).

- Les alternatives antibiotiques

La disponibilité d'autres médicaments, notamment les fluoroquinolones, comme alternative aux traitements des infections à germes gram négatif, devrait permettre d'éviter le plus possible le recours à des traitements prolongés par les aminosides.

Le respect de ces bonnes pratiques de prescription durant ces vingt dernières années a permis de réduire considérablement l'incidence des néphropathies induites par les aminosides (116).

II.3.2.1.3.2- Les stratégies préventives à l'étude

Les aminosides interagissent avec plusieurs composants cellulaires pour initier la cascade d'événements responsables de leur toxicité. C'est pourquoi, les approches visant à réduire leur toxicité consistent à prévenir ou à moduler ces interactions. Deux phénomènes apparaissent être essentiels dans ce contexte : la capture des aminosides par les cellules tubulaires proximales et leurs interactions avec les phospholipides des lysosomes.

**** Prévenir l'accumulation des aminosides dans le rein***

Prévenir l'accumulation des aminosides au niveau rénal constituerait la stratégie préventive la plus radicale permettant de réduire la néphrotoxicité des aminosides puisqu'elle se révélerait efficace quelque soit la cible des aminoside dans le rein (224).

La réduction de l'accumulation rénale des aminosides peut être obtenue selon deux approches : la première consiste à complexer les aminosides dans le milieu extracellulaire, la seconde vise à empêcher leur fixation sur la bordure en brosse par un mécanisme d'inhibition compétitive. Malheureusement ces stratégies n'en sont pas au stade de l'application clinique du fait de leur manque d'efficacité et/ou de la toxicité intrinsèque des molécules utilisées (224).

**** Prévenir ou diminuer la phospholipidose rénale***

Une réduction de la phospholipidose peut être obtenue en développant des aminosides se liant moins étroitement aux phospholipides à un pH acide ou par la co-administration d'un agent inhibant les interactions entre phospholipides et aminosides.

◇ le développement de nouvelles molécules d'aminosides

Des molécules, dérivant de la gentamicine et de la kanamycine par une 1N substitution, ont été développées à la fin des années 70 dans le but d'obtenir des molécules résistantes aux enzymes bactériennes inactivant les composés parents. Rétrospectivement, on s'est aperçu que tous les dérivés dans lesquels le N1 était substitué par un groupement non ionisable montraient une moindre affinité pour les phospholipides, une moindre capacité à inhiber les phospholipases (56) et par conséquent moins d'effets rénaux secondaires (80,189). Certains dérivés présentent même un moindre degré d'accumulation dans le cortex rénal (161). Malheureusement, ces composés semi synthétiques sont interdits en médecine vétérinaire pour éviter l'émergence de résistances bactériennes.

◇ La co-administration d'un agent inhibant les interactions entre phospholipides et aminosides

Les molécules utilisées dans cette application sont au stade de la recherche clinique. Parmi ces molécules, l'acide polyaspartique a montré son effet protecteur vis à vis de la néphrotoxicité des aminosides in vitro en affaiblissant la liaison de ces antibiotiques aux phospholipides des endosomes (123,173,340). Cependant, il n'a pas encore fait ses preuves lors d'études réalisées in vivo (322).

◇ Les autres stratégies préventives

Parmi les principales stratégies utilisées pour protéger le rein de la néphrotoxicité des aminosides, les résultats les plus probants ont été obtenus avec l'utilisation d'antioxydants (27,170,252) et plus particulièrement avec la déféroxamine. En effet, la gentamicine peut former des complexes métalliques avec le fer mitochondrial catalysant ainsi la formation de radicaux libres. Des chélateurs de fer ont été testés et se sont révélés efficaces dans la prévention de l'ototoxicité induite par les aminosides (315). Aussi, une application de ces résultats à la néphrotoxicité semble être possible (347). D'autres moyens de protection basés sur la correction de dysfonctionnements métaboliques ou sur une augmentation de la capacité de régénération des cellules ont aussi été testés mais restent encore au stade de l'étude expérimentale (224).

Des NTA par cytotoxicité directe ont été décrites en relation avec l'utilisation d'autres antibiotiques, notamment les céphalosporines de première génération et les tétracyclines. L'administration de céphalosporines (céphaloridine, céphalotine) en général à doses trop fortes ou trop prolongées peut induire une IRA. Les progrès dans les règles d'utilisation des antibiotiques et l'apparition des produits de troisième génération ont fait disparaître ces cas. Les tétracyclines peuvent aussi provoquer une NTA notamment à des doses élevées (>100mg/kg) mais ce serait le produit de dégradation de l'oxytétracycline (épianhydrotétracycline) qui serait responsable de cette toxicité. L'utilisation de tétracyclines périmées est donc tout particulièrement contre-indiquée (38,39).

II.3.2.2- La NTIA induite par un anti-cancéreux : le cisplatine

Le cisplatine est un agent anti-cancéreux d'utilisation récente en cancérologie vétérinaire. Son utilisation en médecine humaine remonte aux années 70 et ses effets néphrotoxiques ont d'emblée été signalés.

II.3.2.2.1- Présentation générale du cisplatine en médecine vétérinaire

II.3.2.2.1.1- Rappels sur la pharmacologie du cisplatine

**** Structure du cisplatine***

Le cisplatine ou cis-diamine-dichloro-platine est, comme son nom scientifique l'indique, un complexe métallique contenant un atome de platine central avec deux groupements amine et deux atomes de chlore en position cis. Le transplatine n'est pas un agent actif (187,85).

**** Pharmacocinétique***

Chez le chien, après une injection intraveineuse, le cisplatine a une clairance biphasique : les temps de demi-vie de la phase rapide et de la phase lente sont respectivement d'une heure et de cinq jours. La concentration plasmatique du cisplatine diminue de 90% durant les quatre premières heures mais le cisplatine reste détectable dans le sérum jusqu'à douze jours après l'injection en raison d'une fixation importante (90% du cisplatine sérique) aux protéines plasmatiques et d'un relargage lent par les tissus (85).

L'anticancéreux est distribué dans la plupart des organes mais le foie, l'utérus, les ovaires et surtout le rein sont les cibles privilégiées (85,100,187).

Le produit est excrété par l'épithélium tubulaire proximal (segment S3) sous forme libre de façon prédominante par rapport à la filtration glomérulaire (84). L'excrétion urinaire est rapide, 85% de la dose étant éliminée en 48 heures. L'excrétion biliaire intéresse moins de 2% de la dose administrée (187).

**** Mode d'action***

Dans une solution saline riche en ions chlorures tels que le plasma, le cisplatine est inactif et stable. Mais dans le cytoplasme des cellules, pauvre en ions chlorures, il se produit une dissociation du cisplatine en ses différents composants. Le platine libre intracellulaire se fixe alors de façon covalente à l'ADN au niveau des bases de guanine et les liaisons intra et interbrins qu'il provoque empêchent la réplication de l'ADN lors du cycle cellulaire (85). Cette propriété provoque la mort des cellules à division rapide telles que les cellules cancéreuses et est donc responsable de son activité thérapeutique mais aussi de la toxicité non spécifique commune aux antimitotiques.

II.3.2.2.1.2- Indications du cisplatine en médecine des carnivores domestiques

L'utilisation du cisplatine en médecine vétérinaire étant récente (employé depuis 1985) et encore peu fréquente du fait du coût élevé et des effets secondaires du traitement, ses indications sont encore mal déterminées. Néanmoins, le cisplatine reste la drogue de choix en chimiothérapie adjuvante, pour la prévention de l'évolution métastatique des ostéosarcomes appendiculaires après amputation et dans le cadre d'un traitement conservateur du membre. Le cisplatine est également recommandé pour d'autres tumeurs. Les autres indications sont les carcinomes transitionnels de la vessie, les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, les adénocarcinomes des cavités nasales, les tumeurs testiculaires et ovariennes (85,187).

Son utilisation est formellement contre-indiquée chez le chat (85,187).

La voie la plus fréquemment utilisée est la voie intraveineuse stricte associée à un protocole d'hyperhydratation et de diurèse forcée pour pallier aux effets néphrotoxiques du produit. La dose à utiliser est de 60 à 70mg de cisplatine par m² de surface corporelle, l'intervalle entre deux séances étant de trois semaines (85, 187).

◇ Présentation pharmaceutique (100)

Le cisplatine est présenté sous forme d'ampoules contenant 10, 25 ou 50mg de poudre lyophilisée. Après une reconstitution avec 10ml d'une solution de NaCl, la préparation doit être conservée à température ambiante. Le cisplatine ne doit pas être administré à l'aide d'une aiguille en aluminium, ce dernier inactivant le produit.

Les noms déposés sont :

- Cisplatine dakota pharm ND, laboratoire Dakota Pharm
- Cisplatine Lilly ND, laboratoire Lilly France SA
- Cisplatine ND, laboratoire Bellon (RhônePoulenc rorer)

Le cisplatine peut aussi être utilisé de façon locale par voie intra-artérielle, intracavitaire ou intra-vésicale. La diurèse reste obligatoire sauf pour la voie intravésicale.

Des voies d'administration intra-tumorales associées à des systèmes particuliers de délivrance du principe actif sont actuellement au stade de la recherche clinique dans le but d'obtenir une plus grande efficacité du produit pour une moindre toxicité. C'est le cas du cisplatine inclus dans un polymère d'acide lactique. Le polymère libère la substance pharmacologique sur une période variant de trois à cinq semaines. Les concentrations sériques obtenues par ce principe sont inférieures à celles qu'on aurait à la même dose par voie

intraveineuse car elles persistent plus longtemps. Les études toxicologiques indiquent une absence de toxicité et aucun retard de cicatrisation chirurgicale. Ce procédé est actuellement à l'essai, pour le traitement des ostéosarcomes, où le polymère est placé directement dans la plaie au contact de la greffe osseuse (100,187).

II.3.2.2.1.3- Effets indésirables du cisplatine

La néphrotoxicité du cisplatine représente le facteur limitant de son utilisation aussi bien au niveau de la diurèse (et de son coût) qu'elle impose, que du risque pour la survie de l'animal traité (187).

Le cisplatine présente des effets secondaires rattachés à la toxicité non-spécifique des antimétabolites (85):

- Une toxicité gastro-intestinale observée dans 100% des cas. Elle se traduit par l'apparition dès le début de l'injection d'un état nauséux qui se manifeste par de la nervosité voire de l'agressivité chez certains chiens, des vomissements s'étalant entre 1 heure et 24 heures après l'injection. Ces vomissements s'accompagnent souvent d'anorexie, plus rarement d'une diarrhée qui peut être hémorragique. Cette toxicité est rarement grave mais dérange et démotive le propriétaire de l'animal, il est donc préférable d'hospitaliser le patient 24 heures après chaque injection de cisplatine.

- Le cisplatine ne présente pas de toxicité cutanée
- La toxicité médullaire du cisplatine est très modérée par rapport à celle observée avec d'autres molécules anti-cancéreuses. La neutropénie constitue la complication la plus fréquente. On observe une baisse de la numération des neutrophiles avec des nadirs à J6 et à J15. Un contrôle hématologique doit être effectué avant chaque injection. Celle-ci doit être reportée en cas d'hypoplasie médullaire. (Leucocytes $<4000/\text{mm}^3$, granulocytes $\leq 2500/\text{mm}^3$ ou plasmocytes $\leq 100000/\text{mm}^3$) (187,85).

On a rapporté aussi quelque cas de toxicité nerveuse : altération de l'audition des hautes fréquences, des neuropathies périphériques (plus fréquentes chez l'homme) et des crises d'épilepsie (187,85).

Chez le chat, le cisplatine est contre-indiqué car il provoque un oedème pulmonaire mortel aux doses thérapeutiques (85,100,187).

II.3.2.2.2- Pathogénie et caractéristiques de la NTIA induite par le cisplatine

II.3.2.2.2.1- Facteurs de risque et épidémiologie des IRA induites par le cisplatine

Le cisplatine est un médicament hautement néphrotoxique responsable de lésions tubulaires nécrotiques et de fibrose interstitielle particulièrement graves par un mécanisme de cytotoxicité directe (234). Les manifestations cliniques de sa néphrotoxicité vont d'une simple élévation de l'urémie et de la créatinémie à une IRA irréversible (254).

L'incidence de la néphrotoxicité du cisplatine est élevée. Chez l'homme, elle affecte 25 à 33% des malades traités après une injection unique et 50 à 75% lors

d'administration répétées (100). Cette néphrotoxicité est donc **dose-dépendante et cumulative** (282).

Dans une étude réalisée sur 61 chiens recevant 70mg/m² de cisplatine associé à une perfusion de NaCl 0,9%, quatre dont trois ayant déjà eu des problèmes du tractus urinaire avant le début du traitement, ont développé une affection rénale cliniquement visible (dépression et PU/PD) (246). La néphrotoxicité du cisplatine est donc fortement corrélée à l'existence chez le patient d'affections rénales antérieures à la chimiothérapie.

Enfin, le moment d'administration du cisplatine par rapport au nyctémère a un effet significatif sur sa toxicité rénale. La toxicité est moindre lorsque le produit est administré en milieu de journée quand le cycle du volume urinaire est maximal (141,187).

II.3.2.2.2- Manifestations morphologiques et biologiques de la néphrotoxicité du cisplatine

****Manifestations morphologiques rénales de la néphrotoxicité du cisplatine***

La néphrotoxicité induite par le cisplatine est caractérisée par une nécrose tubulaire aiguë au niveau du segment S3 du tubule proximal associé à une fibrose interstitielle.

Des observations en microscopie électronique ont été réalisées pour caractériser les altérations morphologiques induites par le cisplatine et localiser les sites lésionnels rénaux 1, 2, 3, 5 et 7 jours après une injection intra-péritonéale de cisplatine à des rats (95).

Des altérations morphologiques sont mises en évidence dès le 3^{ème} jour après l'injection et sont localisées au niveau de la portion droite du tubule proximal (S3) située dans la limite externe de la zone médullaire. Ces altérations consistent en un amincissement voir une disparition locale de la bordure en brosse, une altération de la taille et du nombre de lysosomes, une vacuolisation mitochondriale et un gonflement des cellules épithéliales traduisant l'existence d'une nécrose tubulaire. Cette nécrose est accompagnée de foyers d'apoptose diffus mis en évidence par la présence de cellules tubulaires de petite taille contenant un cytoplasme réduit éosinophile, une chromatine condensée, des figures de caryorrhexis avec la formation de corps apoptotiques dans des cellules distinctes (95,155).

A partir du 5^{ème} jour, la nécrose tubulaire se répand au niveau de la zone externe de la médulla. Les cellules tubulaires nécrotiques se détachent de la lamelle basale et se répandent dans la lumière tubulaire. Seule la lamelle basale dénudée persiste dans certaines zones.

La régénération du segment S3 des tubules est mise en évidence après le 7^{ème} jour. Cette régénération est caractérisée par des tubules à lumière dilatée délimités par un épithélium hyper chromatique aplati dont certaines cellules présentent des figures de mitose.

Parallèlement à ce phénomène de nécrose tubulaire, on observe une infiltration du tissu interstitiel par des cellules lymphoplasmocytaires (155).

**** Manifestations biologiques de la néphrotoxicité du cisplatine***

◇ Manifestations biologiques de l'atteinte tubulaire

- Dans les heures qui suivent l'administration de cisplatine, une atteinte tubulaire précoce peut être détectée par la présence d'une **enzymurie** ou de $\beta 2$ microglobuline dans les urines (234).
- Une **polyurie biphasique** : une première phase qui survient 1 à 2 jours après l'exposition au cisplatine semble être due à une inhibition de l'ADH par le cisplatine. La seconde phase survient 3 à 4 jours après administration et traduit l'incapacité des tubules à concentrer les urines (359).
- Une excrétion excessive d'électrolytes du fait d'une non réabsorption par perturbation de l'activité des protéines de transport transmembranaires au niveau du tubule proximal (notamment pompes Na^+/K^+ ATPase). On observe en particulier, une **excrétion excessive** de **sodium**, **calcium**, **magnésium** et **glucose**. Chez l'homme, une **hypomagnésémie** est observée chez 10 à 20 % des patients traités(172,216,234).
- Une **protéinurie** responsable d'une **hypoalbuminémie**. Les protéines de faible poids moléculaire sont réabsorbées de façon moins efficace par les cellules tubulaires atteintes et des protéines exsudent de l'épithélium tubulaire mis à nu (342).

◇ Manifestations biologiques de l'IRA

La néphrotoxicité du cisplatine se traduit cliniquement par une insuffisance rénale soit rapidement progressive soit évoluant sur un mode plus insidieux sur plusieurs mois : dans certains cas, l'insuffisance rénale peut même n'apparaître qu'à la fin de la chimiothérapie en raison du rôle de l'accumulation dans la toxicité (234).

La réduction du DFG peut être mise en évidence précocement par des mesures de clairance plasmatique ou plus tardivement par une augmentation de l'urée et de la créatinine plasmatiques. Chez le chien, cette augmentation peut survenir 7 à 9 jours après administration du cisplatine et peut persister 14 à 18 jours (254).

La réduction du DFG peut persister même longtemps après arrêt du traitement. Une étude menée par Fjelborg (118) chez des patients ayant reçu une dose cumulée de cisplatine comprise entre 275 et 650 mg/m^3 révèle que la réduction du GFR est de 12,5%, 16 à 52 mois après l'arrêt du traitement.

◇ Une anémie disproportionnée avec le taux de l'insuffisance rénale est signalée, vraisemblablement due à une déficience en érythropoïétine (360)

II.3.2.2.3- Mécanismes physiopathologiques impliqués dans la néphrotoxicité du cisplatine

**** Accumulation du cisplatine dans les cellules tubulaires proximales***

La localisation majeure des lésions rénales induites par le cisplatine correspond au segment S3 du tubule proximal au niveau de la jonction cortico-médullaire (95). La concentration du cisplatine dans les cellules tubulaires proximales est cinq fois plus

importante que dans le plasma. Cette accumulation est due à la prise en charge du cisplatine par des transporteurs actifs de bases organiques. Le probénécide est capable d'inhiber l'accumulation du cisplatine dans le cortex rénal par compétition au niveau de ces transporteurs (299,300).

Au niveau intracellulaire, les plus fortes concentrations de cisplatine sont retrouvées dans le cytoplasme, les mitochondries, le noyau et les microsomes (184).

La concentration intracellulaire en ions chlorures étant plus faible que dans le plasma, le cisplatine devient instable et subit une hydrolyse qui remplace ses deux ligands de chlore en groupements hydroxyles réactifs. Ce produit toxique va être à l'origine des altérations cellulaires (184).

**** Mécanismes cellulaires potentiels à l'origine de la mort des cellules tubulaires proximales***

◇ les mécanismes cytotoxiques promoteurs des altérations des cellules tubulaires proximales

Deux mécanismes physiopathologiques distincts ont été reconnus comme étant les promoteurs des altérations des cellules tubulaires proximales (184).

α- L'inhibition des synthèses protéiques par interaction du cisplatine avec l'ADN

Les études réalisées aussi bien sur des cultures cellulaires que in vivo indiquent que l'inhibition des synthèses protéiques est la manifestation biochimique la plus précoce de la toxicité du cisplatine sur les cellules épithéliales tubulaires.

Il existe deux hypothèses expliquant le mécanisme d'action du cisplatine :

- Leibbrant et coll. (197) ont mis en évidence une condensation et une fragmentation nucléolaire dans des cellules tubulaires traitées pendant deux heures avec 100µM de cisplatine, une concentration facilement atteinte chez les patients traités. Ainsi, l'interaction du cisplatine avec les structures nucléaires diminuerait le nombre de ribosomes et donc les synthèses protéiques. De plus, ils ont observé une inhibition des dégradations protéiques par les lysosomes après un traitement au cisplatine.

- Une autre hypothèse repose sur la capacité in vitro du cisplatine à empêcher l'assemblage des sous unités 48S et 60S des ribosomes dans certaines cellules comme les cellules tubulaires rénales (290).

La conséquence principale de cette inhibition serait l'inactivation des protéines de transport membranaire (184).

β- Le stress oxydatif résultant de l'affinité du cisplatine pour les groupements sulfhydriles

L'affinité du cisplatine intracellulaire pour les groupements sulfhydriles conduit à l'inactivation des protéines contenant ce groupement telles que certaines protéines de transport transmembranaires (Na⁺/Phosphate et Na⁺/Glucose cotransporteur) et les systèmes enzymatiques impliqués dans la protection des cellules contre les radicaux libres (Glutathion S Transférase, réductase et peroxydase, superoxyde dismutase) (36). De plus, la liaison du cisplatine au glutathion entraîne une déplétion cellulaire en glutathion réduit (GSH), composé jouant un rôle majeur dans la détoxification de ces molécules réactives (226,238,319,188,211).

Il en résulte un stress oxydatif : les radicaux libres provoquent une peroxydation des lipides cellulaires et par suite une désorganisation de la structure des membranes cellulaires. Ces radicaux provoquent aussi une altération de l'expression des gènes ou encore inactivent des transporteurs et récepteurs membranaires ainsi que des enzymes cytoplasmiques et mitochondriales (214).

Ce stress oxydatif peut donc être à l'origine de dysfonctionnements cellulaires provoquant la mort des cellules tubulaires proximales. Ceci est mis en évidence par l'effet protecteur des anti-oxydants contre la néphrotoxicité du cisplatine aussi bien *in vitro* que *in vivo* (79,310).

◇ Les altérations secondaires responsables de la mort des cellules tubulaires proximales

α- La peroxydation des lipides membranaires

Lorsque le stock en glutathion réduit cellulaire descend au dessous de 30%, les lipides membranaires subissent une peroxydation à l'origine de la déstructuration des membranes (368).

β- Les altérations mitochondriales

Des altérations morphologiques et fonctionnelles des mitochondries ont été observées dans tous les modèles expérimentaux de néphrotoxicité induite par le cisplatine (184,319). On observe en particulier une diminution de la concentration en calcium intra-mitochondriale, une inhibition de la pompe Na⁺/K⁺ ATPase dépendante, une déplétion en bases pyridines des nucléotides. Toutes ces perturbations peuvent être une conséquence directe du choc oxydatif (368).

γ- L'inactivation des protéines de transport membranaires (184)

δ- Un bouleversement de l'homéostasie du calcium intracellulaire (155)

Mécanismes intracellulaires potentiels à l'origine de l'action toxique du cisplatine sur les cellules tubulaires proximales	
<i>Les perturbations métaboliques initiales</i>	<i>Les altérations cellulaires secondaires</i>
- Inhibition des synthèses protéiques • altérations nucléaires • perturbation de l'assemblage des ribosomes - Déplétion en protéine-SH et GSH • cytoplasme • mitochondries	- Inactivation des protéines de transport - Peroxydation des lipides membranaires - Altérations mitochondriales • inhibition de Na⁺/K⁺ATPase • capture du calcium réduite • déplétion en ATP • perte du potentiel de membrane

Tableau 21 : Mécanismes intracellulaires potentiels à l'origine de l'action toxique du cisplatine sur les cellules tubulaires proximales (D'après 184)

Des études de toxicologie moléculaire menées par Huang et coll. (155) utilisant la technique des microréseaux appuient ce mode d'action toxique du cisplatine. De plus, ces études révèlent une diminution de l'expression des gènes de quatre transporteurs membranaires (trois transporteurs d'anions, un de cation) pouvant être impliqués dans l'accumulation du cisplatine dans les cellules tubulaires proximales après sept jours de traitement. Ce fait suggère l'existence de mécanismes de résistance vis-à-vis de la néphrotoxicité du cisplatine dans les cellules épithéliales tubulaires.

*** Implication du $TNF\alpha$ (Tumor Necrosis Factor α) dans la néphrotoxicité du cisplatine (282,306)**

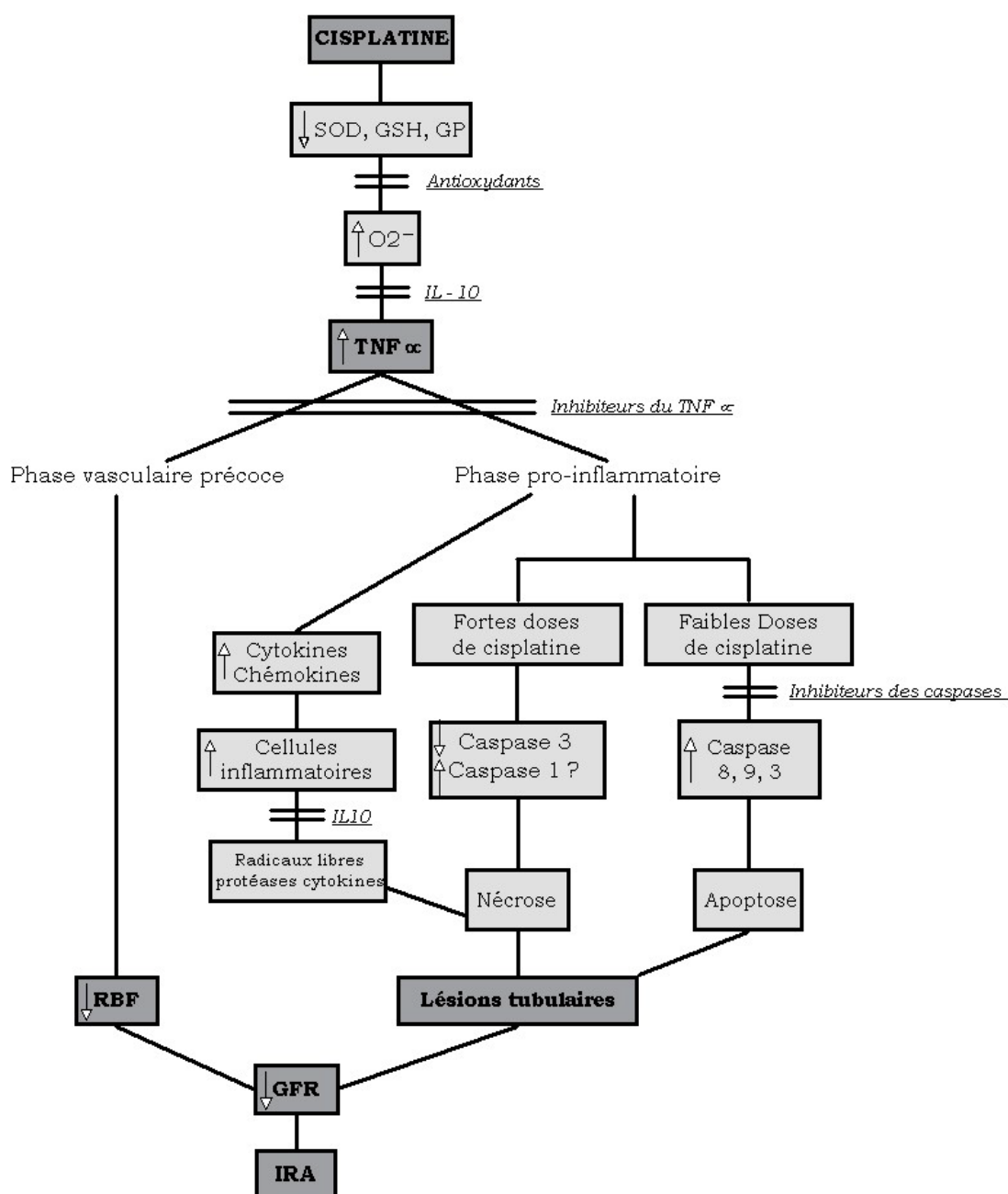


Figure 23 : Rôle central du $TNF\alpha$ dans les processus physiopathologiques conduisant à l'IRA induite par le cisplatine (SOD : superoxyde dismutase, GSH : glutathion réduit, GP : glutathion peroxydase) (D'après 306)

La figure 23 montre une série d'événements par lesquels le TNF α peut contribuer à l'établissement des lésions rénales et de l'insuffisance rénale aiguë induites par le cisplatine.

Le stress oxydatif provoqué par l'accumulation du cisplatine dans les cellules tubulaires proximales mais aussi présent lors d'atteintes rénales ischémiques (349) active le facteur de transcription NF-kB qui à son tour stimule la production du TNF α (86).

D'après les travaux de Ramesh et Reeves (282), le TNF α va alors induire un processus inflammatoire à l'origine des effets toxiques du cisplatine. Le processus comprend une phase vasculaire précoce caractérisée par une vasoconstriction rénale provoquant une réduction du flux sanguin rénal et par suite une chute du DFG via une activation du système sympathique et du système rénine-angiotensine-aldostérone (une dénervation rénale à un effet protecteur).

Plus tard, le TNF α induit une phase pro-inflammatoire en déterminant la production de cytokines et de chemokines par tous les types de cellules rénales. Ceci conduit à l'accumulation de cellules inflammatoires : neutrophiles, monocytes, cellules tueuses (NKC), lymphocytes T. Ces cellules sécrètent des enzymes lysosomales, des radicaux libres et des protéases altérant le tissu rénal environnant. De plus, l'activation des leucocytes amplifie la production de cytokines et le recrutement d'autres leucocytes sur le site lésionnel ce qui amplifie la réponse inflammatoire rénale (306).

Enfin, selon la dose de cisplatine, les cellules tubulaires rénales mourront par apoptose ou nécrose (201,188).

A des doses faibles, les initiateurs proapoptiques (caspases 8 et 9) et l'exécuteur (casp3) sont activés, induisant des phénomènes d'apoptose comme l'indique le rétrécissement cellulaire, la condensation chromatique et la fragmentation nucléaire (169,201,248).

A l'opposé, de plus fortes doses de cisplatine induisent une inactivation de la caspase 3 et par suite une nécrose cellulaire étendue caractérisée par un gonflement cellulaire et une perte d'intégrité de la membrane plasmique (201,188). La caspase 1 serait peut être aussi impliquée (306).

Ces phénomènes de dégénérescences cellulaires induisent des lésions tubulaires. Les débris cellulaires tombent dans la lumière des tubules et créent un obstacle à l'écoulement du fluide intra-tubulaire. L'augmentation de la pression intra-tubulaire participe alors à la diminution du DFG.

Le rôle central que joue le TNF α dans la progression des altérations tubulaires et interstitielles induites par le cisplatine a été mis en évidence par des études menées par Ramesh G. et Reeves B (282). Pour ceci, ils ont comparé, en utilisant différents paramètres, le degré de néphrotoxicité induit par le cisplatine sur des lots de rats témoins et des lots ayant reçu des inhibiteurs de la production du TNF α (GM6001, pentoxifylline) et des souris transgéniques présentant une déficience du gène codant pour le TNF α .

Les résultats sont les suivants :

- L'administration de cisplatine induit une amplification de la quantité de TNF α présent dans le sang, dans les urines (selon un facteur 38) et surtout dans le tissu rénal.
- En mesurant la quantité d'ARNm de cytokines produites par un lot témoin ayant reçu du cisplatine et par un lot ayant reçu du cisplatine et des inhibiteurs du TNF α , ils ont montré que le TNF α active l'expression de nombreux gènes de cytokines jouant un rôle majeur dans l'inflammation excepté un facteur d'adhésion des cellules inflammatoires (ICAM-1)
- En quantifiant le degré de néphrotoxicité par la concentration en urée et en créatinine sérique et en établissant des scores de nécrose, ils ont montré que l'administration de GM6001 réduit de 50% l'urémie et fait passer le score de nécrose de $3,2 \pm 0,3$ à $0,6 \pm 0,1$. De

même, les souris transgéniques présentent des perturbations biologiques et histologiques bien moindre (le score de nécrose passe de $3,4 \pm 0,3$ à $0,9 \pm 0,6$)

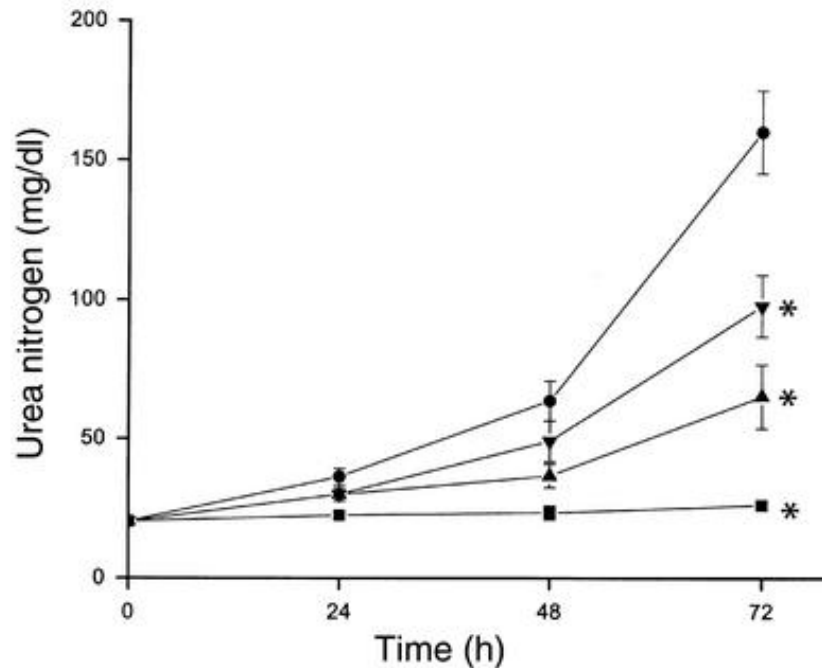


Figure 24 : Effets des inhibiteurs du TNF α sur la néphrotoxicité du cisplatine. (D'après 282)
On a administré à des souris une solution saline (carrés), 20 mg/Kg de cisplatine (cercles), du cisplatine et du GM6001 (triangles), des inhibiteurs de l'activité du TNF α (triangles inversés). L'urémie fut mesurée aux temps indiqués sur le schéma.

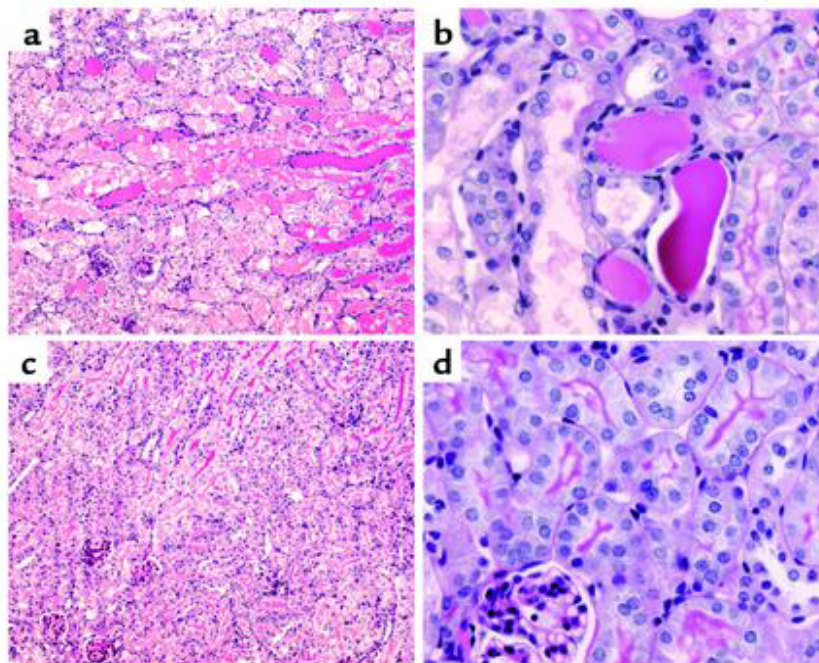


Figure 25 : Effets du cisplatine sur la morphologie du rein de souris de génotype sauvage (WT) et de souris présentant une déficience du gène codant pour le TNF α (KO). (D'après 282)

(a et b) les souris WT montrent une nécrose tubulaire sévère, une dilatation tubulaire et des débris intra-tubulaires. (c et d) les souris KO ont une morphologie rénale bien préservée. Les reins furent prélevés 72 h après l'injection de cisplatine. Coloration PAS, grossissement X100 (a et c) ou X400 (b et d).

- Enfin, alors que le cisplatine induit une concentration de leucocytes dans le cortex rénal de souris témoins, les auteurs n'observent pas ou peu de leucocytes dans le cortex rénal de souris transgéniques présentant une déficience du gène codant pour le TNF α ou chez des souris traités préalablement avec le GM6001

En conclusion, les auteurs ont montré que le cisplatine induisait l'expression d'une variété de cytokines et chemokines inflammatoires au niveau rénal dont le TNF α . Le blocage de l'action du TNF α prévient l'activation des autres cytokines et apporte une protection contre la néphrotoxicité du cisplatine. Ces résultats témoignent donc du rôle important que joue le TNF α dans le développement des lésions rénales induites par le cisplatine et sont d'un intérêt particulier dans le développement de nouveaux moyens thérapeutiques contre la néphrotoxicité du cisplatine, les anti-TNF α étant déjà disponibles en médecine humaine (282).

II.3.2.2.3- Prévention du risque néphrotoxique lié à l'administration du cisplatine

II.3.2.2.3.1-Eviter les facteurs de risque

Les facteurs de risques les plus fréquemment impliqués dans le déclenchement d'une IRA suite à l'administration de cisplatine sont :

**** L'existence d'une affection rénale***

Il sera donc nécessaire avant chaque injection de cisplatine de contrôler l'activité des reins. En général, on se contente de l'urémie et ou de la créatininémie ainsi que d'une mesure de la densité urinaire. La clairance de la créatinine endogène, évaluation directe de la filtration glomérulaire et l'enzymurie témoin d'une atteinte tubulaire sont plus difficiles à réaliser et plus onéreuses. Elles ne sont donc mises en œuvre que si le nombre d'injections pratiquées est élevé comme c'est le cas en chimiothérapie palliative (85).

**** L'heure d'injection du produit***

Il est préférable d'administrer le cisplatine vers les 16 heures plutôt que le matin, le nycthémère ayant un effet significatif sur la pharmacocinétique de ce produit (141,187).

**** L'administration concomitante d'autres molécules néphrotoxiques (Aminoglycosides,...) (247,254)***

II.3.2.2.3.2- Protocole d'hyperhydratation et diurèse forcée

La prévention des effets néphrotoxiques du cisplatine repose essentiellement sur une expansion du volume extracellulaire en utilisant une solution de NaCl 0,9%. La perfusion de NaCl 4 heures avant et 3 heures après l'administration de cisplatine permet de prévenir la plupart des cas de toxicité avec des doses standard de ce médicament (234,85).

Sans perfusion, une dose de 2,5 mg/kg est mortelle chez le chien, entraînant une entérocolite sévère, une insuffisance rénale en 4 à 8 jours, et une sévère myélosuppression survient également chez quelques animaux (100).

Le mécanisme de l'effet protecteur est lié en premier lieu à l'augmentation de la diurèse et de la natriurèse induite par l'hyperhydratation diminuant l'exposition des cellules tubulaires au cisplatine. L'augmentation des apports intracellulaires de chlore au niveau tubulaire proximal, réduisant la concentration de cisplatine hydraté, participe également à l'effet protecteur du NaCl (234).

L'administration de mannitol est intéressante car elle protège le rein en assurant une diurèse osmotique entraînant une dilution, d'où une diminution de la concentration tubulaire de la substance toxique (100).

Protocole d'administration du cisplatine (85)

Perfuser

- NaCl 0,9% à la posologie de 20 ml/kg/h pendant 4 heures
- Mannitol : 10 ml/kg en une demi-heure
- Cisplatine : 70 mg/m² dans 250 ml de NaCl en une demi-heure
- NaCl : 0,9% à la posologie de 20ml/kg/h pendant 3 heures.

Pour éviter les vomissements, administrer du métoclopramide à la dose de 0,1 mg/kg en IV juste avant l'administration de cisplatine. Répéter si nécessaire.

Les pertes en magnésium et en potassium doivent également être prévenues par une supplémentation.

Bien qu'effectif, ce protocole est lourd à mettre en œuvre dans la pratique clinique vétérinaire. Une réduction du volume perfusé permet d'abaisser le temps de séjour de l'animal et le coût du traitement, rendant l'utilisation du cisplatine accessible à un plus grand nombre de cas. Cependant, le non respect de ce protocole va de paire avec l'augmentation du risque de survenue d'une insuffisance rénale.

II.3.2.2.3.3- Voies de recherche : association du cisplatine à des molécules réduisant sa néphrotoxicité.

Les molécules s'opposant à la néphrotoxicité du cisplatine sont celles qui bloquent une des étapes de son mécanisme d'action toxique. L'efficacité de ces molécules a été prouvée par de nombreuses études réalisées in vivo ou in vitro et qui ont d'ailleurs contribué à l'établissement du mode d'action toxique précédemment décrit.

On distingue :

- Les inhibiteurs de l'accumulation du cisplatine dans les cellules tubulaires proximales (probenécide, L-histidinol,...) (16).
- Les antioxydants permettant d'éviter le stress oxydatif (amifostine, inducteurs de l'hème oxygénase, aminoguanidine, mélatonine) (303,310,208,258,297).
- Les inhibiteurs de la production ou de l'activité du TNF α (pentoxifylline) (282)
- Les inhibiteurs des caspases (282)
- Les inhibiteurs de l'activité des cellules inflammatoires
 - L'IL 10 (Interleukine 10) : elle bloque non seulement la transcription du TNF α mais aussi l'activité des neutrophiles et macrophages (306).

- La taurine : elle supprime l'augmentation du nombre de macrophages dans l'interstitium rénal et par suite atténue la fibrose interstitielle (304).
- Anti-ICAM (Intercellular adhesion molecule 1) (282).

II.3.2.2.3.4- Alternative thérapeutique = le carboplatine (234,85,187,100)

Le carboplatine est un analogue du cisplatine dans lequel deux groupements NH₃ ont été remplacés par un groupement cyclique hydrocarboné. Ses indications sont les mêmes que celles du cisplatine.

Aucune néphrotoxicité n'a été observée avec ce produit et la diurèse obligatoire pour l'administration du cisplatine n'est pas nécessaire. Le carboplatine semblerait donc plus indiqué que le cisplatine lors de l'existence d'une pathologie rénale chez le patient à traiter ou pour alléger le protocole thérapeutique.

Cependant, si le carboplatine possède une néphrotoxicité et un pouvoir émétogène moindre, il présente néanmoins une toxicité hématologique (myélosuppression) bien plus importante que celle du cisplatine.

Dans la pratique clinique, le carboplatine est administré au sein d'une perfusion, sur 30 minutes, la dose maximale tolérée étant de 300mg/m² chez le chien. Le nadir pour la myélotoxicité est observé 14 jours après administration.

Une autre substance anticancéreuse utilisée en médecine vétérinaire l'adriamycine (doxorubicine) est susceptible de causer une atteinte des cellules tubulaires essentiellement chez le chat mais également chez le chien ayant un problème rénal préexistant ou recevant d'autres substances néphrotoxiques. Les lésions rénales occasionnées se manifestent par une azotémie, un défaut de concentration urinaire, une protéinurie et sur des coupes histologiques par une cytomégalie des cellules épithéliales des tubules, une fibrose stromale, des tubules dilatés et la présence de cylindres de protéines (74). Seulement, les processus physiopathologiques se rapportant à la néphrotoxicité de l'adriamycine ne sont pas connus et peuvent correspondre à un mécanisme immunoallergique ou impliquer l'action cytotoxique directe du produit (100).

CONCLUSION :

La néphrotoxicité des médicaments à action cytotoxique directe présente des caractéristiques communes à toutes les molécules : elle est dose dépendante et cumulative c'est-à-dire qu'elle nécessite habituellement quelques jours d'administration pour les substances les plus toxiques avant de se manifester. Aussi les protocoles d'utilisation de ces médicaments qui visent principalement à réduire leur accumulation dans le cortex rénal (par diurèse forcée, administration unquotidienne, réduction des doses thérapeutiques) ont permis de réduire de façon importante l'incidence et la sévérité des IRA liées à ces NTIA médicamenteuses.

II.3.3- NEPHROPATHIES GLOMERULAIRES, INTERSTITIELLES OU VASCULAIRES AIGÜES INDUITES PAR UN MECANISME IMMUNO-ALLERGIQUE VIS-A-VIS DE MOLECULES MEDICAMENTEUSES

Des néphropathies induites par un mécanisme immuno-allergique peuvent survenir à la suite de l'administration de certains médicaments.

Cet effet indésirable survient indépendamment de la dose médicamenteuse, mais nécessite habituellement une sensibilisation préalable, ce qui explique sa survenue soit lors d'un second traitement (le premier pouvant avoir eu lieu plusieurs années auparavant), soit après une durée de traitement compatible avec la formation ou l'activation de cellules immunocompétentes nécessaires à l'expression clinique de cette allergie.

L'atteinte immuno-allergique rénale peut concerner les différentes structures des reins :

- les glomérules où elle est alors responsable d'une protéinurie voir d'un syndrome néphrotique
- l'interstitium le plus souvent
- plus rarement les vaisseaux.

II.3.3.1-Les glomérulopathies induites par les médicaments selon un mécanisme immuno-allergique

Les atteintes glomérulaires d'origine médicamenteuse par mécanisme immuno-allergique se traduisent par l'apparition d'une protéinurie voir d'un syndrome néphrotique associé ou non à une diminution de la fonction rénale (116,233).

L'étude histologique rénale met en évidence soit des lésions glomérulaires minimales soit des dépôts sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire évocateurs de glomérulonéphrites extramembraneuses (233).

La connaissance du risque d'allergie liée à la prescription de certains médicaments devrait permettre la mise en œuvre d'une surveillance des paramètres urinaires (protéinurie, sédiments urinaires).

Les médicaments impliqués dans ce type de syndrome sont les AINS, les médicaments contenant un radical sulfhydryle dans leur molécule, les sels métalliques et d'autres substances comme la mitomycine C et l'interféron (222,233).

II.3.3.1.1- Les glomérulopathies induites par des sels métalliques

Les sels métalliques sont des molécules utilisées en thérapeutique humaine : les sels de mercure (pratiquement plus utilisés), les sels de lithium, et les sels d'or.

Les sels d'or prescrits dans le cadre d'une polyarthrite rhumatoïde sont responsables dans 10 à 20% des cas de l'apparition d'une protéinurie, voir d'un syndrome néphrotique (dans 1% des cas). L'étude histologique révèle l'existence fréquente d'une glomérulonéphrite extramembraneuse. Le pronostic est en général bon avec une rémission et une disparition de la protéinurie après arrêt du traitement, dans un délai de 4 à 18 mois. Une prédisposition

génétique a été suggérée, notamment chez les porteurs de l'antigène tissulaire HLA B8 ou DR3.

Un traitement corticoïde n'est pas indiqué dans cette situation (116,233).

II.3.3.1.2- Les glomérulopathies induites par des médicaments contenant un radical sulfhydrile dans leur molécule

Les molécules concernées sont la D-pénicillamine, la tiopronine ainsi que le captopril uniquement à fortes doses.

La D-pénicillamine, médicament utilisé dans le traitement de nombreuses affections humaines (polyarthrite rhumatoïdes, maladie de Wilson, cystinurie, sclérodermie....) peut être responsable de la survenue d'une glomérulonéphrite extramembraneuse révélée par une protéinurie ou un syndrome néphrotique. Des cas plus graves simulant un syndrome de Goodpasture (glomérulonéphrite extracapillaire et hémoptysie) ont également été rapportés.

La tiopronine prescrite dans le traitement au long cours de la polyarthrite rhumatoïde et de la lithiase cystinique peut également être responsable de glomérulopathies extramembraneuses (116,233).

II.3.3.1.3- Autres médicaments responsables de glomérulopathies

*** La mitomycine C**

La mitomycine C, utilisée dans le traitement de cancers du tube digestif, du pancréas, du sein peut être responsable de syndrome hémolytique et urémique associant l'anémie hémolytique à un syndrome de néphropathie glomérulaire avec insuffisance rénale rapidement progressive (233).

*** L'interféron α**

L'interféron α a largement été utilisé chez l'homme dans le traitement de diverses maladies hématologiques (leucémies, myélomes), des métastases de cancers du rein ainsi que dans le traitement des hépatites C. Il peut être responsable de la survenue d'un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales associé ou non à une IRA. Certains cas de microangiopathies thrombotiques ont également été rapportés (116,223).

II.3.3.2- Les néphropathies interstitielles aiguës (NIA) induites par les médicaments selon un mécanisme immunoallergique (274,136,138,324)

Les NIA médicamenteuses sont aujourd'hui responsables de 85% des NIA, les NIA étant une cause d'incidence grandissante d'IRA (5% des cas d'IRA). (346,140)

*** Les médicaments responsables de NIA**

Environ une centaine de médicaments peuvent être tenus pour responsable de ce type d'atteinte avec avant tout certains antibiotiques, les AINS rarement aussi lors d'applications topiques répétées ou étendues, les diurétiques sulfamidés, les anticonvulsivants et d'autres (346).

<u>Médicaments responsables de néphrites interstitielles aiguës immunoallergiques</u>
<u>Médicamenteux Antibiotiques</u> <i>Dérivés de la pénicilline (amoxicilline, ampicilline, méthicilline, pénicilline G), ciprofloxacine, sulfonamides, cotrimoxazole, rifampicine, céphalosporine (plusieurs)</i>
<u>AINS</u> <i>Acide acétylsalicylique, diclofénac (aussi comme gel!), ibuprofène, indométhacine, piroxicam, naproxen, phénylbutazone, zomepirac</i>
<u>Antiépileptiques</u> <i>Phénytoïne, carbamazépine, valproate</i>
<u>Diurétiques</u> <i>Furosémide, chlorthalidone, hydrochlorthiazide, indapamide, triamteren</i>
<u>Analgésiques</u> <i>Aminopyrine, antipyrine, métamizole</i>
<u>Autres</u> <i>Allopurinol, cimétidine, oméprazole, mésalazin, cocaïne, alpha-méthyl dopa, azathioprine, cyclosporine, clofibrate, sels d'or, probénécide</i>

Tableau 22 : Médicaments responsables de NIA immunoallergiques (D'après 346)

*** Manifestations des NIA médicamenteuses**

Le tableau clinique d'une NIA médicamenteuse est assez caractéristique : une insuffisance rénale oligurique ou non (oligurie dans 20% des cas) (116,346) apparaît dans un délai de temps très variable après l'exposition au médicament et souvent dans un contexte de polymédication : 3 à 5 jours seulement lors d'une réexposition, jusqu'à plusieurs semaines après une première exposition. Cette période de latence peut être de un jour seulement dans certaines formes secondaires à la rifampicine ou atteindre 18 mois après le début d'un traitement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (140).

La toxicité des médicaments provient des mécanismes immuno-allergiques qu'ils déclenchent donc en plus de l'IRA, diverses manifestations de réactions d'hypersensibilité sont souvent présentes simultanément : état fébrile, exanthème généralisé, arthralgies, leucocyturie, éosinophilie, éosinophilurie ou augmentation du taux d'IgE, parfois hématurie macroscopique (140,233,116,293,346) En fait ces signes ne sont observés que dans 30% des cas environ et le tableau le plus fréquent est celui d'une augmentation isolée et progressive de la créatinine plasmatique (140).

Occasionnellement des douleurs au niveau des loges rénales peuvent se manifester, dues à la tuméfaction des reins avec tension capillaire (346).

Parfois, même si la néphropathie a un point de départ interstitiel, des signes de dysfonctionnement tubulaire peuvent se manifester (acidose, hyperkaliémie ou syndrome de Fanconi : anomalie de la réabsorption des acides aminés du glucose, des phosphates, du sodium et du potassium) (346).

D'un point de vue histologique, les éléments les plus caractéristiques sont l'oedème interstitiel et surtout un infiltrat interstitiel marqué composé de lymphoplasmocytes et d'éosinophiles prédominant au niveau de la jonction cortico-médullaire et souvent entourant les tubules. La présence de granulomes à cellules épithélioïdes est très évocatrice d'un processus immunoallergique. Souvent, on observe la présence d'éosinophiles regroupés en foyers voire en micro-abcès ou une tubulite avec invasion lymphocytaire des tubules en deçà de la membrane basale tubulaire (coloration PAS). Les lésions tubulaires épithéliales sont variables mais une nécrose tubulaire extensive est rare. Des dépôts linéaires d'IgG ou d'IgM sur le long de la membrane basale tubulaire sont observés plus rarement (un aspect similaire peut être observé au cours de la néphropathie lupique mais dans un contexte clinique très différent) (140).

Le diagnostic de certitude des NIA repose essentiellement sur ses aspects histologiques observés sur la biopsie rénale et la connaissance des antécédents médicamenteux du patient (140,346).

<u>Anamnèse :</u>
- <i>Exposition à certains médicaments (polymédication notamment)</i>
<u>Examen :</u>
- <i>Signes de réaction allergique systémique :</i> ▫ Fièvre ▫ Exanthème généralisé
- <i>Douleurs lombaires</i>
<u>Examens complémentaires :</u>
- <u>Echographie :</u> ▫ Reins de taille normale ou légèrement augmentée ▫ Augmentation de l'échogénicité corticale comparable ou supérieure à celle du foie
- <u>Sédiment urinaire anormal</u> : leucocyturie, éosinophilurie ou cylindres éosinophiliques, pas ou peu d'hématurie
- <u>Eosinophilie sanguine</u>
- <u>Indices urinaires compatibles avec une IRA organique</u>
- <u>Captation de gallium à la scintigraphie</u>
- <u>Biopsie rénale</u> : certitude

Tableau 23 : Arguments diagnostiques en faveur d'une NIA médicamenteuse devant une IRA (D'après 138,346)

*** Evolution et traitement des NIA d'origine médicamenteuse**

L'évolution de la NIA d'origine médicamenteuse est le plus souvent favorable après arrêt du traitement même si la récupération de la fonction rénale peut prendre plusieurs semaines (6 à 8 semaines). Mais selon le type de médicament et sa durée d'utilisation, des formes de transition vers un stade chronique caractérisé par des lésions de fibrose interstitielle surviennent plus ou moins fréquemment (140,346,116).

Ainsi lors de suspicion de NIA médicamenteuse, tout médicament potentiellement en cause doit être interrompu et toute infection sous-jacente traitée en plus du traitement symptomatique de l'IRA. Chez le patient sous polythérapie, il peut être nécessaire de substituer tous les médicaments en cours et en tous cas les plus potentiellement responsables, sur la base de la chronologie ou de la fréquence d'association. Après l'arrêt des médicaments potentiellement en cause, aucun traitement n'est nécessaire chez les patients qui ont une élévation modérée de la créatinine plasmatique et qui récupèrent dans les 3 à 5 jours. En cas d'insuffisance rénale plus sévère ou persistante, la biopsie est un élément indispensable pour confirmer le diagnostic et établir les chances de récupération avant l'institution de tout traitement immunosuppresseur. Un traitement empirique par prednisone ou prednisolone orale (1mg/kg/j) peut être tenté bien qu'il n'existe aucune étude contrôlée validant l'efficacité de ce traitement. La durée totale du traitement est généralement de 2 à 3 mois, avec une diminution progressive de la dose en fonction de la baisse de la créatinine plasmatique. D'une façon générale, le traitement immunosuppresseur n'est pas susceptible d'être efficace et ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale avancée se manifestant sur la biopsie par une fibrose interstitielle marquée, une atrophie tubulaire et peu de signes d'inflammation aiguë (140).

*** Cas particulier de la NIA induites par les AINS**

La NIA induite par les AINS est associée à un syndrome néphrotique. Les analyses histologiques montrent : une infiltration lymphocytaire avec parfois des éosinophiles dans le tissu interstitiel et une dégénérescence vacuolaire diffuse des cellules des tubes contournés proximaux et distaux. Les glomérules apparaissent normaux en microscopie optique mais la microscopie électronique révèle une fusion des prolongements cytoplasmiques des podocytes qui pourrait expliquer l'apparition tardive plusieurs mois après l'arrêt du traitement d'un syndrome néphrotique. Les manifestations cliniques d'IRA associées à un syndrome néphrotique s'accompagnent rarement de manifestations d'hypersensibilité. L'insuffisance rénale est grave et les séquelles ne sont pas rares (271,199,329).

La physiopathologie de cet effet indésirable reste obscure : il ne s'agirait pas d'un mécanisme immunologique, mais l'inhibition de la cyclo-oxygénase orienterait le métabolisme de l'acide arachidonique vers la voie de la lipooxygénase suscitant une réaction d'hypersensibilité retardée avec infiltration lymphocytaire T dans l'interstitium rénal et une augmentation de la perméabilité de la paroi vasculaire glomérulaire (64,199).

Cet effet indésirable a été rapporté en médecine humaine avec le fénoprophène dans plus de la moitié des cas, plus rarement avec le naproxène, le sulindac, la tolmetine et l'indométacine (199).

II.3.3.3- Les néphropathies vasculaires d'origine médicamenteuse

Les néphropathies vasculaires sont plus rares mais certainement méconnues, décrites uniquement chez l'homme. Elles s'accompagnent parfois de signes extra-rénaux d'hypersensibilité, ce qui suggère l'implication d'un mécanisme immunoallergique. Elles sont souvent associées à des néphropathies interstitielles aiguës.

Elles ont été observées à la suite de traitement par des pénicillines, des quinolones, des sulfamides, des anticancéreux ou des immunosuppresseurs.

L'IRA est causée par des angéites bouchant les petits vaisseaux rénaux. Les études histologiques mettent en évidence des nécroses fibrinoïdes de l'intima et de la média des petites artères et des artères de moyen calibre avec fréquemment des infiltrats péri-artériels. Les lumières vasculaires sont souvent en partie obstruées par des dépôts de fibrine.

L'atteinte rénale est caractérisée par une protéinurie, une hématurie microscopique, une hypertension artérielle et une élévation plus ou moins importante de la créatinémie.

Les signes extra-rénaux regroupent des manifestations cutanées, des douleurs abdominales, des atteintes articulaires, pulmonaires, pancréatiques ou hépatiques.

On peut signaler l'existence de syndromes hémolytiques et urémiques secondaires à un traitement médicamenteux par : la mitomycine C, le cisplatine, la daunorubicine, des immunosuppresseurs tels que la cyclosporine, des contraceptifs oraux, la quinine, la pénicilline (116).

CONCLUSION SUR LES NEPHROPATHIES ORGANIQUES D'ORIGINE MEDICAMENTEUSES

Les néphropathies organiques d'origine médicamenteuse sont généralement peu sévères et rapidement réversibles à l'arrêt du traitement si elles ne concernent pas des individus à risque et que les protocoles d'utilisation des médicaments sont respectés. Néanmoins, des lésions du parenchyme rénal peuvent persister et leur effet à long terme sur l'incidence et la progression des IRC n'est pas connu et difficilement évaluable. En effet, comme nous l'avons vu dans l'étude de la pathogénie de l'IRC, une atteinte rénale ne se manifestant pas cliniquement peut tout de même constituer le phénomène initiateur ou accélérateur de la progression irréversible de lésions parenchymateuses rénales selon la théorie de l'auto-entretien.

CONCLUSION DE LA DEUXIEME PARTIE

Outre les IRC progressant suite à des séquelles d'atteinte rénales aiguës, il existe des IRC associées à l'effet délétère sur le rein de la consommation régulière sur une longue période de molécules médicamenteuses. Ce type de néphropathie est surtout décrit chez l'homme où les prescriptions au long cours sont plus fréquentes. On décrit principalement la néphropathie « des analgésiques », maladie lentement progressive résultant de l'absorption quotidienne pendant de nombreuses années d'association contenant au moins deux analgésiques anti-pyrétiques (dont notamment la phénacétine, actuellement retirée du marché en France, le paracétamol, métabolite de la phénacétine associé à l'aspirine). L'atteinte rénale est caractérisée par une nécrose papillaire et une néphropathie tubulo-interstitielle chronique avec une progression insidieuse vers l'insuffisance rénale. Parfois cette atteinte s'associe à des cancers de l'uroépithélium. L'atteinte rénale n'est qu'un composant du syndrome des analgésiques qui est un syndrome polysystémique (céphalée, anémie, douleur gastrique) (122).

Le débat porte actuellement sur les effets sur le rein d'une consommation régulière d'AINS. La survenue d'une ischémie médullaire et d'une nécrose papillaire, conséquence de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines médullaires lors de l'utilisation au long cours d'AINS a été rapportée et il est démontré expérimentalement que les AINS peuvent induire une nécrose papillaire chez l'animal. Cependant les données épidémiologiques concernant l'incidence de ces complications sont controversées (162,210).

Les autres intoxications iatrogènes chroniques rapportées concernent les laxatifs et la cyclosporine. Les laxatifs induisent une déplétion potassique chronique (du fait des fuites digestives en K+) à l'origine d'une activation du complément au niveau rénal et de la survenue de lésions tubulo-interstitielles. La cyclosporine, souvent utilisée au long cours dans la prévention du rejet d'allogreffe, provoque des lésions ischémiques avec fibrose interstitielle et glomérulosclérose du fait d'une vasoconstriction intense et prolongée induite par de trop fortes doses. Des protocoles utilisant le produit à des doses plus modérées ont permis de réduire l'incidence de ces néphropathies (233).

L'étude des différentes néphropathies induites par les médicaments révèle que dans ce contexte, une IRA se déclare souvent chez des individus à risque ou du fait du non respect des protocoles d'utilisation des produits limitant leur néphrotoxicité.

Aussi, la réduction de l'incidence des IRA médicamenteuses chez les carnivores domestiques (primordiale lorsque l'on sait que les IRA iatrogènes représentent 20% des IRA chez l'homme et que l'IRA est une cause importante de mortalité chez le chien et le chat) implique :

- la prise en compte des individus à risque, ce qui permet au clinicien d'opter pour un traitement alternatif non néphrotoxique ou bien de mettre en oeuvre des traitements préventifs minimisant le risque néphrotoxique et d'instaurer un suivi rigoureux de la fonction rénale du patient
- la connaissance des manifestations cliniques et biologiques des différentes néphropathies médicamenteuses, ce qui rend possible un diagnostic rapide et une correction des troubles ou l'arrêt du traitement
- la connaissance et l'application des stratégies préventives de la néphrotoxicité des médicaments.

Les caractéristiques des principales néphropathies médicamenteuses chez les carnivores domestiques sont résumées dans le tableau 24.

Tableau 24 : Résumé des caractéristiques des principales néphropathies d'origine médicamenteuse chez les carnivores domestiques

Néphropathies	Médicaments	Manifestations cliniques	Facteurs de risque	Méthodes de prévention
Néphropathies fonctionnelles				
IRA pré-rénale	<u>AINS</u> IECA	- Oligo-anurie - Augmentation créatinémie, urémie - Désordres hydro-électrolytiques ▪ Hyponatrémie ▪ Hyperkaliémie - Œdème - Hypertension - Augmentation du risque d'ICC	IRA uniquement dans ces situations - Hypoperfusion rénale (Hypovolémie réelle ou efficace, obstruction artère rénale) - IRC - Age avancé	- Dans la mesure du possible, éviter des traitements sur individus à risques. - Adapter les posologies à la fonction rénale du patient et éviter les traitements de longue durée - Suivi de la fonction rénale des sujets à risque
IRA Obstructives	- Vitamines D - Pansement digestif carbonaté - Diurétiques thiazidiques - Sulfamides	- Oligo-anurie	- Antécédents lithiasiques - Stase urinaire - pH urinaire trop acide ou trop alcalin - Infection urinaire - Diurèse insuffisante - Anomalies métabolique lithogènes - Posologies élevées - Traitements au long cours sans surveillance	- Induction d'une hyperdiurèse - Acidifier ou alcaliniser les urines pour favoriser la solubilisation du produit
Néphropathies organiques				
NTIA ischémique (effet vasoconstricteur rénal du médicament)	- <u>PCIH</u> - (AINS, IECA)	- Créatinémie accompagnée ou non d'une oligurie dans les 24 à 48 heures suivant l'administration.	- IRC + diabète - IRC - Age - Hypovolémie réelle ou efficace - Perturbations hémodynamiques - Coadministration médicament néphrotoxique	- Limiter le volume de PCIH injecté et la répartition des examens - Choix d'un LOCM chez les individus à risque - Expansion volémique (NaCl 0.9%) - +/- N-Acétélcystéine

CONCLUSION

Le rein est un organe complexe impliqué dans de nombreux processus biologiques qui sont assurés par ses propriétés métaboliques, sa capacité à synthétiser des hormones et par sa considérable aptitude de filtration, de sécrétion, et d'excrétion. L'ensemble de ces propriétés biologiques lui confèrent un rôle déterminant dans le maintien de l'homéostasie du milieu extracellulaire et le rendent particulièrement sensible à l'action de nombreux médicaments. L'incidence des insuffisances rénales induites par l'absorption de médicaments a longtemps été sous-estimée. Actuellement, il est reconnu que tout type d'insuffisance rénale aiguë ou chronique doit faire suspecter une origine médicamenteuse. Cependant, la contribution des médicaments dans l'incidence globale des néphropathies aiguës et chroniques reste encore mal définie. Une enquête épidémiologique menée en milieu hospitalier pendant un an par la société de néphrologie a révélé que 20% des IRA admises à l'hôpital sont d'origine médicamenteuse, les IRA représentant 1 % des admissions et que 20 à 40 % des IRA acquises en milieu hospitalier sont liées à la toxicité rénale des médicaments. Aucune donnée équivalente n'est actuellement disponible en médecine vétérinaire même si le nombre de médicaments susceptible d'entraîner une insuffisance rénale ne cesse de s'accroître, car la démarche de détermination de l'étiologie médicamenteuse est rarement effectuée. Ce travail recense l'essentiel des données bibliographiques disponibles traitant des mécanismes impliqués dans l'installation des néphropathies médicamenteuses. En effet, le rein présente des caractéristiques anatomiques et physiologiques qui le rendent particulièrement vulnérable à l'action toxique des xénobiotiques. Ainsi, les médicaments pourront affecter les différentes fonctions rénales et les différents éléments constitutifs du parenchyme suivant des processus physiopathologiques complexes et variés faisant intervenir les propriétés physico-chimiques, une action pharmacologique directe de la molécule ou un mécanisme immuno-allergique. La compréhension des mécanismes impliqués et des risques qui sont associés à l'ingestion de ces composés doit permettre au vétérinaire d'anticiper l'apparition de l'insuffisance rénale et son action doit oeuvrer pour limiter l'instauration de lésions définitives tant les possibilités thérapeutiques pour traiter les carnivores domestiques sont limitées à un traitement souvent symptomatique et palliatif alors que les méthodes d'investigation de la fonction rénale essaient de se développer.

BIBLIOGRAPHIE

1. **ABAN M, HETTICH D, HUGUET N:** Nephrotoxicity mechanism of cis-platinum (II) diamine dichloride in mice - *Toxicol Lett.*; 1994 Apr; 71(2):161-8.
2. **ABATE MA, NEELY JL, LAYNE RD, D'ALLESANDRI R:** Interaction of indomethacin and sulindac with labetalol – *Br J Clin Pharmacol*; 1991; 31:363-6.
3. **ABIZAID AS, CLARK CE, MINTZ GS, ET AL. :** Effects of dopamine and aminophylline on contrast induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency.- *Am J Cardiol.*; 1999;83:260–263, A5.
4. **AGARWAL, A., BALLA, J., ALAM, J., CROATT, A.J., & NATH, K.A. :** Induction of heme oxygenase in toxic renal injury: a protective role in cisplatin nephrotoxicity in the rat -*Kidney Int.*; 1995; 48, 1298–1307.
5. **AGMON Y, PELEG H, GREENFELD Z, ET AL:** Nitricoxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat - *J Clin Invest*; 1994; 94:1069–1075.
6. **ALI M. Z., GOETZ M. B. :** A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides.- *Clin. Infect. Dis.*; 1997; 24:796-809.
7. **ALTMAN RD, PEREZ GO, SFAKIANAKIS GN:** Interaction of cyclosporin A and non steroidal anti-inflammatory drugs on renal function in patient with rheumatoid arthritis – *Am J Med*; 1992; 93:396-402 .
8. **ANDERSEN K-J, CHRISTENSEN EI, VIK H:** Effects of iodinated x-ray contrast media on renal epithelial cells in culture - *Invest Radiol*; 1994; 29:955-962
9. **ANDREOLI T.E.:** On the anatomy of amphotericin B-cholesterol pores in lipid bilayer membranes-*Kidney Int* ;1973; 4:337–45.
10. **ANNAPOORNA K, SHARMA S:** Managing the highrisk patient: experience with fenoldopam, a selective dopamine receptor agonist, in prevention of radiocontrast nephropathy during percutaneous coronary intervention - *Rev Cardiovasc Med*; 2001; 2(suppl 1):S19–S25.
11. **APPELKVIST, E. L., M. SODERSTROM, L. NASSBERGER, C. DAMBERG, G. DALLNER, AND J. W. DEPIERRE:** Characterization of the lipid and protein contents of myelin bodies isolated from the renal cortex of gentamicin-treated rats.- *Biochem. Biophys. Res. Commun.*; 1991; 181:894-901.
12. **AREND LJ, BAKRIS GL, BURNETT JC JR, MEGERIAN C, SPIELMAN WS.:** Role for intrarenal adenosine in the renal hemodynamic response to contrast media - *J Lab Clin Med*; 1987 Oct; 110(4):406-11
13. **ASPELIN P, AUBRY P, FRANSSON SG, STRASSER R, WILLENBROCK R, BERG KJ:** for the Nephrotoxicity in High-Risk Patients Study of Iso-Osmolar and Low-Osmolar Non-Ionic Contrast Media Study Investigators - Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography - *N Engl J Med*; 2003; 348: 491-9.
14. **ASSAEL, B. M., C. CHIABRANDO, L. GAGLIARDI, A. NOSEDA, F. BAMONTE, AND M. SALMONA:** Prostaglandins and aminoglycoside nephrotoxicity- *Toxicol. Appl. Pharmacol.*; 1985 ; 78:386-394.
15. **AYNEDJIAN, H. S., D. NGUYEN, H. Y. LEE, L. B. SABLAY, AND N. BANK:** Effects of dietary electrolyte supplementation on gentamicin nephrotoxicity- *Am. J. Med. Sci.*; 1988; 295:444-452.
16. **BADARY OA, NAGI MN, AL-SAWAF HA, AL-HARBI M, AL-BEKAIRI AM:** Effect of L-histidinol on cisplatin nephrotoxicity in the rat- *Nephron.*; 1997; 77(4):435-9.
17. **BAILEY, T. C., J. R. LITTLE, B. LITTENBERG, R. M. REICHLEY, AND W. C. DUNAGAN:** A meta-analysis of extended-interval dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides.- *Clin. Infect. Dis.*; 1997; 24:786-795.
18. **BAKER C, WRAGG A, KUMAR S, ET AL:** A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: The RAPPID study - *J Am Coll Cardiol*; 2003; 41:2114–2118.
19. **BAKRIS G, LASS N, GLOCK D:** Renal hemodynamics in radiocontrast medium–induced renal dysfunction: a role for dopamine-1 receptors - *Kidney Int*; 1999; 56:206–210.
20. **BARRETT BJ, CARLISLE EJ.:** Meta-analysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media.- *Radiology*; 1993; 188: 171-8.
21. **BARRETT BJ, PARFREY PS, VAVASOUR HM, ET AL.:** Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: high versus low osmolar media.- *Kidney Int.*; 1992;41:1274–1279.
22. **BARRETT BJ.:** Contrast nephrotoxicity.- *J Am Soc Nephrol*;1994; 5: 125-37.
23. **BATTENFIELD R, KHATER AER, DROMMER W, ET AL:** Ioxaglate-induced light and electron microscopic alterations in the renal proximal tubular epithelium of rats - *Invest Radiol*; 1991;26:35-39
24. **BEAUCHAMP, D., C. GUIMONT, L. GRENIER, M. LEBRUN, D. TARDIF, P. GOURDE, M. G. BERGERON, L.THILBAULT, AND G. LABRECQUE:** Time-restricted feeding schedules modify temporal variation of gentamicin experimental nephrotoxicity- *Antimicrob. Agents Chemother*; 1997; 41:1468-1474.
25. **BEGG, E. J., AND M. L. BARCLAY:** Aminoglycosides — 50 years on- *Br. J. Clin. Pharmacol.*; 1995; 39:597-60.

26. **BENET L., KROETZ DL., SHEINER LB.** : Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments - Pharmacocinétique: absorption, distribution et élimination des médicaments ;1996 ; 9^e Ed.française,p.3-28.
27. **BEN-ISMAIL, T. H., B. H. ALI, AND A. A. BASHIR:** Influence of iron, deferoxamine and ascorbic acid on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Gen. Pharmacol.*; 1994; 25:1249-1252.
28. **BENNETT WM, HENRICH WL, STOFF JS:** The renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: summary and recommendations – *Am J Kidney Dis*; 1996; 28(Suppl1):556-62.
29. **BENNETT WM:** Mechanisms of acute and chronic nephrotoxicity from immunosuppressive drugs- *Renal Failure*; 1996; 18:453–460.
30. **BERG KJ.:** Nephrotoxicity related to contrast media.- *Scand J Urol Nephrol*;2000; 34: 317-22.
31. **BERGER JP.:** Toxicité et effets indésirables des AINS et des antalgiques mineurs chez les carnivores domestiques : exploitation des données du CNITV- Thèse vet. Lyon; 1990.
32. **BERNARDO J, SABRA R, BRANCH RA:** Amphotericin B: Renal Injury From Drugs and Chemicals- *Clinical Nephrotoxins*. Edited by De Broe ME, Porter GA, Bennett WM, Verpooten GA. Dordrecht:Kluwer Academic; 1998;135–151.
33. **BERNS AS:** Nephrotoxicity of contrast media - *Kidney Int*; 1989; 36:730–740
34. **BLACK SC, BRIDEAU C, CIRINO M, BELLEY M, BOSQUET J, CHAN CC, RODGER IW.:** Differential effect of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor versus indomethacin on renal blood flow in conscious volume-depleted dogs - *J Cardiovasc Pharmacol* ; 1998 Nov; 32(5): 686-94.
35. **BOCCALANDRO F, AMHAD M, SMALLING RW, SDRINGOLA S:** Oral acetylcysteine does not protect renal function from moderate to high doses of intravenous radiographic contrast - *Catheter Cardiovasc Interv*; 2003; 58: 336-41.
36. **BOMPART G:** Cisplatin-induced changes in cytochrome P-450, lipid peroxidation and drug-metabolizing enzyme activities in rat kidney cortex - *Toxicol Lett.*; 1989 Aug; 48(2):193-9.
37. **BONNET JM., CADORE JL.:** Physiopathologie de l'insuffisance rénale - *Point vétérinaire* ; 1995 ; 28(166), 1099-1109.
38. **BOOTHE DM.:** Acute drug-induced nephropathies- *Am.Coll. of Veterinary emergency and critical care (Eds) Proceedings of the 5th. International Veterinary emergency and critical care symposium, San Antonio, Texas; sept.1996; p.325-329.*
39. **BOUDAROUA P.:** Les néphropathies tubulaires du chien- *CNVSPA, congrès annuel, Paris,Nov.95* ; 1995 ;p39-47.
40. **BRADY HR., BRENNER BR, LIEBERTHAL W.:** Acute renal failure- *The kidney*,WB Saunders Company; 1996;chap.28,p.1210.
41. **BRATER DC, ANDERSON S, BAIRD B, CAMPBELL WB.:** Effects of ibuprofen, naproxen, and sulindac on prostaglandins in men- *Kidney Int* ; 1985; 27:66–73.
42. **BRATER DC.:** Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function: focus on cyclooxygenase-2-selective inhibition - *Am J Med* ;1999; 107(suppl 6A):65S–71S.
43. **BRAUN J.P.,BRET L., RICO A.G., MEDAILLE C., PAGES J.P., PECHEREAU D.:** Les enzymes urinaires : marqueurs de lésion tubulaire rénale chez le chien. *Une revue- Revue Med.Vet.* ; 1995 ;146,7, 461-466.
44. **BRAUN JP., COTARD JP., DELVERDIER M., GUELLI JF., LEFEBVRE H., MEDAILLE C., PAGES JP.PECHEREAU D.:** Les indispensables de l'animal de compagnie, exploration biologique du rein - *Pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie (PMCAC)* ;1996 ; Numéro spécial suppl. n°4.
45. **BREZIS M, DINOUR D, GREENFELD Z, ROSEN S.:** Susceptibility of Henle's loop to hypoxic and toxic insults.- *Adv Nephrol Necker Hosp* ;1991; 20: 41-56.
46. **BREZIS M, EPSTEIN FH.:** A closer look at radiocontrast-induced nephropathy.- *N Engl J Med* ;1989; 320: 179-81.
47. **BREZIS M, HEYMAN SN, EPSTEIN FH.:** Determinants of intrarenal oxygenation. II. Hemodynamic effects.- *Am J Physiol*; 1994; 267 (Part 2): F1063-F1068.
48. **BREZIS M.,ROSEN S:** Hypoxia of the renal medulla-its implications for disease – *The new england journal of medecine*; March 9, 1995; Vol 333, N°10, 647-654
49. **BRIGUORI C, MANGANELLI F, SCARPATO P ET AL.:** Acetylcysteine contrast agent-associated nephropathy.- *J Am Coll Cardiol.*; 2002;40:298–303.
50. **BROWN S.A., ENGELHARDT J.A.:** Drug-related nephropathies. Part I. Mechanism, diagnosis and management-*Compendium small animal*; 1987; 9(2);148-156.
51. **BROWN S.A., ENGELHARDT J.A.:** Drug-related nephropathies. Part II. Commonly used drug- *Compendium small animal*; 1987; 9(3), 281-288.
52. **BROWN SA, FINCO DR, CROWELL WA & COLL.:** Single-nephron adaptations to partial renal ablation in the dog - *Am.J.physiol.*;1990; 258.
53. **BROWN SA.:** Evaluation of chronic renal disease : a staged approach -*Comp.Cont.Educ.Pract.*; 1999; 21:752-763.
54. **BUCK M L. , PHARM.D:** Ibuprofen-associated Renal Toxicity in Children - *A Monthly Review for Health Care Professionals of the Children's Medical Center*; Volume 6 Number 4, April 2000
55. **CALDICOTT WJH, HOLLENBERG NK, ABRAMS HL:** Characteristics of response of renal vascular bed to contrast media. Evidence of vasoconstriction induced by renin-angiotensin system - *Invest Radiol.*; 1970; 5:539-547.
56. **CANTLEY LG, SPOKES K, CLARK B, CARLIER, M. B., G. LAURENT, P. J. CLAES, H. J. VANDERHAEGHE, AND P. M. TULKENS:** Inhibition of lysosomal phospholipases by aminoglycoside antibiotics: in vitro comparative studies- *Antimicrob. Agents Chemother.*; 1983; 23:440-449.

57. **CARON F., HUMBERT G.** : Aminoglycosides-Médicaments anti-infectieux (Med. Sciences, Ed. Flammarion) ; 1994 ; p.103-122.
58. **CARRARO M, MANCINI W, ARTERO M, ET AL** : Dose effect of nitrendipine on urinary enzymes and microproteins following non-ionic radiocontrast administration - Nephrol Dial Transplant; 1996;11:444-448
59. **CATELLA-LAWSON F, MCADAM B, MORRISON BW, ET AL.** : Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance, hemodynamics, and vasoactive eicosanoids- J Pharmacol Exp Ther ;1999; 289:735-741.
60. **CHATZIANTONIU C. AND W. J. ARENDSHORST** : Prostaglandin interactions with angiotensin, norepinephrine, and thromboxane in rat renal vasculature - Am J Physiol Renal Physiol ; 1992 ; 262: F68-F76
61. **CHIU, P. J. S., G. H. MILLER, J. F. LONG, AND J. A. WAITZ** : Renal uptake and nephrotoxicity of gentamicin during urinary alkalization in rats- Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.; 1979; 6:317-326.
62. **CHUNG, L., G. KALOYANIDES, R. MCDANIEL, A. MCLAUGHIN, AND S. MCLAUGHIN.** : Interaction of gentamicin and spermine with bilayer membranes containing negatively-charged phospholipids- Biochemistry ; 1985; 24:442-452.
63. **CIGARROA RG, LANGE RA, WILLIAMS RH, HILLIS LD** : Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease - Am J Med ;1989; 86: 649-52.
64. **CLARKSON, MR, MCGINTY, A, GODSON, C, ET COLL.** : Leukotrienes and lipoxins: Lipoxygenase-derived modulators of leukocyte recruitment and vascular tone in glomerulonephritis- Nephrol Dial Transplant; 1998; 13:3043
65. **COLLETTI A.E., VOGL H.W., RAHE T., ZAMBRASKI E.J.** : Effects of acetaminophen and ibuprofen on renal function in anesthetized normal and sodium-depleted dogs - Journal of applied Physiology; February 1999; Vol. 86, Issue 2, 592-597.
66. **CORPS ENSEIGNANT ENVA** : Néphrologie et urologie des carnivores domestiques -Recueil de médecine vétérinaire ;1979 ; Tome 155, N°4, Numéro spécial.
67. **COSTANTINI M.** : Médicaments lithogènes – Le Concours Médical ; Déc.1998 ;120-42
68. **COTARD J.P.** : Physiopathologie : de nouvelles conceptions...-Action vet. (Ed. spéciale IRC) ; 2002 ; p.4-6.
69. **COTARD JP** : insuffisance rénale chronique chez le chien et chez le chat/ Urologie et néphrologie des carnivores domestiques ; 2001 ; p.70-74.
70. **COTARD JP.** : Néphrologie et urologie du chien et du chat – PMCACCNVSPA ; 1995 ; 0700, 0800, 0900.
71. **COTARD JP.** : Rappels de physiologie rénale- Rec. Med. Vet. ; 1979 ; 155 (4), 299-308.
72. **COTARD JP.** : Sémiologie biologique urinaire - Encyclopédie vétérinaire ;1992.
73. **COTARD JP.** : Vade-mecum d'uro-néphrologie vétérinaire ; 2002 ; p12-37.
74. **COTTERS.M., KANKI P.J., SIMON M.** : Renal disease in five tumor-bearing cats treated with adriamycin- J.Am.Anim.Hospit.Assoc.; 1985;21, 405-409.
75. **CRESPEAU F.** : Histologie du rein des carnivores domestiques- Rec.Med.vet. ; 1979 ; 155(4), 289-293.
76. **CRISTAL** (Centre de Recherche et d'Informations scientifiques et techniques appliquées aux lithiases : Médicaments lithogènes- s. internet :www.centre-evian.com ;2000.
77. **CROWELL WA, BROWN CA, BARSANTI JA & FINCO DR.** : Pathophysiology and management of progressive renal disease - Vet I; 1997; 154:93-109.
78. **DANIELS B, GERTZ B, MORRISON B, STEIDENBERG B** : Renal safety profile of rofecoxib, a specific inhibitor of COX2, in controlled clinical trials – Arthritis Rheum; 1999; 42 (Suppl9):S143.
79. **DAVIS C.A., NICK HS, AGARWAL A.** : Manganese superoxide dismutase attenuates cisplatin - induced renal injury: importance of superoxide - J. Am. Soc. Nephrol. ; 2001; 12, 2683-2690.
80. **DE BROE ME, PAULUS GJ, VERPOOTEN GA, ET AL.** : Early effects of gentamicin, tobramycin, and amikacin on the human kidney- Kidney Int;1984; 25:643-652.
81. **DE BROE ME, ELSEVIERS MM** : Analgesic nephropathy.- N Engl J Med; 1998 ; 338:446-452.33.
82. **DE BROE ME.** : Renal injury due to environmental toxins, drugs and contrast agents- Acute renal failure; 1998; 11.8.
83. **DE JONG PE, WOODS LL** : Renal injury from angiotensin I converting enzyme inhibitors- Clinical nephrotoxins—renal injury from drugs and chemicals. Edited by De Broe ME, Porter GA, Bennett WM, Verpooten GA. Dordrecht: Kluwer Academic; 1998;239-250.
84. **DELISLE F.** : Chimiothérapie anticancéreuse- Rec. Med. Vet. ; 1990 ;166-11, 1009-1019.
85. **DELISLE F., DEVAUCHELLE P., DOLIGER S.** : Le cisplatine- Point Vet. ; Avril 1996 ; Vol. 28 (175) 69-71.
86. **DENG, J. ET AL.** : Interleukin-10 inhibits ischemic and cisplatin-induced acute renal injury - Kidney Int.; 2001; 60, 2118-2128.
87. **Département de médecine, division d'histologie, univ. De fribourg** : Histologie - s.internet : www.unifr.ch.
88. **DERAY G, BAGNIS C, JACQUIAUD C, ET AL** : Renal effects of low and iso-osmolar contrast media on renal hemodynamics in a normal and ischemic dog kidney - Invest Radiol; 1999; 34:1-4
89. **DERAY G, JACOBS C.** : Radiocontrast nephrotoxicity: a review- Invest Radiol.; 1995; 30:221-225.
90. **DERAY G, MOUQUET C, OURHAMA S, ET AL.** : Effects on renal haemodynamics and tubular function of the contrast medium ioxaglate in renal transplant patients.- Clin Radiol ;1995; 50: 476-8.
91. **DESCHAMPS JY.** : Le syndrome néphrotique chez le chien et chez le chat/ Urologie et néphrologie des carnivores domestiques - Point vet. ; 2001 ; p.80-86.

92. **DI FRANCESCO L, WILLIAMS MV.** : Prevention of contrast induced nephropathy- Emory univ. school of medicine; 2000; chap2, p.349-357.
93. **DIAZ-SANDOVAL L, KOSOWSKY B, LOSORDO D:** Acetylcysteine to prevent angiography related renal tissue injury - *Am J Cardiol*; 2002; 89:356-358
94. **Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires-** Editions du point vétérinaire ;2001.
95. **DOBYAN DC, J LEVI, C JACOBS, J KOSEK AND MW WEINER:** Mechanism of cis-platinum nephrotoxicity: II. Morphologic observations - *American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics*; 1980; Volume 213, Issue 3, pp. 551-556
96. **DOMINGUEZ, J. H., C. C. HALE, AND M. QULALI:** Studies of renal injury. Gentamicin toxicity and expression of basolateral transporters- *Am. J. Physiol.*; 1996; 270:F245-F253.
97. **DONNAHO, K. ET AL. :** Early kidney TNF- α expression mediates neutrophil infiltration and injury after renal ischemia-reperfusion - *Am. J. Physiol.*; 1999; 277, R922-R929.
98. **DRAYER DE. :** Active drug metabolites and renal failure - *Am.J.Med.* ;1977; 62,486-489.
99. **DRUKKER A.:** Les effets néfastes de l'inhibition de la synthèse de la prostaglandine sur les reins des fœtus et des nouveau-nés : Un aperçu – Official journal of The Canadian Paediatric Society ; October 2002 ; Volume 7, Number 8: 538-543.
100. **DUBOIS C.:** Effets indésirables des principaux anticancéreux chez les carnivores domestiques- Thèse D.Vet.Lyon ; 1998.
101. **DUNN, M. J., AND E. J. ZAMBRASKI.** Renal effects of drugs that inhibit prostaglandin synthesis. *Kidney Int.* ;1980 ; 18: 609-622.
102. **DZAU VJ, PACKER M, LILLY LS, SWARTZ SL, HOLLENBERG NK, WILLIAMS GH:** Prostaglandins in severe congestive heart failure. Relation to activation of the renin-angiotensin system and hyponatremia – *N Eng J Med*; 1984; 310:347-52.
103. **EL MOUEDDEN M., LAURENT G.; MINGEOT-LECLERCQ MP., TAPER H., CUMPS J , TULKENS P. :** Apoptosis in Renal Proximal Tubules of Rats Treated with Low Doses of Aminoglycosides; *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* ; March 2000 ; Vol. 44, No. 3 p. 665-675..
104. **ELIZABETH J. THOMPSON, STACEY L. KING :** Acetylcysteine and fenoldopam: promising new approaches for preventing effects of contrast nephrotoxicity. (Clinical Article) - *Critical Care Nurse*, June, 2003
105. **ELLIOTT W. C., D. C. HOUGHTON, D. N. GILBERT, J. BAINES-HUNTER, AND W. M. BENNETT:** Gentamicin nephrotoxicity. II. Definition of conditions necessary to induce acquired insensitivity- *J. Lab. Clin. Med.* ;1982; 100:513-525.
106. **ELLIOTT, W. C., AND D. S. PATCHIN:** Aminoglycoside-mediated calciuresis- *J. Pharmacol-Exp. Ther.*; 1992; 262:151-156.
107. **ELLIOTT, W. C., D. C. HOUGHTON, D. N. GILBERT, J. BAINES-HUNTER, W. M. BENNETT:** Gentamicin nephrotoxicity. I. Degree and permanence of acquired insensitivity- *J. Lab. Clin. Med.*; 1982; 100:501-512.
108. **EMERY P, ZEIDLER H, KVIENTK, GUSLANDI M, NAUDIN R, STEAD H, ET AL.:** Celecoxib versus diclofenac in long term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet* ;1999;354(9196): 2106-11.
109. **EPSTEIN FH.:** Role of endothelin and prostaglandins in radiocontrast- induced renal artery constriction.- *Kidney Int*; 1993; 44: 1217-23.
110. **ERLEY CM, DUDA SH, REHFUSS D, ET AL:** Prevention of radiocontrast-media-induced nephropathy in patients with preexisting renal insufficiency by hydration in combination with the adenosine antagonist theophylline - *Nephrol Dial Transplant* ;1999; 14: 1146-9
111. **FABRE, J., M. RUDHARDT, P. BLANCHARD, C. REGAMEY, AND P. CHAUVIN:** Persistence of sisomicin and gentamicin in renal cortex and medulla compared with other organs and serum of rats- *Kidney Int.*; 1976; 10:444-44.
112. **FARQUHAR W. B. , MORGAN A. L. , ZAMBRASKI E. J. , KENNEY WL:** Effects of acetaminophen and ibuprofen on renal function in the stressed kidney - *Journal of applied Physiology*; February 1999; Vol. 86, Issue 2, 598-604.
113. **FARQUHAR WB. AND KENNEY WL :** Age and renal prostaglandin inhibition during exercise and heat stress - *Journal of applied Physiology*; June 1999; Vol. 86 Issue 6, 1936-1943.
114. **FAUCONNEAU, B., C. TALLINEAU, F. HUGUET, AND A. PIRIOU:** Gentamicin-induced kidney damage and lipid peroxidation in rats- *Toxicol. Lett.*; 1995 ; 76:127-134.
115. **FEENSTRA, J, HEERDINK, ER, GROBBEE, DE, ET COLL. :** Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart failure- *Arch Intern Med*; 2002; 162:265.
116. **FILLASTRE J. P. , LEGALLICIER B.:** de quelques aspects des complication rénales provoquées par les médicaments- infotox n°12 ; mars 2001.
117. **FINCO DR., BROWN SA, BROWN CA, et AL :** Progression of chronic renal disease in the dog- *J - Vet. Intern. Med.*;1999; 13:516-528.
118. **FJELBORG P., SORENSEN J., HELKJAER P.E.:** The long-term effect of cisplatin on renal function- *Cancer*; 1986; 58, 2214-2217.
119. **FORRESTER S., LITTLE S. :** The ethiopathogenesis of acute renal failure -*Vet.Med.*; 1994; 204-211.
120. **FUKUDA, Y., A. S. MALMBORG, AND A. APERIA:** Gentamicin inhibition of Na⁺, K⁺-ATPase in rat kidney cells- *Acta Physiol. Scand.*; 1991; 141:27-34.
121. **GAMBARO G, PERAZELLA MA:** Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors (Review) - *J Intern Med*; 2003; 253: 643-652.
122. **GAULT M.H., BARRETT B.J. :** Analgesic nephropathy . *Am.J.Kidney. Dis.* 1998;32:351.

123. **GILBERT, D. N., C. A. WOODS, S. J. KOHLHEPP, P. W. KOHNEN, D. C. HOUGHTON, H. C. FINKBEINER, W. M. BENNETT:** Polyaspartic acid prevents experimental aminoglycoside nephrotoxicity.- *J. Infect. Dis.*;1989; 159:945-953.
124. **GILBERT, D. N:** Editorial response: meta-analyses are no longer required for determining the efficacy of single daily dosing of aminoglycosides- *Clin. Infect. Dis.* 1997; 24:816-819.
125. **GIULIANO RA, VERPOOTEN GA, DE BROE ME:** The effect of dosing strategy on kidney cortical accumulation of aminoglycosides in rats- *Am J Kidney Dis* ;1986; 8:297-303.
126. **GIULIANO, R. A., G. A. VERPOOTEN, L. VERBIST, R. WEDEEN, AND M. E. DE BROE:** In vivo uptake kinetics of aminoglycosides in the kidney cortex of rats- *J. Pharmacol. Exp. Ther.*; 1986; 236:470-475.
127. **GIULIANO, R. A., G. J. PAULUS, G. A. VERPOOTEN, V. M. PATTIJN, D. E. POLLET, E. J. NOUWEN, AND M. E. DE BROE:** Recovery of cortical phospholipidosis and necrosis after acute gentamicin loading in rats- *Kidney Int.*; 1984; 26:838-847.
128. **GIURGEA-MARION, L., G. TOUBEAU, G. LAURENT, J. HEUSON-STIENNON, P. M. TULKENS:** Impairment of lysosome-pinocytic vesicle fusion in rat kidney proximal tubules after treatment with gentamicin at low doses- *Toxicol. Appl. Pharmacol.*; 1986; 86:271-285.
129. **GOGNY M., BIDON JC :** Les effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les carnivores- *Point vét.* ; 1997 ; vol.28, n°spécial « thérapeutique des carnivores domestiques », p.171-179.
130. **GOLDFARB S., ADLER SH.:** Acute Renal Failure: Pathophysiology and Treatment – *Nephrology*; 2001; Vol 4, Part 3.
131. **GOLIGORSKY M. S. , LIEBERTHAL W:** Pathophysiology of Ischemic Acute Renal Failure – *Kidney atlas*;1998; Chap.14.
132. **GONIN D., SENIOR DF. :** Progression of chronic renal failure and the effects of diet in dogs - *J.Am.Vet.*;1995; 207, 1411-1415.
133. **GOOSSENS, V., GROOTEN, J., VOS, K., & FIER, W. :** Direct evidence for tumor necrosis factor-induced mitochondrial reactive oxygen intermediates and their involvement in cytotoxicity - *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*; 1995; 92, 8115-8119.
134. **GRAUER GF.:**Prévention de l'insuffisance rénale aiguë en milieu hospitalier-Waltham Focus ; 2001 ;vol.11 n°1.
135. **GRIFFIN MR:** The COX-2 Report: the Good, the Bad, and the Unknown - *THE COX-2 REPORT, JCOM*; january 2000; Vol7 N°1, 62-66.
136. **HALLER C, SCHICK CS, ZORN M, KUBLER W:** Cytotoxicity of radiocontrast agents on polarized renal epithelial cell monolayers - *Cardiovasc Res*; 1997; 33:655-665.
137. **HAMMOND, T. G., R. R. MAJEWSKI, J. H. KAYSEN, F. O. GODA, G. L. NAVAR, F. PONTILLON, AND P. J. VERROUST:** Gentamicin inhibits rat renal cortical homotypic endosomal fusion: role of megalin- *Am. J. Physiol.*; 1997; 272:F117-F123.
138. **HANNEDOUCHE T.:** Epidémiologie et causes de l'insuffisance rénale aiguë- s.internet : www.nephrohus.org ;mai 2002 ; 7.1 (Q 252).
139. **HANNEDOUCHE T.:** Hémodynamique rénale- s. internet : www.nephrohus.org ; octobre 1999 .
140. **HANNEDOUCHE T.:** Néphropathies interstitielles aiguës-s.internet :www.nephrohus.org ; mai 2001 ; 7.4 (Q252).
141. **HARDIE E.M., PAGE R.L., WILLIAMS P.L., FISCHER W.D.:** Effect of time of cisplatin administration on its toxicity and pharmacokinetics in dogs- *Am. J. Vet. Res.*; 1991; 52-11,1821-1825.
142. **HARRIS, RC :** Cyclooxygenase-2 in the Kidney.-*J Am Soc Nephrol* ;2000;11:2387.
143. **HEYMAN SN, BREZIS M, EPSTEIN FH ET AL:** Early renal medullary hypoxic injury from radiocontrast media-induced acute renal failure - *Kidney Int.*; 1991; 40:632-642.
144. **HEYMAN SN, CLARK BA, KAISER N, ET AL:** Radiocontrast agents induce endothelin release in vivo and in vitro - *J Am Soc Nephrol*; 1992; 3:58-65.
145. **HEYMAN SN, REICHMAN J, BREZIS M.:** Pathophysiology of radiocontrast nephropathy: a role for medullary hypoxia.- *Invest Radiol*; 1999; 34: 685-91.
146. **HEYMAN SN, ROSEN S, BREZIS M.:** Radiocontrast nephropathy: a paradigm for the synergism between toxic and hypoxic insults in the kidney.- *Exp Nephrol* 1994; 2: 153-7.
147. **HISHIDA, A., T. NAKAJIMA, M. YAMADA, A. KATO, AND N. HONDA:** Roles of hemodynamic and tubular factors in gentamicin-mediated nephropathy- *Renal Fail.*; 1994; 16:109-116.
148. **HIZOH I, STRATER J, SCHICK CS, ET AL:** Radiocontrast-induced DNA fragmentation of renal tubular cells in vitro: role of hypertonicity - *Nephrol Dial Transplant*; 1998; 13:911-918.
149. **HÖCHERL K., KAMMERL M.C., SCHUMACHER K., ENDEMANN D., GROBECKER HF., KURTZ A.:** Role of prostanoids in regulation of the renin-angiotensin-aldosterone system by salt intake - *Am J Physiol Renal Physiol* ;2002 ; 283: F294-F301.
150. **HORI, R., M. OKUDA, Y. OHISHI, M. YASUHARA, AND M. TAKANO:**Surface binding and intracellular uptake of gentamicin in the cultured kidney epithelial cell line (LLC-PK1)- *J. Pharmacol. Exp. Ther.* ;1992.; 261:1200-1205.
151. **HORIO M., ITO A, MATSUKO Y ET AL:** apoptosis induced by hypertonicity in Madin Darby Canine Kidney Cells: prospective effects of bêtaïne- *Nephrol.Dial.Transplant*; 2001; 16,483-490.
152. **HOSTETLER, K. Y., AND L.HALL:** Aminoglycoside antibiotics inhibit lysosomal phospholipase A and C from rat liver in vitro- *Biochim. Biophys.*; 1982; Acta 710:506-509.
153. **HOUGHTON, D. C., D. LEE, D. N. GILBERT, AND W. M. BENNETT:** Chronic gentamicin

- nephrotoxicity. Continued tubular injury with preserved glomerular filtration function- *Am. J. Pathol.*; 1986; 123:183-194.
154. **HUANG Y, ZHOU S, QUIL, WU J, XU C.** : Effects of zinc gluconate on nephrotoxicity and glutathione metabolism disorder induced by cis-platin in mice - *Drug Metabol Drug Interact.*; 1997; 14(1):41-6.
 155. **HUANG, Q. ET AL.** : Assessment of cisplatin-induced nephrotoxicity by microarray technology - *Toxicol. Sci.*; 2001; 63, 196–207.
 156. **HUBER W, HIGMAN K, PAGE M, ET AL:** Effect of theophylline on contrast material induced nephropathy in patients with chronic renal insufficiency: controlled randomized, doubleblinded study – *Radiology*; 2002; 223:772–779.
 157. **HUMES HD, HUNT DA, WHITE MD.:** Direct toxic effect of the radiocontrast agent diatrizoate on renal proximal tubule cells.- *Am J Physiol*; 1987; 252 (Part 2): F246-F255.
 158. **HUMES, H. D., M. SASTRASINH, AND J. M. WEINBERG:** Calcium is a competitive inhibitor of gentamicin-renal membrane binding interactions and dietary calcium supplementation protects against gentamicin nephrotoxicity- *J. Clin. Invest.*; 1984; 73:134-147.
 159. **ILBERT, DERA Y** : Nephrotoxicity of contrast media - *Nephrol Dial Transplant*; 1999; 14: 2602-2606.
 160. **IMIG J.D.:** Eicosanoid regulation of the renal vasculature - *Am J Physiol Renal Physiol*; December 2000; Vol. 279, Issue 6, F965-F981.
 161. **INOUE, S., T. NIIZATO, T. SHOMURA, AND I. KITASATO:** Nephrotoxicity of dactimicin, a novel pseudodisaccharide aminoglycoside possessing the *N*-formimidoyl group, compared with that of astromicin, amikacin and other aminoglycoside antibiotics in animals- *Drugs Exp. Clin. Res.*; 1989; 15:189-209.
 162. **INSERM:** Néphrotoxicité d'origine iatrogène-s.internet : <http://disc.vjf.inserm.fr:2010/BASIS/elgis/fqmr/rapp/DD/165.doc>.
 163. **JOHNSON AG, NGUYEN TV, DAY RO:** Do non steroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis – *Ann Intern Med*; 1994; 121:289-300.
 164. **JONES C.** :Practical cox-1 and cox-2 pharmacology: what's it all about?- beyond pain control. *Western veterinary conf.*; fev.2003; p1-5.
 165. **KALOYANIDES GJ, PASTORIZA-MUNOZ E:** Aminoglycoside nephrotoxicity-*Kidney Int* ; 1980; 18:571–582.
 166. **KALOYANIDES, G. J.:** Aminoglycoside-induced functional and biochemical defects in the renal cortex-*Fundam. Appl. Toxicol.*; 1984; 4:930-943.
 167. **KAPOOR A, KUMAR S, GULATI S, ET AL:** The role of theophylline in contrast-induced nephropathy: a case-control study - *Nephrol Dial Transplant*; 2002; 17:1936–1941
 168. **KATZBERG RW, MORRIS TW, BURURGNER FA ET AL:** Renal renin and hemodynamic responses to selective renal artery catheterization and angiography - *Invest Radiol.*; 1977 ;12:381-388
 169. **KAUSHAL, G.P., KAUSHAL, V., HONG, X., & SHAH, S.V.** : Role and regulation of activation of caspases in cisplatin-induced injury to renal tubular epithelial cells - *Kidney Int.*; 2001; 60, 1726–1736.
 170. **KAVUTCU, M., O. CANBOLAT, S. OZTURK, E. OLCAY, S. ULUTEPE, C. EKINCI, AND I. DURAK** : Reduced enzymatic antioxidant defense mechanism in kidney tissues from gentamicin-treated guinea pigs: effects of vitamins E and C- *Nephron*; 1996; 72:269-274.
 171. **KHAN K. N. M. , K. M. STANFIELD, D. TRAJKOVIC AND D. W. KNAPP** : Expression of Cyclooxygenase-2 in Canine Renal Cell Carcinoma - *Vet Pathol* ; 2001; 38:116-119.
 172. **KIM Y.K., BYUN H.S., KIM Y.H., WOO J.S., LEE S.H.:** Effect of cisplatin on renal function in rabbits: mechanism of reduced glucose reabsorption- *Toxicol.Appl. Pharmacol.*; 1995; 130,19-26.
 173. **KISHORE, B. K., P. LAMBRICHT, G. LAURENT, P. MALDAGUE, R. WAGNER, AND P. M. TULKENS:** Mechanism of protection afforded by polyaspartic acid against gentamicin-induced phospholipidosis. II. Comparative in vitro and in vivo studies with poly-L-aspartic, poly-L-glutamic and poly-D-glutamic acids- *J. Pharmacol. Exp. Ther.*; 1990 ; 255:875-885
 174. **KISHORE, B. K., S. IBRAHIM, AND P. M. TULKENS:** Increased levels of protein- and lipid-bound sialic acids in the renal cortex of rats injected with low doses of gentamicin. *Toxicol. Lett.*; 1990.; 51:59-65.
 175. **KLARH S.** : Mechanism of progression of chronic renal damage - *J.Nephrol.*; 1999; 12 (suppl.2):S53-62.
 176. **KLOTMAN, P. E., AND W. E. YARGER:** Reduction of renal blood flow and proximal bicarbonate reabsorption in rats by gentamicin- *Kidney Int.*; 1983; 24:638-643.
 177. **KOEPPEN BM, STANTON BA.** : Structure and function of the kidneys and lower urinary tract. Glomerular filtration and renal blood flow - *Renal physiology*; 2001; ed.3, p17-48.
 178. **KOLONKO A, WIECEK A, KOKOT F:** The nonselective adenosine antagonist theophylline does prevent renal dysfunction induced by radiographic contrast agents - *J Nephrol*; 1998; 11:151–156.
 179. **KOMHOFF M ET AL.:** Localization of cyclooxygenase-1 and -2 in adult and fetal human kidney: Implication for renal function- *Am J Physiol*; 1997; 272(4 Pt 2):F460.
 180. **KOSEK, J. C., R. I. MAZZE, AND M. J. COUSINS:** Nephrotoxicity of gentamicin- *Lab. Invest.*; 1974; 30:48-57.
 181. **KRAMER HJ, GLANZER K, DUZING R:** Role of prostaglandine in the regulation of renal water excretion – *Kidney Int*; 1981; 19:851-9.
 182. **KRIBBEN A. , EDELSTEIN C.L., CHRIER R.W.S.:** Pathophysiology of acute renal failure – *j.nephrol*; 1999; 12 (suppl 2): S142-S151
 183. **KRIBBEN A., EDELSTEIN CL., SCHRIER RW** : Pathophysiology of acute renal failure – *Journal of nephrology*; 1999; 12 (suppl 2): S142-S151

184. **KUHLMANN M. K. , BURKHARDT G. AND H. KOHLER:** Insights into potential cellular mechanisms of cisplatin nephrotoxicity and their clinical application- *Nephrol Dial Transplant* ;1997; 12, 2478–2480.
185. **LAISSY J-P, MENEGAZZO D, DUMONT E, ET AL :** Hemodynamic effect of iodinated high-viscosity contrast medium in the rat kidney: A diffusion weighted MRI feasibility study - *Invest Radiol.*; 2000; 35:647-652.
186. **LANCELOT E, IDEE JM, VAZIN V, ET AL:** Influence of viscosity of iodixanol on medullary and cortical blood flow in the rat kidney: A potential cause of nephrotoxicity - *J Appl Toxicol*; 1999; 19:341-346.
187. **LANORE D. :** Le cisplatine : une nouvelle drogue en oncologie vétérinaire- *PMCAC* ; 1994 ; 29,189-196.
188. **LAU, A.H. :** Apoptosis induced by cisplatin nephrotoxic injury - *Kidney Int.*; 1999; 56, 1295–1298.
189. **LAURENT G., M. B. CARLIER, B. ROLLMAN, F. VAN HOOFF, AND P. TULKENS:** Mechanism of aminoglycoside-induced lysosomal phospholipidosis: in vitro and in vivo studies with gentamicin and amikacin- *Biochem. Pharmacol.*; 1982; 31:3861-3870.
190. **LAURENT, G., B. K. KISHORE, AND P.M. TULKENS:** Aminoglycoside-induced phospholipidosis and nephrotoxicity- *Biochem. Pharmacol.*;1990; 40:2383-2392.
191. **LAURENT, G., P. MALDAGUE, M. B. CARLIER, AND P. TULKENS:** Increased renal DNA synthesis in vivo after administration of low doses of gentamicin to rats- *Antimicrob. Agents Chemother.*; 1983;24:586-593.
192. **LAUTIN EM , NJ FREEMAN, AH SCHOENFELD, CW BAKAL, N HARAMATI, AC FRIEDMAN, JL LAUTIN, S BRAHA, EG KADISH AND S SPRAYREGEN :** Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors - *American Journal of Roentgenology*; 1991; Vol 157, 49-58
193. **LE BOBINNEC G., PIETTE M.H:** Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensinogène : Rôles et utilisation pratique chez les carnivores- *PMCAC* ; 1993 ; 28,627-650.
194. **LEBOULANGER MATTHIEU :** Adaptation des protocoles thérapeutiques lors d'insuffisance rénale chez le chien : étude bibliographique -Thèse Vet. Nantes ;2002.
195. **LEES P., KECK G. :** Effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens- *Point vet.*;1992 ; 23 (141) 911-919.
196. **LEFEBVRE HP., BRAUN JP., TOUTAIN PL. :** Drug prescription in renal-impaired dogs - *Revue de médecine vétérinaire* ;1996 ; 14,757-782.
197. **LEIBBRANDT, M.E., WOLFGANG, G.H., METZ, A.L., OZOBIA, A.A., & HASKINS, J.R. :** Critical subcellular targets of cisplatin and related platinum analogs in rat renal proximal tubule cells - *Kidney Int*;1995; 48, 761–770.
198. **LEPOR N.E. :** A Review of Contemporary Prevention Strategies for Radiocontrast Nephropathy: A Focus on Fenoldopam and N-Acetylcysteine – *Reviews of cardiovascular medicine*; 2003; Vol 4, Suppl.1, S15-S20
199. **LETOURNEL T. :** Evaluation des effets indésirables digestifs et rénaux de trois anti-inflammatoires non stéroïdiens chez le chien- Thèse D. vet. Nantes ; 1996 .
200. **LEVI, M., AND R. E. CRONIN:** Early selective effects of gentamicin on renal brush-border membrane Na-Pi cotransport and Na-H exchange- *Am. J. Physiol*; 1990; 258:F1379-F1387.
201. **LIEBERTHAL, W., TRIACA, V., & LEVINE, J. :** Mechanisms of death induced by cisplatin in proximal tubular epithelial cells: apoptosis vs. necrosis - *Am. J. Physiol.*; 1996; 270, F700–F708.
202. **LIISTRO F, FALSINI G, BOLOGNESE L :** The clinical burden of contrast media-induced nephropathy - *Contrast media-induced nephropathy* ;2003; 4 (10): 668-676
203. **LISS P, NYGREN A, ERIKSON U, ET AL:** Injection of low and iso-osmolar contrast media decreases oxygen tension in the renal medulla - *Kidney Int*; 1998; 53:698-702.
204. **LISS P, NYGREN A, OLSSON U, ET AL :** Effects of contrast media and mannitol on renal medullary blood flow and red cell aggregation in the rat kidney - *Kidney Int*; 1996; 49:1268–1275.
205. **LISS P:** Effects of contrast media on renal microcirculation and oxygen tension. An experimental study in the rat - *Acta Radiol Suppl*; 1997; 409:1–29.
206. **MADYOON H, CROUSHORE L, WEAVER D, MATHUR:** Use of fenoldopam to prevent radiocontrast nephropathy in high-risk patients – *Catheter Cardiovasc Interv*; 2001; 53:341–345.
207. **MANSKE CL, SPRAFKA JM, STRONY JT, WANG Y.:** Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography.- *Am J Med* 1990; 89: 615-20.
208. **MANSOUR MA, MOSTAFA AM, NAGI MN, KHATTAB MM, AL-SHABANAH:** Protective effect of aminoguanidine against nephrotoxicity induced by cisplatin in normal rat - *Comp. Biochem. Physiol C Toxicol. Pharmacol.*; juin 2002; 132(2): 123-8.
209. **MARGULIES KB, MCKINLEY LJ, CAVERO PG, BURNETT JC JR :** Induction and prevention of radiocontrast-induced nephropathy in dogs with heart failure - *Kidney Int.* ; 1990 Dec; 38(6):1101-8.
210. **MARTIN P.-Y. , DESMEULES J.:** La toxicité rénale des inhibiteurs sélectifs des cyclooxygénases-2 diffère-t-elle des anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques? - *Forum Med Suisse* ; 29 août 2001 ; No 35, 868 – 873.
211. **MASUDA, H., TANAKA, T., & TAKAHAMA, U. :** Cisplatin generates superoxide anion by interaction with DNA in a cell- free system. *Biochem - Biophys. Res. Commun.*; 1994; 203, 1175–1180.
212. **MATHUR V.:** Pathophysiology of radiocontrast nephropathy and use of fenoldopam for its prevention. *Rev Cardiovasc Med.* 2001;2(suppl 1):S4–S8.
213. **MATLAGA B.R., SHAH OD., ASSIMOS DG.:** Drug-Induced Urinary Calculi- *Rev Urol.*; 2003;5(4),227-231.

214. **MATSUSHIMA, H., YONEMURA, K., OHISHI, K., & HISHIDA, A.** : The role of oxygen free radicals in cisplatin-induced acute renal failure in rats - J. Lab. Clin. Med.; 1998; 131, 518–526.
215. **MAUREY C., COTARD JP.**: Insuffisance rénale aiguë chez le chien et chez le chat/ Urologie et néphrologie des carnivores domestiques ; 2001 ; p.60-64.
216. **MAVICHAK V, WONG NL, QUAMME GA, MAGIL AB, SUTTON RA, DIRKS JH**: Studies on the pathogenesis of cisplatin-induced hypomagnesemia in rats - Kidney Int; 1985 Dec; 28(6):914-21.
217. **MC DOUGAL WS.**: Renal perfusion/ reperfusion injuries- J.urol.;1988;140,1325-1330.
218. **MCCULLOUGH PA, WOLYN R, ROCHER LL, LEVIN RN, O'NEILL WW**: Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality - Am J Med; 1997; 103: 368-75.
219. **MEHRAN RASHBY D.T.** : Radiocontrast-Induced Acute Renal Failure: Allocations and Outcomes – Rewiews in cardiovascular medecine; 2001; Vol2, Suppl. 1, S9-S13.
220. **MENE P, PUGLIESE F, PATRONO C**: The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on human hypertensive vascular disease - Semin Nephrol;1995; 15:244-52.
221. **MESSANA JM,CIESLINSKI DA, NGUYEN VD, ET AL** : Comparison of the toxicity of the radiocontrast agents iopamidol and diatrizoate to rabbit renal proximal tubule cells in vitro - J Pharmacol Exp Ther.; 1988; 244:1139-1144.
222. **MESSIAEN T., RONCO P., ROSSERT J.** : Glomérulopathies médicamenteuses-Néphrologie ; 1998 ; 19 :7.
223. **MICHEL C et AL.** : L'insuffisance rénale chronique des sujets âgés - Rev. Prat. ; 1992 ; 42, 421-425.
224. **MINGEOT-LECLERCQ M.P. AND TULKENS P.M.** : Aminoglycosides: Nephrotoxicity - Antimicrobial Agents and Chemotherapy ; May 1999; p. 1003-1012, Vol. 43, No. 5.
225. **MINGEOT-LECLERCQ, M. P., G. LAURENT, AND P. M. TULKENS**: Biochemical mechanism of aminoglycoside-induced inhibition of phosphatidylcholine hydrolysis by lysosomal phospholipases- Biochem. Pharmacol.; 1988; 37:591-599.
226. **MISTRY P, MERAZGA Y, SPARGO DJ, RILEY PA, MCBRIEN DCH.** : The effects of cisplatin on the concentration of protein thiols and glutathione in the rat kidney - Cancer Chemother Pharmacol; 1991; 28: 501–504.
227. **MOESTRUP, S. K., S. CUI, H. VORUM, C. BREGENGARD, S. E. BJORN, K. NORRIS, AND E. I. CHRISTENSEN**: Evidence that epithelial glycoprotein 330/megalin mediates uptake of polybasic drugs- J. Clin. Invest.; 1995; 96:1404-1413.
228. **MOLITORIS BA**: Cell biology of aminoglycoside nephrotoxicity: newer Aspects- Curr Opin Nephrol Hypertens; 1997; 6:384–388.
229. **MOLITORIS, B. A., AND F. R. SIMON**: Renal cortical brush-border and basolateral membranes: cholesterol and phospholipid composition and relative turn-over- J. Membr. Biol.; 1985; 83:207-215.
230. **MOORE RD, SMITH CR, LIPSKY JJ, ET AL.**: Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides- Ann Intern Med ;1984;100:352–357.
231. **MOORE RD, STEINBERG EP, POWE NR, ET AL**: Nephrotoxicity of high-osmolality versus low osmolality contrast media: randomized clinical trial – Radiology; 1992;182:649–655.
232. **MOREAU J-F, DROZ D, NOEL L-E, ET AL**: Tubular nephrotoxicity of water-soluble iodinated contrast media - Invest Radiol; 1980; 15:S54-S60
233. **MOULIN B** : Complications rénales des médicaments- s. internet :www.nephrohus.org; mai 2000 ;7.5 (Q252-253-171-181).
234. **MOULIN B.**:Effets rénaux des médicaments anticancéreux- infotox n°12 ; mars 2001.
235. **MUELLER C, BUERKLE G, BUETTNER HJ, ET AL**: Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of two hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty - Arch Intern Med ;2002; 162: 32
236. **MUKHERJEE, D, NISSEN, SE, TOPOL, EJ** : Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors.-JAMA;2001;286:954.
237. **MURRAY MD, BLACK PK, KUZMIK DD, ET AL**: Acute and chronic effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on glomerular filtration rate in elderly patients – Am J Med Sci; 1995; 310:188-97.
238. **NAKANO S, GEMBA M.** : Potentiation of cisplatin-induced lipid peroxidation in kidney cortical slices by glutathione depletion - Jpn J Pharmacol; 1989; 50: 87–92.
239. **NANTEL P, M.D.** : Les AINS, l'hypertension, l'insuffisance rénale et l'insuffisance cardiaque – Le clinicien ; janvier 2003 ; 81-88.
240. **NASH K, HAFEEZ A, HOU S**: Hospital-acquired renal insufficiency - Am J Kidney Dis ;2002; 39: 930-6.
241. **NELSON RW, COUTO CG.** : Renal failure - Small Anim. intern. Med.;1998; ed.2, p 613-629.
242. **NICOLAU, D. P., C. D. FREEMAN, P. P. BELLIVEAU, C. H. NIGHTINGALE, J. W. ROSS, AND R. QUINTILLIANI**: Experience with once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients- Antimicrob. Agents Chemother1995; 39:650-655
243. **NIKOLSKY E., AYMONG ED., DANGAS G., PHD, MEHRAN R.**: Radiocontrast Nephropathy: Identifying the High-Risk Patient and the Implications of Exacerbating Renal Function – Review in cardiovascular medecine; 2003; Vol 4, Suppl. 1, S7-S13
244. **NISHIYAMA A., SHOJI KIMURA, HONG HE, KATSUYUKI MIURA, MATLUBUR RAHMAN, YOSHIHIDE FUJISAWA, TOSHIKI FUKUI, YUICHI ABE** : Renal interstitial adenosine metabolism during ischemia in dogs - February 2001; Vol. 280, Issue 2, F231-F238
245. **NIU G**: Experimental histopathological studies of renal lesions induced by high- or low-osmolality

- contrast media [Japanese] - Nippon Ika Daigaku Zasshi; 1993; 60:390-405.
246. **OGILVIE G.K., STRAW R.C., POWERS B.E., COOPER M.F., WITHROW S.J.:** Prevalence of nephrotoxicosis associated with a short-term saline solution diuresis protocol for the administration of cisplatin to dogs with malignant tumors: 61 cases (1987-1989)- J.Am.Vet.Med.Assoc.; 1991; 199,613-616.
 247. **OGILVIE G.K., STRAW R.C., JAMESON V.J., WALTERS L.M., LAFFERTY M., POWERS B.E., HENKEL S.E., WITHROW S.J.:** Prevalence of nephrotoxicosis associated with a four -hour saline solution diuresis protocol for the administration of cisplatin to dogs with naturally developing neoplasms- J.Am.Vet.Med.Assoc.; 1993; 202,11, 1845-1848.
 248. **OKUDA, M., MASAKI, K., FUKATSU, S., HASHIMOTO, Y., & INUI, K. :** Role of apoptosis in cisplatin-induced toxicity in the renal epithelial cell line LLC-PK1 - Biochem. Pharmacol.; 2000; 59, 195-201.
 249. **OSBORNE CA, FLETCHER TF. :** Applied anatomy of the urinary system with clinicopathologic correlation- Canine and feline nephrology and urology - Baltimore; 1995; p 3-28.a.
 250. **OSBORNE CA, STEVENS JB. :** Analyses urinaires - guide clinique; 2001 ;p.1-16.
 251. **OSBORNE CA., FINCO, WILLIAM & WILKINS:** Canine and feline nephrology and urology; 1995; p3-100, 216-229.
 252. **ÖZBEK E., Y. TURKOZ, E. SAHNA, F. OZUGURLU, B. MIZRAK AND M. OZBEK :** Melatonin administration prevents the nephrotoxicity induced by gentamicin - JU International; April 2000; Volume 85 Issue 6 Page 742.
 253. **PAGE J, HENRY D:** Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem- Arch Intern Med 2000;160(6):777-84.
 254. **PAGE R., LEIFER C.E.:** Cisplatin, a new antineoplastic drug in veterinary medicine- J.Am.Vet.Med.Assoc.; 1985; 186,3,288-290.
 255. **PAGES J.P., CASTEIGNAU M., FABRIES, JACQUES D.:** Un cas d'insuffisance rénale aiguë parenchymateuse associée à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion- PMCAC ; Octobre 2002 ; n°5, 37,375-380.
 256. **PARFREY PS, GRIFFITHS SM, BARRETT BJ, ET AL:** Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study - N Engl J Med; 1989; 320:143-149
 257. **PARKER, R. A., W. H. BENNETT, AND G. A. PORTER:** Animal models in the study of aminoglycoside nephrotoxicity, p. 235-267. In A. Whelton, and H. C. Neu (ed.), The aminoglycosides: microbiology, clinical use and toxicology. Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y. ; 1982.
 258. **PARLAKPINAR H, SAHNA E, OZER MK, OZUGURLU F, VARDI N, ACET A:** Physiological and pharmacological concentrations of melatonin protect against cisplatin-induced acute renal injury - J Pineal Res.; 2002 Oct; 33(3):161-6.
 259. **PARVEZ Z, RAHMAN MA, MONCADA R:** Contrast media-induced lipid peroxidation in the rat kidney - Invest Radiol; 1989; 24:697-702.
 260. **PATRONO C, DUNN MJ.:** The clinical significance of inhibition of renal prostaglandin synthesis- Kidney Int 1987; 32:1-12.
 261. **PECHEREAU D.:** Gériatrie canine et féline - Néphrologie ; 1996 ; p123-132
 262. **PECHEREAU D., LE BOBINNEC G, MARTEL P:** Facteurs de risque de bas-débit glomérulaire lors de prescription d'inhibiteur de l'enzyme de conversion: étude à partir de 20 cas d'insuffisances rénales aiguës iatrogènes- PMCAC ; 1995 ; 30(5), 545-553.
 263. **PERAZELLA MA, ERAS J. :** COX-2 inhibitors and the kidney- Hospital practice; 2001
 264. **PERAZELLA, MA, TRAY, K :** Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: A pattern of nephrotoxicity similar to traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs-Am J Med; 2001; 111:64,
 265. **PFLUEGER A, LARSON TS, NATH KA, ET AL :** Role of adenosine in contrast media-induced acute renal failure in diabetes mellitus - Mayo Clin Proc; 2000; 75:1275-1283.
 266. **PHILIPPE JL.:** Les produits de contraste en radiologie des carnivores domestiques- Thèse D. vet. Alfort ; 1997.
 267. **PHILIPPE JL., BEGON D.:** Les produits de contraste iodés : caractéristiques actuelles et innovations- PMCAC ; 1997 ; 32 :227-238.
 268. **PIRET, J., B. K. KISHORE, AND P. M. TULKENS:** Effect of substrate organization on the activity and on the mechanism of gentamicin-induced inhibition of rat liver lysosomal phospholipase A1- Biochem. Pharmacol.; 1992; 43:895-898.
 269. **PIRSON Y, VAN YPERSELE DE STRIHOUC:** Renal side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: clinical relevance - Am J Kidney Dis; 1986; 8:338-44.
 270. **POPE JE, ANDERSON JJ, FELSON DT:** A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure - Arch Intern Med; 1993; 153:477-84.
 271. **PORILE, JL, BAKRIS, GL, GARELLA, S :** Acute interstitial nephritis with glomerulopathy due to nonsteroidal anti-inflammatory agents: A review of its clinical spectrum and effects of steroid therapy - J Clin Pharmacol, 1990; 30:468.
 272. **PORTER GA:** Experimental contrast-associated nephropathy and its clinical implications - Am J Cardiol. ; 1990 Oct 26; 66(14):18F-22F
 273. **PORTER GA, KREMER D:** Contrast associated nephropathy: presentation, pathophysiology and management. In Clinical nephrotoxins - Renal Injury From Drugs and Chemicals; 1998; 317-331.
 274. **PRASAD PV, PRIATNA A, SPOKES K, EPSTEIN FH:** Changes in intrarenal oxygenation as evaluated by BOLD MRI in a rat kidney model for radiocontrast nephropathy - J Magn Reson Imaging; 2001; 13:744-747

275. **PRICE, K. E:** Aminoglycoside research 1975-1985: prospects for development of improved agents- *Antimicrob. Agents Chemother.*; 1986; 29:543-548.
276. **PRINS, J. M., G. J. WEVERLING, K. DE BLOK, R. J. VAN KETEL, AND P. SPEELMAN:** Validation and nephrotoxicity of a simplified once-daily aminoglycoside schedule and guidelines for monitoring therapy- *Antimicrob. Agents Chemother.*; 1996; 40:2494-2499.
277. **PRINS, J. M., G. J. WEVERLING, R. J. VAN KETEL, AND P. SPEELMAN.** 1997. Circadian variations in serum levels and the renal toxicity of aminoglycosides in patients- *Clin. Pharmacol. Ther.* 62:106-111.
278. **PRIUSKA, E. M., AND J. SCHACHT:** Mechanism and prevention of aminoglycoside ototoxicity: outer hair cells as targets and tools- *Ear Nose Throat J*; 1997; 76:164-171.
279. **PUYT J.D.:** Aminocyclitols- Médicaments anti-infectieux en médecine vétérinaire. Bases de l'antibiothérapie ; 2001 ; p.55-68.
280. **PUYT J.D.:** Antibiothérapie. Pharmacologie-toxicologie, 0100-Encyclopédie vétérinaire Tome 5- Edition scientifiques et médicales Elsevier SAS, Paris, 2000.
281. **PUYT J.D., GOGNY M., JOSEPH-ENRIQUEZ B.:** Les anti-inflammatoires en médecine vétérinaire : Présentation générale et pharmacocinétique- recueil de médecine vétérinaire; 1992 ; 168 (0809) 577-590.
282. **RAMESH. G., REEVES B.:** TNF- α mediates chemokine and cytokine expression and renal injury in cisplatin nephrotoxicity – American society for clinical investigation; *J. Clin Invest.*; 15 septembre 2002; 110(6): 835-842.
283. **RAYMOND C. HARRIS:** Macula densa signalling— a potential role of cyclooxygenase-2 (COX-2)? - *Nephrol Dial Transplant*; 2000; 15: 1504-1506.
284. **REED JR, WILLIAMS RH, LUKE RG:** The renal hemodynamic response to diatrizoate in normal and diabetic rats - *Invest Radiol*; 1983; 18:536-540.
285. **REES JA, OLD SL, ROWLANDS PC:** An ultrastructural histochemistry and light microscopy study of the early development of renal proximal tubular vacuolation after a single administration of the contrast enhancement medium 'Iotrolan.' - *Toxicol Pathol*; 1997; 25:158–164.
286. **REINER, N. E., D. D. BLOXHAM, AND W. L. THOMPSON:** Nephrotoxicity of gentamicin and tobramycin given once daily or continuously in dogs- *J. Antimicrob. Chemother.*; 1978; 4(Suppl. A):85-101.
287. **RICH MW, CRECELIUS CA.** Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. A prospective study - *Arch Intern Med*; 1990; 150:1237–1242.
288. **RIHAL CS, TEXTOR SC, GRILL DE, ET AL:** Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention – *Circulation*; 2002; 105: 2259-64.
289. **RIVIÈRE JE.:** Renal Elimination .In comparative pharmacokinetics : principles, techniques and applications - Iowa state university press/ames; 1999; 1st Ed., p.62-80
290. **ROSENBERG JM, SATO PH.:** Cisplatin inhibits in vitro translation by preventing the formation of complete initiation complex. - *MolPharmacol* ;1993; 43, 491–497
291. **ROSOVSKY MA, RUSINEK H, BEREINSTEIN A ET AL.:** High dose administration of non-ionic contrast media: a retrospective review- *Radiology*; 1996; 200, 119-122.
292. **ROSSAT J, MAILLARD M, NUSSBERGER J, BRUNNER HR, BURNIER M.:** Renal effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition in normotensive salt-depleted subjects - *Clin Pharmacol Ther* ;1999;66(1):76-84.
293. **ROSSERT J.:** Drug-induced acute interstitial nephritis- *Kidney Int.*; 2001; 60:804.
294. **RUDNICK MR, GOLDFARB S, WEXLER L, ET AL.** Nephrotoxicity of ionic and non ionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial- *Kidney int.*; 1995; 47:254-261.
295. **RUDNICK MR, STANLEY GOLDFARB:** Pathogenesis of Contrast-Induced Nephropathy: Experimental and Clinical Observations with an Emphasis on the Role of Osmolality – Reviews in cardiovascular medicine; 2003; Vol 4 Suppl. 5, S28-S33.
296. **RUSSO D, MINUTOLO R, CIANCARUSO B, ET AL:** Early effects of contrast media on renal hemodynamics and tubular function in chronic renal failure - *J Am Soc Nephrol*; 1995; 6:1451–1458
297. **SAAD SY, NAJJAR TA, NOREDDIN AM, AL-RIKABI AC:** Effects of gemcitabine on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats: schedule-dependent study *Pharmacol Res.*; 2001 Feb; 43(2):193-8.
298. **SAFIRSTEIN R, MILLER P, GUTTENPLAN JB:** Uptake and metabolism of cisplatin by rat kidney- *Kidney Int.*; 1984 May; 25(5):753-8.
299. **SAFIRSTEIN R, WINSTON J, GOLDSTEIN M, MOEL D, DIKMAN S, GUTTENPLAN J:** Cisplatin nephrotoxicity - *Am J Kidney Dis.*; 1986 Nov; 8(5):356-67.
300. **SAFIRSTEIN, R., P. MILLER, AND T. KAHN:** Cortical and papillary absorptive defects in gentamicin nephrotoxicity- *Kidney Int.*; 1983; 24:526-533.
301. **SALTEL E, ANGEL JB, FUTTER NG, ET AL.:** Increased prevalence and analysis of risk factors for indinavir nephrolithiasis- *J Urol.*; 2000;164:1895-1897.
302. **SANDLER CM.:** Contrast-agent-induced acute renal dysfunction - is iodixanol the answer?-*N Engl J Med*; 2003; 348: 551-3.
303. **SANTINI V, GILLES FJ:** The potential of amifostine: from cytoprotectant to therapeutic agent *Haematologica*; 1999; 84: 1035-1042.
304. **SATOS, YAMATE J, SAITO T, HOSOKAWA T, SAITO S, KURASAKI M:** Protective effect of taurine against renal interstitial fibrosis of rats induced by cisplatin- *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.*; 2002 ; 365(4):277-83.

306. **SCHLONDORFF, D.:** Renal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Kidney Int.* 44: 643-653, 1993.
307. **SCHRIER ROBERT W. :** Cancer therapy and renal injury – American society for clinical investigation; *J. Clin Invest.* 15 septembre 2002; 110(6): 743-745.
308. **SCHWAB SJ, HLATKY MA, PIEPER KS ET AL:** Contrast nephrotoxicity: A randomized controlled trial on a nonionic and ionic radiographic contrast agent - *N Engl J Med*; 1989; 320:149-153
309. **SCHWARTZ, JI, MALICE, MP, LASSETER, KC, ET COLL. :** Effect of rofécoxib, celecoxib, and naproxen on blood pressure and urinary sodium excretion in elderly volunteers. Présenté à EULAR 2001, juin, European Congress of Rheumatology Prague. Abstract SAT0055.
310. **SHARPE P. , J. THOMPSON :** Non-steroidal anti-inflammatory drugs – The royal college of Anaesthetists; March 2001; *Bulletin* 6, 265-268.
311. **SHIRUISHI F., CURTIS, TRUONG L., POSS K, GARY A. VISNER, MADSEN K, HARRY S. NICK, ANUPAM AGARWAL. :** Heme oxygenase-1 gene ablation or expression modulates cisplatin – induced renal tubular apoptosis – *Am. J. Physiol Renal Physiol*; Mai 2000; Vol. 278, 5, F726-F736.
312. **SILVA P, ROSEN S, SPOKES K, TAYLOR M, EPSTEIN FM:** Influence of endogenous prostaglandine on mTAL injury – *J Am Soc Nephrol*; 1990; 1:808-14.
313. **SKOPICKI, H. A., D. ZIKOS, E. J. SUKOWSKI, K. A. FISHER, AND D. R. PETERSON:** Gentamicin inhibits carrier-mediated dipeptide transport in kidney- *Am. J. Physiol.*; 1996; 270:F531-F538.
314. **SOLOMON R, WERNER C, MANN D, ET AL. :** Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents.- *N Engl J Med*;. 1994;331:1416–1420.
315. **SOLOMON R:** Contrast-medium-induced acute renal failure - *Kidney Int* 1998; 53: 230-42.
316. **SONG, B. B., D. J. ANDERSON, AND J. SCHACHT :** Protection from gentamicin ototoxicity by iron chelators in guinea pig in vivo.- *J. Pharmacol. Exp. Ther.*; 1997; 282:1-9.
317. **STANDERTSKJOLD-NORDENSTAM CG.:** Contrast media-induced renal tubular vacuolization. A light and electron microscopic study on rat kidneys.- *Invest Radiol*; 1991; 26:8827
318. **STEVENS MA, MCCULLOUGH PA, TOBIN KJ, ET AL.:** A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the P.R.I.N.C.E. study: Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:403–411.
319. **STONE GW, TUMLIN JA, MADYOON H, ET AL:** Design and rationale of CONTRAST - a prospective, randomized, placebo controlled trial of fenoldopam mesylate for the prevention of radiocontrast nephropathy - *Rev Cardiovasc Med* ;2001; 2 (Suppl 1): S31-S36.
320. **SUGIYAMA, S. ET AL. :** Adverse effects of anti-tumor drug, cisplatin, on rat kidney mitochondria: disturbances in glutathione peroxidase activity - *Biochem. Biophys. Res. Commun.*; 1989; 159, 1121–1127.
321. **SUNDIN, D. P., C. MEYER, R. DAHL, A. GEERDES, R. SANDOVAL, AND B. A. MOLITORIS:** Cellular mechanism of aminoglycoside tolerance in long-term gentamicin treatment- *Am. J. Physiol.*; 1997; 41:C1309-C1318.
322. **SWAN SK, RUDY DW, LASSETER KC, ET AL.:**Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet: A randomized, controlled trial - *Ann Intern Med*; July 2000; 133:1-9.
323. **SWAN, S. K., D. N. GILBERT, S. J. KOHLHEPP, P. W. KOHNEN, AND W. M. BENNETT :** Pharmacologic limits of the protective effect of polyaspartic acid on experimental gentamicin nephrotoxicity- *Antimicrob. Agents Chemother.*; 1993; 37:347-348.
324. **TALNER LB, RUSHMER HN, COEL MN:** The effect of renal artery injection of contrast material on urinary enzyme excretion - *Invest Radiol.*; 1972; 7:311-322.
325. **TANNENBAUM H., PELOSO PMJ, RUSSEL AS, MALOW B:** An evidence-based approach to prescribing NSAIDs in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: The second Canadian Consensus Conference – *Can J Clin Pharmacol*; 2000; Vol 7 Suppl, 4A-13A.
326. **TAYLOR AJ, HOTCHKISS D., MORSE RW., MC CABE J.:** PREPARED: preparation for angiography in renal dysfunction: a randomized trial of inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction; *Chest.* 1998; 114, 1570-1574.
327. **TEPEL M, M.D., MARCUS VAN DER GIET, M.D., CAROLA SCHWARZFELD, ULF LAUFER, M.D., DIETER LIERMANN, M.D., AND WALTER ZIDEK, M.D.:** Prevention of Radiographic-Contrast-Agent-Induced Reductions in Renal Function by Acetylcysteine; July 20, 2000; Volume 343, 180-184
328. **TERRAGNO, N., D. A. TERRAGNO, AND J. C. MCGIFF.** Contributions of prostaglandins to the renal circulation of conscious, anesthetized, and laparotomized dogs. *Circ. Res.* 40: 590-595, 1977.
329. **TERVAHARTIALA P, KIVISAARI L, KIVISAARI R, ET AL:** Structural changes in the renal proximal tubular cells induced by iodinated contrast media – *Nephron*; 1997; 76:96–102.
330. **TERVAHARTIALA P, KIVISAARI L, KIVISAARI R, VIRTANEN I, THATTE L, VAAMONDE CA :** Drug-induced nephrotoxicity – *Postgraduate medecine*; december 1996; vol 100, N°6.
331. **TOTO RD, ANDERSON SA, BROWN-CARTWRIGHT D, KOKKO JP, BRATER DC.:** Effects of acute and chronic dosing of NSAIDs in patients with renal insufficiency. *Kidney Int*; 1986; 30:760–768.

332. **TOUATI C, IDEE JM, DERAY G, ET AL.:** Modulation of the renal effects of contrast media by endothelium-derived nitric oxide in the rat.- *Invest Radiol*; 1993; 28: 814-20.
333. **TOUBEAU, G., G. LAURENT, M. B. CARLIER, S. ABID, P. MALDAGUE, J. A. HEUSON-STIENNON, AND P. M. TULKENS:** Tissue repair in rat kidney cortex after short treatment with aminoglycosides at low doses: a comparative biochemical and morphometric study- *Lab. Invest.*; 1986.;54:385-393.
334. **TSURUYA K., MASANORI, MASATOMO TANIGUCHI, KYOICHI FUKUDA, HIDETOSHI KANAI, HIDEKI HIRAKATA, MITSUO, IIDA. :** Antioxydant ameliorates cisplatin-induced renal tubular cell death through inhibition of death receptor – *Am. J. Physiol.*; 2003; 285: F208-F218.
335. **TULKENS, P. M. :**Experimental studies on nephrotoxicity of aminoglycosides at low doses: mechanisms and perspectives- *Am. J. Med.*; 1986; 80(Suppl. 6B):105-114.
336. **TULKENS, P. M.:** Nephrotoxicity of aminoglycosides. *Toxicol. Lett*;1989; 46:107-123.
337. **TUMLIN JA, WANG A, MURRAY PT, MATHUR VS:** Fenoldopam mesylate blocks reductions in renal plasma flow after radiocontrast dye infusion: a pilot trial in the prevention of contrast nephropathy - *Am Heart J*; 2002; 143:894–903.
338. **UDEA AJ, NYGREN, HANSELL P, ET AL:** Influence of contrast media on single nephron glomerular filtration rate in rat kidney - *Acta Radiologica*; 1992; 33:596-599
339. **UDEA J, NYGREN A, HANSELL P, ET AL:** Effect of intravenous contrast media on proximal and distal tubular hydrostatic pressure in the rat kidney - *Acta Radiologica*; 1993; 34:83-87.
340. **UDER M, HUMKE U, PAHL M, ET AL:** Nonionic contrast media iohexol and iomeprol decrease renal arterial tone: comparative studies on human and porcine isolated vascular segments - *Invest Radiol*; 2002; 37:440–447.
341. **VAN BAMBEKE, F., P. M. TULKENS, R. BRASSEUR, AND M.-P. MINGEOT LECLERCQ:**Aminoglycoside antibiotics induce aggregation but not fusion of negatively-charged liposomes- *Eur. J. Pharmacol.*; 1995 ; 289:321-333.
342. **VANDEWALLE, A., N. FARMAN, J. P. MORIN, J. P. FILLASTRE, P. Y. HATT, AND J. P. BONVALET:** Gentamicin incorporation along the nephron: autoradiographic study on isolated tubules- *Kidney Int.*; 1981; 19:529-539.
343. **VERPLANCKE A.J.W.,HERBER R.F.M., DE WIT R., HOF C.H.N.:**Comparison of renal function parameters in the assesment of cisplatin induced nephrotoxicity- *Nephron*; 1994; 66, 267-272.
344. **VERPOOTEN GA, GIULIANO RA, VERBIST L, ET AL.:** A once-daily dosage schedule decreases the accumulation of gentamicin and netilmicin in the renal cortex of humans- *Clin Pharmacol Ther*; 1989; 44:1–5.
345. **VINCENT L. M. ESNAULT:** Radiocontrast media-induced nephrotoxicity in patient with renal failure: rationale for a new double-bind, prospective, randomized, trial testing calcium channel antagonists – *Nephrol dial transplant*; 2002; 1362, 1364.
346. **VOINOT LAVAL G.:** Toxicité comparée du méloxicam et du carprofen pour le traitement à long terme de l'arthrose du chien. Etude bibliographique- *Thèse Vet. Alfort* ; 2001.
347. **VON WATTENWYL T. , SANDOZ P.:** Néphrites interstitielles aiguës- *Forum Med. Suisse* ;17 septembre 2003 ; p 891-897.
348. **WALKER, P. D., AND S. V. SHAH:** Gentamicin enhanced production of hydrogen peroxide by renal cortical mitochondria- *Am. J. Physiol.*; 1987; 253:C495-C499.
349. **WAN Y-X J G , MD, Y-F JIA, MSC, K-M CHEN, MD AND S K MORCOS:** Radiographic contrast media induced nephropathy: experimental observations and the protective effect of calcium channel blockers - *British Journal of Radiology*; 2001, 1103-1108.
350. **WANG. W ET AL:** Decreased expression of extracellular superoxide dismutase (EC-SOD) in the kidney during endotoxemic acute renal failure (ARF) in mice – *J. Am. Soc. Nephrol.* In press; 2001.
351. **WATANABE, M:** Drug-induced lysosomal changes and nephrotoxicity in rats- *Acta Pathol. Jpn.*; 1978; 28:867-889.
352. **WEIR MR, FROCH L. :** Weighing the renal effects of NSAIDs and COX-2 inhibitors - *Clinical Dilemmas* 2000; 1:3–12.
353. **WEIR MR, MD:** Renal effects of nonselective NSAIDs and coxibs – *Cleveland Clinic Journal of Medecine* ; Volume 69 • Supplement ; S153-S158.
354. **WEISBERG LS, KURNIK PB, KURNIK BR:** Radiocontrast-induced nephropathy in humans: role of renal vasoconstriction - *Kidney Int*; 1992; 41:1408–1415.
355. **WHELTON A, HAMILTON CW:** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function – *J Clin Pharmacol*; 1991; 31:588-98.
356. **WHELTON A, SCHULMAN G, WALLEMARK C, DROWER EJ, ISAKSON PC, VERBURG KM, ET AL.:** Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly- *Arch Intern Med* ; 2000;160(10): 1465-70.
357. **WHELTON A.:** Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med* ;1999; 106(suppl B):13S–24S.
358. **WHELTON, A :** Renal and related cardiovascular effects of conventional and COX-2-specific NSAIDs and non NSAID analgesics- *Am J Ther*; 2000; 7:63.
359. **WITT LM, JONES TW, MOORE L. :** Stimulation of the renal endoplasmic reticulum calcium pump: a possible biomarker for platinate toxicity - *Toxicol. Appl. Pharmacol*; Fev 1988; 92(2): 157-69.
360. **WONG N.L.M., WALKER V.R., WON E.F.C., SUTTON R.A.L.:** Mechanism of polyuria after cisplatin therapy- *Nephron*; 1993; 65, 623-627.
361. **WOOD P.A., HRUSHESKY W.J.M.:** Cisplatin-associated anemia:an erythropoietin deficiency syndrome- *J.Clin.Invest.*; 1995; 95, 1650-1659.

362. **WORONIECKI R., DEVARAJAN P.** : Acute Tubular Necrosis – Emedecine.com; january 2002.
363. **XIE LI-PING, C.SKREZEK, H.WAND:** Amino acids protective effects on experimental acute renal failure - Journal of Zhejiang University SCIENCE; 2000 ; Vol. 1, No. 2, p.212-217.
364. **YOSHIOKA T, FOGO A, BECKMAN JK:** Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast media-induced renal injury in volume depletion - Kidney Int; 1992; 41:1008–1015.
365. **ZAMBRASKI EJ:** The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function: experimental studies on animals – Semin Nephrol; 1995; 15:205-13.
366. **ZAMBRASKI, E. J., D. C. ATKINSON, AND J. DIAMOND.** Effects of salicylate vs. aspirin on renal prostaglandins and function in normal and sodium-depleted dogs. J. Pharmacol. Exp. Therap.; 1988 ; 247: 96-103 .
367. **ZHAN, Y., WATER, B., WANG, Y., & STEVENS, J. :** The roles of caspase-3 and casp-2 in chemically-induced apoptosis but not necrosis of renal epithelial cells - Oncogene.; 1999; 18, 6505–6512.
368. **ZHANG J, DUARTE CG, ELLIS S :** Contrast medium and mannitol-induced apoptosis in heart and kidney of SHR rats - Toxicol Pathol; 1999; 27:427–435.
369. **ZHANG JG, LINDUP WE. :** Role of mitochondria in cisplatininduced oxidative damage exhibited by rat renal cortical slices.-*Biochem Pharmacol* ;1993; 45;:2215–2222.

CONCLUSION

Le rein est un organe complexe impliqué dans de nombreux processus biologiques qui sont assurés par ses propriétés métaboliques, sa capacité à synthétiser des hormones et par sa considérable aptitude de filtration, de sécrétion, et d'excrétion. L'ensemble de ces propriétés biologiques lui confèrent un rôle déterminant dans le maintien de l'homéostasie du milieu extracellulaire et le rendent particulièrement sensible à l'action de nombreux médicaments.

L'incidence des insuffisances rénales induites par l'absorption de médicaments a longtemps été sous-estimée. Actuellement, il est reconnu que tout type d'insuffisance rénale aiguë ou chronique doit faire suspecter une origine médicamenteuse. Cependant, la contribution des médicaments dans l'incidence globale des néphropathies aiguës et chroniques reste encore mal définie. Une enquête épidémiologique menée en milieu hospitalier pendant un an par la société de néphrologie a révélé que 20% des IRA admises à l'hôpital sont d'origine médicamenteuse, les IRA représentant 1% des admissions et que 20 à 40 % des IRA acquises en milieu hospitalier sont liées à la toxicité rénale des médicaments.

Aucune donnée équivalente n'est actuellement disponible en médecine vétérinaire même si le nombre de médicaments ayant entraîné une insuffisance rénale ne cesse de s'accroître même si démarche de détermination de l'étiologie médicamenteuse est rarement effectuée. Ce travail recense l'essentiel des données bibliographiques disponibles et traite des mécanismes impliqués dans l'installation des néphropathies médicamenteuses. En effet, le rein est très richement vascularisé et très sensible à l'ischémie, les surfaces de contact sont importantes et le pouvoir de concentration du rein entraîne une accumulation de substances néphrotoxiques dans l'interstitium après réabsorption. Ainsi, les médicaments pourront affecter les différentes fonctions rénales et les différents éléments constitutifs du parenchyme suivant des processus physiopathologiques complexes et variés faisant intervenir une action pharmacologique directe de la molécule ou un mécanisme immuno-allergique. La compréhension des mécanismes impliqués et des risques qui sont associés à l'ingestion de ces composés doit permettre au vétérinaire d'anticiper l'apparition de l'insuffisance rénale et son action doit œuvrer pour limiter l'instauration de lésions définitives tant les possibilités thérapeutiques pour traiter les carnivores domestiques sont limitées à un traitement souvent symptomatique et palliatif alors que les méthodes d'investigation de la fonction rénale essaient de se développer.

Le Professeur responsable
De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon
Lyon

Le Président de la thèse
Professeur André MORIN

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 11 DEC. 2003
Pour le Président de l'Université
Le Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales
Professeur F. MAUGUIERE

Vu : Le Directeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de

Pour le Directeur empêché,
Le Directeur - Assesseur

Professeur J-F CHARY

Professeur Gilles BOURDOISEAU



NOM PRENOM : MOREIRA Sylvie

TITRE : Néphropathies d'origine médicamenteuse chez les carnivores domestiques.

Thèse Vétérinaire : Lyon, le 26 février 2004

RESUME :

Le rein, par ses fonctions spécifiques, ses caractéristiques physiologiques et anatomiques, présente une vulnérabilité particulière à la toxicité iatrogène.

L'étude bibliographique des diverses néphropathies d'origine médicamenteuse chez les carnivores domestiques met en évidence les mécanismes d'action toxique et les contextes physiopathologiques impliqués dans le déclenchement de l'insuffisance rénale aiguë ainsi que les stratégies préventives permettant de limiter la survenue d'effets indésirables rénaux.

MOTS CLES :

- Néphropathies
- Médicaments
- Insuffisance rénale
- Carnivores domestiques
- Effets secondaires
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- Aminosides
- Produits de contraste
- Cisplatine

JURY :

Président :	Monsieur le Professeur MORIN
1 ^{er} Assesseur :	Monsieur le Professeur BURONFOSSE
2 ^{ème} Assesseur :	Monsieur le Professeur GARNIER

DATE DE SOUTENANCE :

Le 26 février 2004

ADRESSE DE L'AUTEUR :

Mauchamp
38110 Saint Clair de la Tour