

ORIGINAL ARTICLE**Drug-induced acute kidney injury in patients of the Military University Regional Hospital of Constantine**Mahmoud BOUSAKHRIA¹, Djahid BENDJEDDOU¹, Doria KHELFAOUI¹, Ahsène ATIK²

1. Faculté de médecine de Constantine université 3, HMRUC, service de Néphrologie - Algérie
2. Faculté de médecine d'Annaba, CHU Annaba, service de Néphrologie - Algérie

ABSTRACT

Introduction. Renal drug toxicity is the most frequent aspect of drug-induced acute kidney injury (Drug-induced AKI). This study aims to determine the incidence of drug-induced AKI, and to study the clinical, biological and evolutionary characteristics of adult patients with AKI at Regional Military Hospital of Constantine (RMHC). **Methods.** this is prospective study, over a period of two years, from January 2017 to December 2018, interesting patients with drug-induced AKI hospitalized or seen at the outpatient clinic at RMHC. Variables were collected in a pre-established data collection form. Data entry and analysis were carried out using SPSS software version 20.0. **Results.** A total of 104 cases of drug-induced AKI were included in the study out of 636 AKI diagnosed from all causes, an incidence of 16.35%. Mean age was 60.48 ± 16.59 years, with a sex ratio M/F of 1.21. Drugs altering renal autoregulation were responsible for 51% of drug-induced AKI; followed by combinations of several nephrotoxic drugs in 15.4% of cases; chemotherapy products in 11.5%; contrast products in 9.6%; and antibiotics in 5.8%. At 6 months of the AKI episode, 20% of our patients recovered a GFR > 60 ml / min, 55.8% presented a chronic kidney disease (CKD) stage 3, 15.8% CKD stage 4 and 8.4% CKD stage 5. Our study identified some factors of poor prognosis for progression to CKD, such as advanced age, history of diabetes and cancer, significant proteinuria, drug-related factors represented by chemotherapy products, concomitant intravenous and enteral route of administration as well as prolonged exposure to the drug, hypertensive patients under chemotherapy or Drugs altering renal autoregulation, and diabetic under chemotherapy or non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). **Conclusions.** Subjects with drug AKI are at risk of developing CKD. Preventive measures should be taken by carefully prescribing the drugs identified in this study.

ARTICLE HISTORYReceived 09 Feb 2024
Accepted 08 Apr 2024**KEYWORDS**Chronic kidney Disease;
Drugs, Incidence; Drug-
induced acute kidney injury;
Prognostic factors.**CORRESPONDING AUTHOR**Mahmoud BOUSAKHRIA
bousakhria@yahoo.com**1. INTRODUCTION**

L'incidence de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) est en augmentation. Cela est dû au vieillissement de la population et à un recours accru à des techniques thérapeutiques et/ou diagnostiques comportant un risque de dégradation de la fonction rénale [1]. Les effets indésirables médicamenteux sont une cause majeure de morbi-mortalité et la prévention des

accidents demeure le meilleur moyen de réduire la morbidité. Il est donc important de les reconnaître et d'établir une relation causale entre le médicament et les effets indésirables [2]. Bien que la plupart des patients retrouvent leur fonction rénale antérieure, des études récentes ont identifié un lien entre l'apparition de l'IRA et le risque de maladie rénale chronique [1].

L'IRA médicamenteuse est définie par une dégradation aiguë de la fonction rénale secondaire à l'administration d'un ou de plusieurs médicaments [3], c'est une situation fréquente mais souvent mal reconnue en pratique clinique. L'incidence de cette problématique est en hausse en raison de l'apparition de nouvelles molécules potentiellement néphrotoxiques et de la multiplication des prescriptions médicamenteuses ainsi que de l'automédication [4]. Du fait de sa riche vascularisation (25 % du débit cardiaque), le rein est un organe particulièrement vulnérable à la toxicité des médicaments présents dans l'organisme [5, 6]. En 2013, la néphrotoxicité secondaire à un médicament représentait 15 à 27 % des IRA dans les hôpitaux américains. Le taux de récupération de la fonction rénale antérieure est de 46 à 74 % selon les facteurs de risque et la sévérité de l'atteinte [5,7].

2. PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude monocentrique, prospective intéressant tous les patients adultes hospitalisés et vus en consultation dans les différents services de l'HMRUC (Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine) pour IRA, puis on a sélectionné ceux qui présentent une IRA médicamenteuse, pendant une durée de 02 ans, allant du 01 Janvier 2017 au 31 Décembre 2018. Les éléments recueillis dans la fiche des données incluent les volets suivants: les données démographiques (l'âge, le sexe et la profession), les données cliniques (la date d'admission ou de consultation, le service d'hospitalisation, les antécédents personnels, le traitement, le motif de consultation ou d'hospitalisation, le début de la symptomatologie, la date du diagnostic et les signes fonctionnels), les médicaments suspects (la date de la prise, le mode de prise et la durée d'utilisation), les explorations biologiques (FNS, Urée sanguine, Créatinine sérique, le stade d'IRA selon la classification de KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes)[8], le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) selon la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) simplifiée [9], l'ionogramme sanguin, la protéinurie des 24h et l'ionogramme urinaire. La prise en charge fait appel à: l'arrêt des médicaments suspects, d'hyperdiurèse, l'épuration extrarénale, les corticoïdes et autres selon le terrain et les données évolutives (l'évolution immédiate de la fonction rénale et à 06 mois). Dans cette étude on a inclus, les patients répondants aux critères suivants : sujets ayant une IRA biologiquement définie par une créatinémie >12 mg/l et une urémie >0,4 g/l, sujets des deux sexes, sujets dont l'âge est supérieur à 16 ans, et les sujets hospitalisés et vus en consultation pour suspicion d'une IRA médicamenteuse.

La saisie et l'analyse des données sont effectuées à l'aide du logiciel SPSS version 25. Les variables qualitatives sont décrites en fonction de leur répartition en pourcentage. Pour les variables quantitatives, nous avons calculé la moyenne, l'intervalle de confiance à 95 %, l'écart type et la médiane. Pour comparer les

proportions, nous avons utilisé les tests statistiques : Khi-2 de Pearson. Test t de Student pour comparer deux moyennes. Le p représente le degré de signification du test statistique. Le risque d'erreur alpha est fixé à 5 %. Les courbes de survie rénale sont faites selon le modèle de Kaplan-Meier pour chaque critère analysé, la comparaison statistique entre les courbes de survie rénale est effectuée par le test de Logrank avec un seuil de signification $p < 0,05$. Pour l'analyse multivariée, le modèle de la régression de Cox a permis de déterminer les facteurs de risque de survenue de l'IRC après six mois suite à l'exposition de médicaments en fonction d'un ou de plusieurs facteurs prédictifs.

3. RESULTATS

Au total, 636 patients atteints d'IRA sont admis, ou vus en consultation aux différents services de l'HMRUC dont 104 cas sont atteints d'une IRA médicamenteuse soit une incidence de 16,35 %. Il y a une légère prédominance masculine : 57 hommes (54,8 %) et 47 femmes (45,2 %), avec un sex-ratio (H/F) de 1,21. La moyenne d'âge est de $60,48 \pm 16,59$ ans. La tranche d'âge 61-70 ans est la plus représentée (34,62 %) (Figure 1). La moitié des patients (48,1 %) sont des retraités, 35,6 % sont sans profession et 13,6 % sont des fonctionnaires. L'IRA médicamenteuse est survenue au cours de l'hospitalisation dans les différents services de l'HMRUC dans 74 % des cas. Le service de néphrologie est le premier service d'hospitalisation avec 24 patients (31,2 %), suivi du service d'oncologie avec 21 patients (27,3 %), le service de médecine interne et les urgences médicales avec 8 malades (10,4 %) pour chaque service, le service de cardiologie avec 5 malades (6,5 %), le service de gastro-entérologie avec 3 malades (3,9 %), l'hématologie et l'urologie avec 2 malades (2,6 %) pour chacun, et les services maladies infectieuses, ophtalmologie, orthopédie et psychiatrie avec un patient (1,3 %) de chaque service. Nos patients sont recrutés suite à la découverte fortuite d'une insuffisance rénale lors d'un bilan biologique dans 46,2 %. Les troubles digestifs ont révélé l'IRA dans 15,4 % des cas et l'injection de produit de contraste dans 15,4 % des cas. Le délai moyen entre le début de la symptomatologie et la découverte de l'IRA est de 18,36 jours (extrêmes : 3-90 jours).

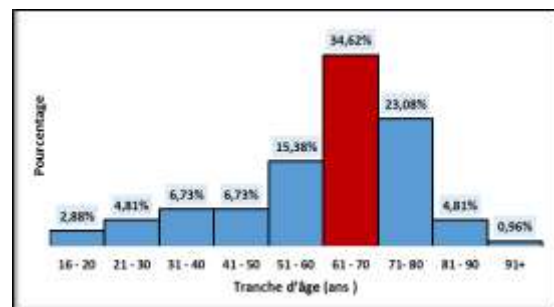


Figure 1. Distribution de l'IRA médicamenteuse selon l'âge.

Dans les antécédents personnels, il y a lieu de signaler une prédominance de l'hypertension artérielle (HTA) avec 65,4 %, suivie du diabète dans 41,3% des cas et des néoplasies dans 22,1 %. Les autres antécédents sont les maladies : hématologiques, de systèmes, neurologiques, psychiatriques, ophtalmologiques, ainsi que la tuberculose rénale dans 1,9 % des cas pour chacune d'elles et un cas de greffe rénale. Par ailleurs 2 patients n'ont présenté aucun antécédent identifié (Figure 2).

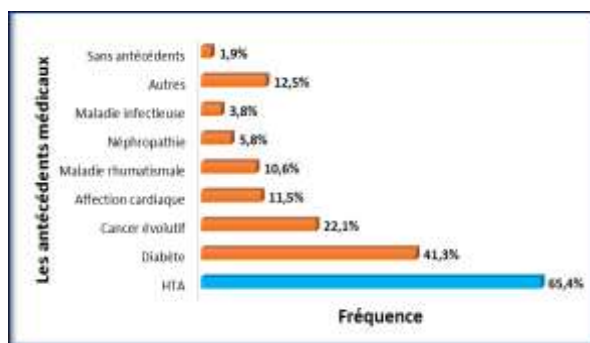


Figure 2. Distribution des patients selon les antécédents médicaux.

Les médicaments mis en cause sont les médicaments qui altèrent l'autorégulation rénale (MAAR) dans 51 %, suivis des associations de plusieurs médicaments néphrotoxiques (MAAR, produits de contraste (PC) et les anticancéreux) dans 15,4 % des cas (Tableau 1).

Tableau 1. Distribution des patients selon le type du médicament néphrotoxique.

Médicaments	Effectif	Pourcentage
Médicaments altérant l'autorégulation rénale	53	51%
Associations de plusieurs médicaments	16	15,4%
Produits de chimiothérapie	12	11,5%
Produits de contraste	10	9,6%
Antibiotiques	6	5,8%
Immunosuppresseurs	1	0,9%
Autres	6	5,8%
Total	104	100%

Cinquante-trois patients sont exposés aux médicaments altérant l'autorégulation rénale, principalement les ARAII (Antagoniste du récepteur de l'angiotensine II), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les diurétiques. L'association d'un ARAII au diurétique est responsable de 32,1 % des IRA médicamenteuses par altération de l'autorégulation rénale suivie des AINS dans

22,6 % des cas. L'ARAI est incriminé seul dans la survenue d'IRA médicamenteuse chez 4 patients (7,5 %) et associé à d'autres médicaments altérant l'autorégulation rénale chez 28 patients (52,8 %). L'AINS est incriminé seul chez 12 patients (22,6 %) et associé à d'autres MAAR dans 20,7 %. Les diurétiques associés à d'autres MAAR sont incriminés dans 58,5 % des cas. L'exposition à plusieurs associations des médicaments est incriminée chez 16 patients soit 15,4 %. Ces associations sont la combinaison de deux classes thérapeutiques ou plus : les MAAR, les produits de chimiothérapie et les PC. La prescription concomitante d'ARAI, de diurétiques et de PC est responsable de 43,8 % des IRA. L'ARAI est incriminé en association avec les diurétiques, les PC ou la chimiothérapie chez 13 patients. Les patients sont exposés aux produits de chimiothérapie dans 11,5 % des cas, dominés par les sels de platine. Le cisplatine est responsable de 41,7 % des IRA médicamenteuses induites par les produits de chimiothérapie lorsqu'il est prescrit seul et dans 8,3 % lorsqu'il est associé à d'autres médicaments de chimiothérapie. Les dérivés du platine (Carboplatine ou l'Oxaliplatine) sont responsables d'IRA médicamenteuse chez 3 patients. Les patients présentant une IRA médicamenteuse induite par les PC sont exposés aux produits de contraste iodés chez 9 patients et un cas exposé au gadolinium. Les antibiotiques incriminés dans notre étude sont : les Aminocyclitol, les Céphalosporines, l'Amoxicilline/acide clavulanique et la Vancomycine. Les bêta-lactamines sont responsables de 66,7 % des IRA médicamenteuses dues aux antibiotiques. D'autres médicaments provoquant une IRA toxique sont retrouvés tels que : l'allopurinol, le phénobarbital, le paracétamol et le soriatane.

Selon la durée d'exposition médicamenteuse, la néphrotoxicité médicamenteuse peut être classée comme : aiguë (1 à 7 jours) constatée dans 44,2 % des cas, subaiguë (8 à 90 jours) dans 37,5 % des cas et chronique (> 90 jours) dans 18,3 % des cas (Figure 3.).

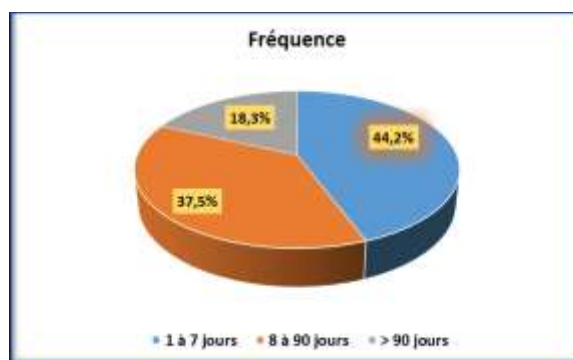


Figure 3. Distribution des patients selon la durée d'exposition médicamenteuse.

Le mode de prise des médicaments est per os dans 55,8 % des cas, intraveineux (IV) dans 34,5 % des cas, IV + per os dans 5,8 % et intramusculaire (IM) + per os dans 3,8 %. Les principales

caractéristiques cliniques retrouvées sont la fièvre (13,5 %), l'hypovolémie (39,4 %), les troubles digestifs (76 %), les signes immuno-allergiques (5,8 %), l'oligo-anurie (19,2 %) et les œdèmes (8,7 %).

Sur le plan biologique, le taux moyen de créatinine sanguine est égal à $31,36 \pm 19,89$ mg/l. L'IRA est classée stade I selon la classification KDIGO dans 41,3 % des cas et stade II dans 36,5 % des cas. La dyskaliémie est observée chez 51,9 % des patients ; il s'agit d'une hyperkaliémie dans 44,2 % des cas. Une dysnatrémie est retrouvée dans 25 % des cas avec 22,1 % d'hyponatrémie. La protéinurie supérieure à 3 g/24h est retrouvée chez 8,7 % des patients. La plupart des patients (87,5 %) ont arrêté le médicament incriminé et 59,6 % ont reçu une réhydratation (Figure 4).

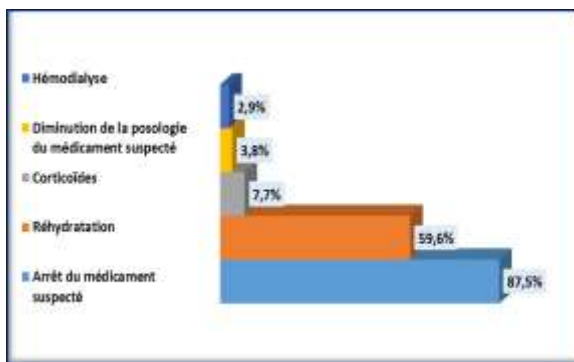


Figure 4. Distribution des patients selon la prescription thérapeutique.

L'évolution est marquée par l'amélioration de la moyenne de la créatinine et de l'urée sanguine après la prise en charge par rapport à l'admission, on retrouve respectivement 9,78 mg/l et 0,3 g/l avec une différence statistiquement très significative pour les deux $p = 0,001$.

A la date de point (après 6 mois), 9 patients soit 8,7 % sont décédés, 7 hommes et 2 femmes. Le calcul de la clairance par la formule de MDRD retrouve un DFG ≥ 60 ml/min dans 20 % des cas, une IRC stade 3 dans 55,8 % des cas, une IRC stade 4 dans 15,8 % des cas et une IRC stade 5 dans 8,4 % des cas.

L'étude des facteurs de progression pour l'IRC est faite par les courbes de survie rénale Kaplan-Meier et le modèle de régression Cox ; les variables introduites dans le modèle de Cox sont celles associées significativement à l'IRA dans l'analyse univariée de Kaplan Meier mais aussi les autres variables connues dans la littérature comme des facteurs pronostiques. Dans notre étude, le modèle de Cox a permis de dégager les facteurs pronostiques d'évolution vers l'IRC suivant (Tableau 2) : facteurs liés au patient (un âge avancé, un diabète, un cancer, une protéinurie de 24h > 1 g), les facteurs liés au médicament (la voie d'administration, l'exposition prolongée au médicament, les produits de chimiothérapie), les facteurs liés au patient et au

médicament (hypertendu sous MAAR ou chimiothérapie, diabétique sous chimiothérapie ou AINS).

Tableau 2. Facteurs pronostiques de survie rénale identifiés dans le modèle final de Kaplan-Meier et Cox.

Facteurs	Kaplan-Meier		COX	
	P	Logrank	P	Logrank
Age ≥ 65 ans	0,008		0,01	
Diabète	0,018		0,009	
Cancer	0,006		0,008	
Diurèse	Conservée	0,026	0,019	
	Oligo-anurie	0,41	0,584	
	Polyurie	0,53	0,032	
Durée d'utilisation des médicaments (j)	1 à 7	0,627	0,377	
	8 à 90	0,178	0,043	
	> 90	0,035	0,012	
Voie d'administration	IM+ Per Os	0,509	0,642	
	IV	0,046	0,016	
	IV+ Per os	0,008	0,009	
	Per os	0,05	0,012	
Produits de chimiothérapie	0,0001		0,0001	
Protéinurie de 24h >1g	0,003		0,023	
Hypertendu sous MAAR	0,041		0,05	
Hypertendu sous anticancéreux	0,001		0,001	
Diabétique sous AINS	0,042		0,031	
Diabétique sous anticancéreux	0,001		0,001	

4. DISCUSSION

La néphrotoxicité médicamenteuse est un événement indésirable fréquent qui contribue à la morbidité et à l'augmentation du recours aux soins de santé. Nos connaissances actuelles sur les maladies rénales d'origine médicamenteuse sont limitées en raison de la présence de plusieurs classifications de l'IRA (la classification de RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss and End stage renal disease) [10], AKIN (Acute Kidney Injury Network) [11], et la classification de KDIGO[8]) et de l'évaluation incomplète des facteurs de risques concomitants à long terme. Il en est de même pour les études prospectives axées sur la détermination de l'incidence de l'IRA médicamenteuse au monde qui sont peu nombreuses. La plupart des études sont rétrospectives et portent principalement sur des médicaments à toxicité prévisible et sur leur suivi thérapeutique [12]. Selon les données de la littérature, l'évaluation précise de l'incidence de l'IRA médicamenteuse reste délicate ; les données de 2008 trouvent que la toxicité rénale induite par les médicaments représente 15 à 27 % des cas d'IRA recensés à l'hôpital [13]. Dans les années 80 du siècle dernier et dans une étude multicentrique, Kleinknecht et al [14] rapportent une incidence de 18,3%, enregistrée dans 58 unités de néphrologie françaises. Uchino et al [15] en 2005 estiment que des lésions rénales aiguës d'origine médicamenteuse touchent jusqu'à 19 % des patients hospitalisés. Bentley et al [16] en 2010, estiment l'IRA médicamenteuse à 25% des cas d'IRA. Selon Nkoyock en 2015 [17], l'atteinte rénale toxique médicamenteuse représente

18,3% des IRA. En Algérie, deux études intéressantes méritent d'être citées dans notre travail : l'étude de Sari Hamidou [18] et l'étude de Hanba [19]. Dans l'étude prospective de Sari Hamidou s'étalant sur 16 mois [18], des IRA sont recrutées au niveau des différents services du CHU de Tlemcen. Il s'agit de 579 cas d'IRA dont la néphrotoxicité médicamenteuse représente 18% des IRA recensées dans l'hôpital. Ces résultats concordent avec notre étude, qui révèle qu'un sixième (1/6) des cas d'IRA recensés à l'HMRUC sont des IRA médicamenteuses, soit un taux d'incidence de 16,35%. Par ailleurs, l'étude de Hanba portant sur les cas d'IRA chez l'adulte sur une période d'une année (2017), l'IRA induite par les médicaments est observée chez 38,4 % des patients de l'HMRUCO [19].

L'âge moyen de nos patients est de 60,48±16,59 ans ; il est identique à celui des études algériennes, de l'étude de Nkoyock [17] et celle de Bénard-Larivière [20] ; ce qui supposerait que le risque de survenue de l'IRA médicamenteuse augmenterait avec l'âge. En effet, plus on prend de l'âge et plus on consomme des médicaments potentiellement néphrotoxiques pour traiter les différentes comorbidités telles que le diabète et l'HTA.

L'hypertension artérielle est la comorbidité la plus fréquente (65,4%) avec une ancienneté moyenne de 11,91± 9,47 ans, une fréquence très proche à la nôtre constatée par Hanba [19] trouvant 59,9% de patients hypertendus, tandis que Toumi [21] rapporte 80 % d'HTA, et Nkoyock [17] 50%. Plusieurs auteurs rapportent des fréquences plus basses comme Errami [22] avec 28,2 % des cas, et Abdelsalam [23] 39,7 % des cas. Les patients de notre série sont diabétiques dans 41,3% des cas, avec une ancienneté moyenne de 13,3±7,64 ans, ce résultat est identique à celui de Hanba [19] (44,3 %) et Errami [22] (43,6%). Par contre, chez Nkoyock [17] et Blix et al [24], il n'y a que 18% de diabétiques dans la population enquêtée et l'étude Oby 25 [25] trouve un taux de 28%. Les patients de notre série sont cancéreux dans 22,1% des cas, résultat identique à celui de Hanba [19] (23%), et pour l'étude Sari-Hamidou [18] on trouve un cancer dans 14,8% des cas dominé par le cancer digestif.

Dans notre série, les MAAR occupent la première place dans les médicaments incriminés dans l'IRA médicamenteuse avec 51% des cas, dominées par la combinaison ARAII+diurétiques qu'on retrouve dans 32,1% des cas, suivie par les AINS dans 22,6% des cas. Nos résultats rejoignent ceux de l'étude de Toumi [21], qui retrouve les MAAR dans 60% des cas. Par contre Hanba [19] retrouve 26% d'IRA, Kévin [26] et Pierson-Marchandise [27] retrouvent 16% d'IRA induites par les inhibiteurs de SRA ; Kleinknecht [14] et Abdelsalam [23] constatent que les AINS sont responsables, respectivement, de 30,9 % et 25,6% des cas; Errami [22] constate que 15,38% des IRA sont liées aux diurétiques. Cette augmentation de la fréquence des IRA liées aux MAAR pourrait être expliquée par l'augmentation de la prescription des diurétiques en association fixe avec les ARAII dans le traitement de l'HTA. Concernant les IRA liées aux AINS, leur fréquence élevée est due soit à une augmentation de la

prescription de ces derniers seuls ou en association avec d'autres types de médicaments (IEC, diurétiques) soit à une automédication.

L'association de plusieurs médicaments pourrait être responsable de 15,4% des IRA médicamenteuses, résultat similaire à celui de Hanba [19] qui retrouve 12,4% des cas, mais plus bas à celui que rapporte Pierson-Marchandise [27] et Toumi [21] qui retrouvent respectivement 55,1% et 46,5% des cas. La prescription concomitante d'ARAII, de diurétiques et de produits de contraste est responsable de 43,8 % des IRA dans notre série.

Les produits de chimiothérapie peuvent être responsables de 11,5% d'IRA médicamenteuse avec une différence statistiquement significative entre les deux sexes ($p = 0,035$), dominée par le Cisplatine dans 41,7 % des cas. On rejoint par ces résultats l'étude de Pierson-Marchandise [27] qui retrouve 10,7 % des cas, alors que les autres retrouvent une fréquence plus basse : Kévin [26] 4%, Kleinknecht [14] 3,7 % et Errami [22] 2,56 %. D'autres produits anticancéreux ont été retrouvés dans notre série à savoir : les dérivés du platine (Carboplatine ou l'Oxaliplatine), les antiangiogéniques (Bévacizumab, Everolimus), le Gemcitabine, le Dacarbazine et l'Adriamycine.

L'IRA aux PC apparaît comme la troisième cause d'IRA acquise durant l'hospitalisation [28, 29] malgré l'existence de moyens de prévention bien conduits. Dans notre série, on constate 9,6 % des cas, un résultat similaire à celui de Hanba [19] et Kévin [26] avec 10 % et Toumi [21] avec 7 %, mais nettement inférieur à celui d'Errami [22] qui retrouve 25,6 % et Ait Lounis [30] qui constate un chiffre un peu plus élevé à 39,1 % des cas.

Le pronostic néphrologique à long terme est globalement satisfaisant, le taux de récupération de la fonction rénale varie de 46 à 74 % des cas selon les facteurs de risque et la sévérité de l'atteinte [7]. En effet, les études épidémiologiques publiées montrent que de nombreux patients survivant à une IRA, développent ou aggravent une maladie rénale chronique [31]. Pour notre série, après la prise en charge, 22,1 % des cas ne présentent aucune amélioration, ce qui rejoint les séries de Toumi [21] et Ait Lounis [30] qui ne trouvent aucune amélioration, respectivement, dans 25 % et 20,75 % des cas.

Nous manquons d'informations actuelles sur l'évolution des maladies rénales liées aux médicaments en raison de l'évaluation incomplète des facteurs de risque et de l'absence de données sur les résultats à long terme. Dans notre étude, le modèle de Cox a permis d'identifier les facteurs pronostiques d'évolution vers l'IRC. Dans la majorité des études sur l'IRA, l'âge avancé favorise la survenue de la défaillance rénale. Plusieurs facteurs prédisposent le sujet âgé à développer une IRC suite à une IRA médicamenteuse comme [2,32] : l'existence chez ces patients d'une diminution progressive de la masse néphronique responsable d'une diminution du débit de filtration glomérulaire, la fibrose tubulo-interstitielle par réparation incomplète des tubules, l'existence d'une athéromatose diffuse qui est

responsable d'une diminution du flux sanguin rénal et l'augmentation de la prescription médicamenteuse.

Conformément aux données de la littérature, l'âge dans notre série est identifié comme un facteur de mauvais pronostic d'évolution vers l'IRC, en analyse univariée et multivariée ($p = 0,01$).

D'après la plupart des études, les comorbidités telles que l'hypertension artérielle, le diabète et l'insuffisance cardiaque sont considérées comme des facteurs de risque de l'IRA médicamenteuse [2,3,33]. Dans une étude menée par Scott et al [34], l'administration de cisplatine à des rats diabétiques prétraités à l'insuline entraîne une protéinurie, une glycosurie et une hypertrophie des reins. Ces résultats indiquent que l'état diabétique accentue la néphrotoxicité du cisplatine. Dans notre étude, on identifie le diabète et le cancer par l'analyse univariée et multivariée comme facteurs prédictifs d'évolution vers l'IRC avec, respectivement, un $p = 0,009$ et un $p = 0,008$.

Lorsqu'il y a une prise de substances qui se lient à l'albumine, une faible concentration de cette dernière entraîne une augmentation de la fraction libre du médicament, avec un risque transitoire d'effets indésirables dose-dépendants [35]. Tous les AINS peuvent provoquer une protéinurie voire un syndrome néphrotique conjointement avec la néphrite interstitielle. L'apparition d'un syndrome néphrotique induit par les AINS est généralement retardée, avec un délai moyen d'apparition de 6 mois après le début du traitement [36]. Pour notre étude, on identifie une protéinurie > 1 g/24 h comme facteur de risque d'évolution vers l'IRC avec un $p = 0,023$. Cela s'explique par la fréquence élevée du diabète, des maladies rhumatismales et des néphropathies dans notre travail ce qui entraîne une fuite urinaire de protéines chez ces patients.

Bien que des progrès considérables en termes de survie des patients et de tolérance du médicament aient été réalisés, la néphrotoxicité demeure une complication majeure de la chimiothérapie. Les effets néfastes sur les reins sont dus à la toxicité innée des médicaments et à un certain nombre de facteurs liés au patient et au médicament [33]. On rencontre une néphrotoxicité de la cisplatine chez un patient sur trois dès la première cure malgré une hydratation correctement conduite, son incidence augmente avec le nombre de cures réalisées [37]. Des études animales et humaines ont montré que l'administration de cisplatine entraîne une diminution du débit sanguin rénal, une réduction du DFG (dans 49 % des cas), de manière dépendante du temps et de la dose, ce qui peut entraîner une concentration élevée des métabolites de cisplatine et leurs accumulations dans les cellules tubulaires rénales [38]. De plus, notre étude a conclu que le traitement par chimiothérapie est un facteur de risque d'évolution vers l'IRC, surtout lorsque ce traitement est prescrit chez les diabétiques et les hypertendus.

Le risque toxique de la majorité des médicaments ne se manifeste qu'en cas de surdosage ou de traitement prolongé. Le surdosage est favorisé par une évaluation erronée de la fonction rénale du patient ou de l'association avec un autre médicament néphrotoxique [3]. Il est démontré que la durée prolongée du traitement augmente le risque de l'insuffisance rénale chronique après l'épisode aigu, comme dans le cas de la toxicité des aminosides [39], de l'amphotéricine [40] et de la colistine [41]. Les produits de chimiothérapie augmentent le risque d'atteinte de différentes structures du rein, en raison du nombre de cures élevé, de la durée du traitement (minimum 18 mois) et la prescription par la voie IV. On observe ces résultats surtout avec le cisplatine [37], les bisphosphonates [42], et le Mitomycine C [43]. Dans notre étude, on identifie la prise prolongée de médicaments pour une durée supérieure à 90 jours comme facteur de risque d'évolution vers l'IRC avec un p à 0,012.

L'incidence de l'IRA après injection de produit de contraste par voie intraveineuse semble plus faible (5 %) que par voie intra-artérielle (25 à 30 %). En intra-artériel, le recours à l'hémodialyse après l'administration de produit de contraste est de 0,7 à 7 % chez les patients insuffisants rénaux chroniques [44]. La voie d'administration peut également être un facteur de risque pour les inhibiteurs de la calcineurine, l'administration intraveineuse étant plus toxique que la voie entérale [45]. Ainsi, ils sont responsables de l'installation des néphropathies tubulo-interstitielles chroniques détruisant le parenchyme rénal [46]. Dans notre étude, on identifie l'administration par la voie IV et per os comme un facteur de risque d'évolution vers l'IRC avec un $p = 0,009$.

La recherche systématique des facteurs de risque : l'âge avancé, le diabète, l'IRC, le surdosage, l'insuffisance cardiaque, l'hypovolémie et l'association à des médicaments, chez les patients sous des médicaments néphrotoxiques par la mesure de la créatinine permet le dépistage précoce d'une dégradation de la fonction rénale [47]. Selon des études antérieures, le diabète augmente le risque d'IRA suite à l'utilisation des aminosides, des AINS et des inhibiteurs du SRA [45], alors que l'HTA est un facteur de risque d'IRA induite par les IEC/ARAII [48]. Dans notre étude, on identifie la prise des MAAR ou des produits de chimiothérapie chez les hypertendus comme un facteur de risque d'évolution vers l'IRC avec, consécutivement, un $p = 0,05$ et un $p = 0,001$. Même constatation pour la prise des AINS ou des produits de chimiothérapie chez les diabétiques, qu'on identifie comme un facteur de risque d'évolution vers l'IRC avec, consécutivement, un $p = 0,031$ et un $p = 0,001$.

La force de notre étude se caractérise par son caractère original et prospectif, néanmoins les limites de l'enquête sont l'absence de la ponction biopsie rénale pour classifier avec précision l'atteinte rénale et la courte durée de l'étude (six mois). Plus d'échantillons sont nécessaires pour déterminer d'autres médicaments néphrotoxiques.

5. CONCLUSION

Cette étude confirme que l'IRA médicamenteuse est une affection fréquente mais peu connue. La prescription d'un agent potentiellement néphrotoxique doit tenir compte du rapport bénéfice/risque. L'évolution est variable d'un patient à l'autre, la connaissance des facteurs pronostiques et leur prise en charge pourraient améliorer la fonction rénale et aider à minimiser le risque de complications rénales. Grâce à cette étude, nous avons pu identifier des facteurs de mauvais pronostic pour l'évolution vers l'IRC, tels que l'âge avancé, l'antécédent de diabète et de cancer, la présence d'une protéinurie significative, les produits de chimiothérapie, la voie d'administration concomitante par voie IV et entérale ainsi que le temps d'exposition prolongé au médicament, les hypertendus sous chimiothérapie ou MAAR et les diabétiques sous chimiothérapie ou AINS. La réduction de la morbidité passe par la prévention des accidents, qui nécessite une connaissance des facteurs de risque et des interactions médicamenteuses, ainsi que l'éviction tant que possible des médicaments néphrotoxiques et surtout de leurs associations. Il semble important de réaliser des travaux prospectifs cliniques afin d'évaluer la tolérance des médicaments et d'identifier des marqueurs précoces des atteintes rénales.

Remerciement : Un remerciement à tout le personnel qui a participé à la réalisation de ce travail.

Conflits d'intérêt : aucun en rapport avec cet article.

REFERENCES

1. Aniort J, Heng A-É, Deteix P, Souweine B, Lautrette A, Thérapeutique. Épidémiologie de l'insuffisance rénale aiguë. 2019;15(1):63-9.
2. Izzedine H. Néphrotoxicité médicamenteuse. *Néphrologie & thérapeutique*. 2018;14(3):127-34.
3. Deray BASK-GCI-BG. Toxicité rénale des médicaments. 2017.pdf. Elsevier. 2017.
4. Liotier J, Souweine B, Deteix P. Insuffisances rénales aiguës médicamenteuses. *EMC-Néphrologie*. 2004;1(4):137-42.
5. Zimmer-Rapuch S, Amet S, Janus N, Deray G, Launay-Vacher V. Néphrotoxicité des médicaments. *Revue francophone des laboratoires*. 2013;2013(455):75-82.
6. Karie S, Launay-Vacher V, Deray G, Isnard-Bagnis C. Toxicité rénale des médicaments. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2010;6(1):58-74.
7. Lriverend H, Clere N, Faure S. Insuffisance rénale et néphrotoxicité médicamenteuse. *Actualités Pharmaceutiques*. 2016;55(557):23-30.
8. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clinical Practice*. 2012;120(4):c179-c84.
9. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. 1999;130(6):461-70.
10. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical care*. 2004;8(4):R204.
11. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical care*. 2007;11(2):R31.
12. Awdishu L, Mehta RL. The 6R's of drug induced nephrotoxicity. *BMC nephrology*. 2017;18(1):124.
13. Taber SS, Pasko DAJEoods. The epidemiology of drug-induced disorders: the kidney. 2008;7(6):679-90.
14. Kleinknecht D, Landais P, Goldfarb BJN. Les insuffisances rénales aiguës associées à des médicaments ou à des produits de contraste iodés: résultats d'une enquête coopérative multicentrique de la Société de néphrologie. 1986;7(2):41-6.
15. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. 2005;294(7):813-8.
16. Bentley ML, Corwin HL, Dasta JJCcm. Drug-induced acute kidney injury in the critically ill adult: recognition and prevention strategies. 2010;38:S169-S74.
17. Nkoyock EG, Yongsi BHN, Ndié J, Ateba PEA. Étude Rétrospective Des Atteintes Rénales Toxiques Médicamenteuses Au Centre Hospitalier Universitaire De Yaoundé (2009-2014). *European Scientific Journal*, ESJ. 2016;12(27).
18. Sari-Hamidou R, Khatir LM, Bassaid I, Benmansou MJN, Thérapeutique. Épidémiologie descriptive de l'insuffisance rénale aiguë au CHU de Tlemcen. 2017;13(5):404.
19. Hanba M. Facteurs Pronostiques de l'Insuffisance Rénale Aigue chez l'adulte à l'Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran [thèse]. 2019.
20. Bénard-Larivière A, Miremont-Salamé G, Pérault-Pochat MC, Noize P, Haramburu F, Fundamental ESGobotFNoPCJ, et al. Incidence of hospital admissions due to adverse drug reactions in France: the EMIR study. 2015;29(1):106-11.
21. Toumi S, Kammoun K, Saidi W, Hachicha E, Chaabouni Y, Hamida MB, et al. Insuffisance rénale aiguë médicamenteuse: facteurs pronostiques. 2014;10(5):356.
22. Errami M, Boughalem M. L'insuffisance rénale aiguë en réanimation [thèse]. 2010.
23. Abdelsalam M, Elnagar SSE, Mohamed AH, Tawfik M, Ahmed NS. Community Acquired Acute Kidney Injury in Mansoura Nephrology Dialysis Unit: One Year Prospective Observational Study. *Nephron*. 2018;140(3):185-93.
24. Blix HS, Viktil KK, Moger TA, Reikvam A. Use of renal risk drugs in hospitalized patients with impaired renal function—an underestimated problem? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21(11):3164-71.
25. Mehta RL, Burdman EA, Cerdá J, Feehally J, Finkelstein F, García-García G, et al. Recognition and management of acute kidney injury in the International Society of Nephrology Oby25 Global Snapshot: a multinational cross-sectional study. 2016;387(10032):2017-25.
26. Kévin D. Part du médicament dans l'induction et complication de l'insuffisance rénale. [thèse]. 2014.
27. Pierson-Marchandise M. Insuffisance rénale aiguë et iatrogénie médicamenteuse: étude sur la base nationale de pharmacovigilance: Université de Picardie Jules Verne; 2018.
28. Karie S, Launay-Vacher V, Izzedine H, Deray G. Néphropathie induite par les produits de contraste iodés, l'épuration extrarénale est-elle efficace en prévention? *La Presse Médicale*. 2005;34(11):803-8.
29. Spagnoli V, Azzalini L, Tadros V, Picard F, Ly H, editors. Néphropathie induite par les produits de contraste: une mise à jour. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*; 2016: Elsevier.
30. Ait Iounis A. Contribution à l'étude des principales caractéristiques

- épidémiologiques de l'insuffisance rénale aiguë en soins intensifs: université d'Alger 1 [thèse]. 2015.
31. Lacour B, Massy Z. L'insuffisance rénale aiguë. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2013;2013(451):55-8.
 32. Commereuc M, Rondeau E, Ridel C. Insuffisance rénale aiguë chez la personne âgée: aspects diagnostiques et thérapeutiques. *La Presse Médicale*. 2014;43(4):341-7.
 33. Perazella MA. Onco-nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents. 2012;7(10):1713-21.
 34. Scott LA, Madan E, Valentovic MAJF, Toxicology A. Attenuation of cisplatin nephrotoxicity by streptozotocin-induced diabetes. 1989;12(3):530-9.
 35. Ghadimi N, Kalicki RM, Uehlinger DE, editors. Insuffisance rénale médicamenteuse dans la pratique clinique quotidienne. *Forum Médical Suisse*; 2018: EMH Media.
 36. Izzedine H, Launay-Vacher V, Bourry E, Brocheriou I, Karie S, Deray G. Drug-induced glomerulopathies. *Expert opinion on drug safety*. 2006;5(1):95-106.
 37. Isnard-Bagnis C, Moulin B, Launay-Vacher V, Izzedine H, Tostivint I, Deray G. Toxicité rénale des anticancéreux Anticancer drug-induced nephrotoxicity. *Néphrologie & thérapeutique*. 2005;1:101-14.
 38. Ozkok A, Edelstein CL. Pathophysiology of cisplatin-induced acute kidney injury. *BioMed research international*. 2014;2014.
 39. Raveh D, Kopyt M, Hite Y, Rudensky B, Sonnenblick M, Yinnon AJQ. Risk factors for nephrotoxicity in elderly patients receiving once-daily aminoglycosides. 2002;95(5):291-7.
 40. Deroure B, Charpentier B, Saliba F, Dürrbach A. Néphrotoxicité de l'amphotéricine B: mise au point. *Journal de Mycologie Médicale/Journal of Medical Mycology*. 2006;16(2):82-6.
 41. Perazella MA. Pharmacology behind Common Drug Nephrotoxicities. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2018:CJN. 00150118.
 42. Launay-Vacher V, Deray G. Prescrire les bisphosphonates IV pour la prise en charge des métastases osseuses chez le patient insuffisant rénal. *Progrès en Urologie-FMC*. 2008;18(2):F19-F23.
 43. Markowitz GS, Bomback AS, Perazella MA. Drug-induced glomerular disease: direct cellular injury. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. 2015;10(7):1291-9.
 44. Clément O, Faye N, Fournier L, Siauve N, Frija G. Rein et produits de contraste iodés et gadolinés. *Journal de radiologie*. 2011;92(4):291-8.
 45. Schetz M, Dasta J, Goldstein S, Golper TJCoicc. Drug-induced acute kidney injury. 2005;11(6):555-65.
 46. Pallet N. Néphrotoxicité des immunosuppresseurs. *EMC - Néphrologie* 2015. 2015;12(3):1-9 [Article 18-066D-40].
 47. Dhia NB, Abbés M, Chakroun M, Frih A, Bouraoui S, Achour A, et al. Insuffisance rénale aiguë aux antibiotiques. *Médecine et maladies infectieuses*. 1999;29(6):411-4.
 48. Kalra P, Mamtara H, Holmes A, Waldek SJQAIJoM. Renovascular disease and renal complications of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. 1990;77(1):1013-8.