



Néphrotoxicité en pédiatrie

J. Bacchetta, M. Auffret, P. Cochat

► To cite this version:

J. Bacchetta, M. Auffret, P. Cochat. Néphrotoxicité en pédiatrie. Journal de Pédiatrie et de Puériculture, 2020, 33, pp.268 - 278. <10.1016/j.jpp.2020.09.004>. <hal-03493182>

HAL Id: hal-03493182

<https://hal.science/hal-03493182v1>

Submitted on 15 Dec 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

Néphrotoxicité en pédiatrie

J. Bacchetta^{ab*}, M. Auffret^{bc}, P. Cochat^{ab},

***a** Centre de référence des maladies rénales rares, Centre de référence des maladies rares du calcium et du phosphate, Service de néphrologie, rhumatologie et dermatologie pédiatriques, Hôpital Femme Mère Enfant, 59, boulevard Pinel, 69677 Bron cedex, France*

***b** Faculté de médecine Lyon Est, Université Claude-Bernard Lyon 1, Lyon, France*

***c** Service de pharmacotoxicologie, Centre régional de pharmacovigilance, Hospices civils de Lyon, 162, avenue Lacassagne, 69424 Lyon cedex 3, France*

** Auteur correspondant.*

Justine.bacchetta@chu-lyon.fr

Résumé

L'élimination des médicaments est essentiellement rénale et hépatique, et 75 % des médicaments sont principalement éliminés par les reins. La néphrotoxicité en pédiatrie concerne surtout les médicaments, mais il est important de connaître d'autres types de néphrotoxicité non médicamenteux, par ingestion accidentelle ou volontaire, ou par contact, avec des produits chimiques, des toxines environnementales, des drogues, des végétaux ou des animaux. La néphrotoxicité peut être aiguë ou chronique, dose-dépendante ou -indépendante, et peut atteindre tous les compartiments fonctionnels du rein, même si la nécrose tubulaire aiguë est le mécanisme le plus fréquemment observé. Chez l'enfant, les informations sont souvent extrapolées des observations faites chez l'adulte et parfois à partir de l'expérimentation animale ; il importe donc de préciser les particularités de la néphrotoxicité en pédiatrie, qui subissent des variations considérables entre la période fœtale et l'adolescence. Nous proposons donc une mise au point sur la néphrotoxicité en pédiatrie, avec des rappels de physiopathologie, le rappel des grandes situations de néphrotoxicité médicamenteuse, et enfin un exposé des situations les plus fréquentes de néphrotoxicité non médicamenteuse.

Mots-clés Rein; Néphrotoxicité; Insuffisance rénale aiguë; Épuration extrarénale;

Introduction

L'élimination des médicaments est essentiellement rénale et hépatique, et 75 % des médicaments sont principalement éliminés par les reins. La néphrotoxicité en pédiatrie concerne surtout les médicaments, mais il est important de connaître d'autres types de néphrotoxicité non médicamenteux, par ingestion accidentelle ou volontaire, ou par contact, avec des produits chimiques, des toxines environnementales, des drogues ou des animaux. La néphrotoxicité peut être aiguë ou chronique, dose-dépendante ou -indépendante, et peut atteindre tous les compartiments fonctionnels du rein, même si la nécrose tubulaire aiguë (NTA) est le mécanisme le plus fréquemment observé ^[1]. Les principales données sur la néphrotoxicité viennent d'études réalisées chez l'adulte, alors que l'enfant et a fortiori le nouveau-né sont des populations bien particulières, en termes de pharmacocinétique et pharmacodynamie notamment.

Physiopathologie

Généralités

La néphrotoxicité peut être le témoin d'une intoxication (phénomène dose-dépendant) ou d'un processus immunoallergique ou vasomoteur avec une posologie normale (phénomène dose-indépendant). Les mécanismes sont généralement intriqués, mais l'un d'eux prédomine. Dans tous les cas, des facteurs de risque, liés au malade ou aux traitements associés, peuvent s'ajouter, comme résumé dans le Tableau 1. Au niveau tubulaire, du fait de sa concentration importante en transporteurs et en mitochondries, c'est le tubule proximal le plus à même d'être atteint par la néphrotoxicité : le Tableau 2 permet de résumer les explorations à réaliser pour avancer dans le diagnostic étiologique d'une néphrotoxicité, en distinguant notamment l'atteinte tubulaire proximale et l'atteinte tubulaire distale. En pédiatrie, la maturation rénale a lieu tout au long de la croissance, et les effets néphrotoxiques des médicaments peuvent aussi varier en fonction de l'âge de l'enfant, et de son immaturité. Le Tableau 3 résume la caractérisation de l'intensité de l'insuffisance rénale aiguë (IRA), selon les critères *pediatric risk, injury, failure, loss, end-stage renal disease* (p-RIFLE) ^[2].

Grands syndromes néphrologiques associés à la néphrotoxicité

Insuffisance rénale aiguë vasomotrice

L'action vasomotrice des médicaments est souvent en cause ; elle est la conséquence d'une inhibition de la synthèse des prostaglandines ou de l'action de l'angiotensine II sur l'artériole efférente. Il s'ensuit une diminution de la filtration glomérulaire (FG) et du flux sanguin rénal (FSR), responsable d'une oligoanurie, d'un effet antinatriurétique et d'une hyponatrémie de dilution. Ce phénomène ne dépend pas de la dose et apparaît souvent précocement. Le tableau initial est celui d'une IRA prénatale oligoanurique et transitoire ; si le processus se prolonge, une nécrose tubulaire ou une tubulopathie peuvent s'installer. Ce phénomène est à l'origine des IRA observées en période périnatale lorsque des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou des antagonistes du récepteur de l'angiotensine-2 (ARA-2) sont administrés à la mère, ou chez le nouveau-né ; à noter cependant qu'une exposition prénatale à un IEC ou à un ARA-2 peut induire des lésions irréversibles de dysgénésie tubulaire rénale avec insuffisance rénale néonatale sévère ^[3]. Chez l'enfant plus grand, les médicaments en cause sont les AINS (anti-COX-1 et à un moindre degré anti-COX-2), les produits de contraste, le cisplatine, la ciclosporine, les IEC, les sartans ^[4,5] ; dans tous les cas, ce risque d'IRA est majoré en cas d'hypovolémie ou d'atteinte rénale préexistante. Lorsque l'exposition médicamenteuse se pérennise, on décrit des lésions de nécrose papillaire, de fibrose interstitielle et de glomérulosclérose.

Nécrose tubulaire aiguë

La NTA peut être l'aboutissement d'une IRA vasomotrice pérennisée mais peut aussi traduire une toxicité directe. Dans ce dernier cas, plusieurs mécanismes sont possibles : effet de la drogue sur les phospholipides membranaires, formation de radicaux libres, peroxydation lipidique, altération du métabolisme mitochondrial, inhibition des synthèses et inactivation des transports protéiques, accumulation du toxique dans les lysosomes, induction d'apoptose ^[6]. Le niveau très élevé d'activité métabolique et de transport des cellules du tube proximal en fait la cible privilégiée des agressions toxiques, hypoxiques et ischémiques. Ce phénomène dose-dépendant se traduit généralement au bout de quelques jours par une IRA à diurèse conservée. Lorsqu'elle est réalisée, la biopsie rénale peut apparaître quasiment normale en microscopie optique, mais peut aussi montrer des altérations de la bordure en brosse des cellules tubulaires et des organites intracellulaires et, à un stade de plus, une nécrose cellulaire. Le diagnostic peut être évoqué en présence d'une concentration plasmatique élevée du médicament, d'autant que l'enzymurie et la β_2 -microglobulinurie sont augmentées et que le sédiment urinaire est évocateur. Les produits impliqués sont les aminosides ^[7], la vancomycine ^[8], les céphalosporines, le sulfaméthoxazole-

triméthoprim, l'amphotéricine B ^[9], la ciprofloxacine, l'aciclovir, les produits de contraste, les dextrans, la ciclosporine, le cisplatine ^[10].

Tubulopathies

Certaines drogues entraînent des anomalies tubulaires fonctionnelles, dont l'importance est généralement en relation avec la dose. Il peut s'agir d'une atteinte proximale, réalisant un syndrome de Fanconi plus ou moins complet ; ces anomalies sont rencontrées avec l'ifosfamide (dont le métabolite chloroacétaldéhyde est responsable de la toxicité tubulaire) ^[6], les nitrosoures, la phénytoïne, l'acide valproïque ^[11], les fovirs. L'amphotéricine B, le cisplatine et les aminosides induisent une atteinte distale prédominante caractérisée par une fuite de magnésium ^[12]. Certains médicaments entraînent un diabète insipide néphrogénique, comme par exemple le lithium ^[13]. Le traitement est symptomatique et les anomalies sont généralement réversibles à l'arrêt du médicament.

Néphrite tubulo-interstitielle aiguë (NTIA)

Les NTIA immunoallergiques étaient classiques avec la pénicilline. Actuellement, la présentation clinique et biologique est moins exubérante : l'hématurie n'est présente que dans 50 % des cas (macroscopique une fois sur cinq), de même pour la leucocyturie ; l'éosinophilie est exceptionnelle mais assez spécifique. Les signes extrarénaux sont inconstants (50 % des cas) : fièvre, rash, arthralgies, éosinophilie, hémolyse, cytolysé hépatique. Quant à la fonction rénale, il existe une oligurie au moment du diagnostic dans 40 % des cas. Lorsqu'une biopsie rénale est réalisée, l'examen révèle un infiltrat interstitiel (lymphoplasmocytes et parfois éosinophiles) ; plus rarement, on retrouve des granulomes à cellules épithélioïdes ou une vascularite. L'examen en immunofluorescence est souvent négatif ; il existe parfois des dépôts d'immunoglobulines et de complément le long des membranes basales tubulaires.

L'imputabilité est souvent difficile à documenter ; la recherche d'anticorps antimédicament et les tests de transformation lymphoblastique ou d'histaminolibération sont controversés. Les principaux produits en cause sont les β -lactamines, le sulfaméthoxazole-triméthoprim, la rifampicine, la phénytoïne, les AINS, l'allopurinol, l'azathioprine, les thiazidiques, le furosémide, la cimétidine, la vancomycine, la télithromycine ^[14] ; de nombreux autres produits peuvent être impliqués. Le traitement est avant tout symptomatique et nécessite parfois une épuration extrarénale. La corticothérapie est recommandée par plusieurs auteurs et semble améliorer le pronostic car, même si la guérison est de règle, certains cas évoluent vers l'insuffisance rénale

chronique (IRC). Aucune prévention n'est envisageable et il est donc fondamental d'éviter la réexposition au médicament ^[15].

Vascularite

Quelques médicaments (pénicillines, AINS, cyclines) peuvent entraîner une insuffisance rénale rapidement progressive avec hypertension artérielle (HTA), protéinurie, hématurie et signes systémiques. L'anatomie pathologique révèle une angéite des petits vaisseaux (nécrose fibrinoïde de l'intima et de la média), associée à des infiltrats périvasculaires ; ces lésions s'ajoutent parfois à une NTIA immunoallergique. Dans certains cas, il s'agit de vascularites avec présence d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires (pANCA) ; les produits incriminés sont l'hydralazine, le propylthiouracile, les cyclines, la D-pénicillamine, l'allopurinol, la sulfasalazine ^[16]. La corticothérapie est généralement proposée.

Protéinurie

La fréquence d'apparition d'une protéinurie au décours d'un traitement prolongé est probablement sous-estimée ; elle peut être associée ou non avec un syndrome néphrotique, après un délai variable allant de quelques semaines à quelques mois. Il peut s'agir d'une glomérulonéphrite extramembraneuse qui s'observe surtout avec des produits comportant un radical sulfhydryle (D-pénicillamine, captopril) ^[17] ; les sels d'or, classiquement responsables de tels tableaux, ne sont plus utilisés. L'évolution est bonne et la protéinurie disparaît généralement après l'arrêt du traitement. D'autres produits incriminés dans la genèse d'une protéinurie sont les AINS, l'ampicilline, la rifampicine, l'interféron, les anti-vascular *endothelial growth factor* (VEGF), le sirolimus, et certaines statines ^[18]. Il s'y associe parfois une IRA transitoire et la guérison est habituellement obtenue avec l'arrêt du médicament. Histologiquement, il s'agit de lésions glomérulaires minimales mais des lésions plus sévères (hyalinose segmentaire et focale) sont possibles.

Microangiopathie thrombotique

Moins fréquemment que chez l'adulte, un syndrome hémolytique et urémique peut survenir au décours de certains traitements. De telles lésions ont été rapportées ponctuellement sous ciclosporine et plusieurs cas de mésangiolyse tardive (5 à 10 mois) ont pu être rattachés à l'association radiothérapie-chimiothérapie (vincristine, cyclophosphamide) dans un contexte de greffe de moelle ou de traitement d'une tumeur solide. Il s'agit de lésions de microangiopathie

sévère, parfois améliorées par des échanges plasmatiques. Ce type de lésions a été aussi rapporté après greffe d'organe chez des patients traités par tacrolimus ^[19].

Insuffisance rénale chronique

Le rôle de la néphrotoxicité devant une IRC est généralement évoqué tardivement et est alors difficile à documenter. Une telle évolution est possible lorsqu'il existe une mésangiolyse au décours d'une chimiothérapie, mais peut aussi compliquer un traitement prolongé par cisplatine, nitroso-urées ou amphotéricine B, déférasirox, etc. ^[20]. Le degré d'IRC est généralement proportionnel à la dose cumulée.

Perturbations métaboliques

Certains produits, du fait de leur composition ou de leur mode d'action dans l'organisme, peuvent entraîner des désordres métaboliques isolés : hyperkaliémie (IEC, diurétiques distaux, sulfaméthoxazole-triméthoprim), hypermagnésémie (anti-acides, laxatifs), hypercalcémie (thiazidiques, vitamine D), surcharge sodée (Kayexalate[®], sels sodiques de pénicilline), élévation isolée de la créatinine (cimétidine, sulfaméthoxazole-triméthoprim), élévation isolée de l'urée (tétracyclines, corticoïdes), acidose (isoniazide, acétazolamide, nitrofurantoïne, quinolones), alcalose (anti-acides, carbénicilline, pénicilline à forte dose), hyponatrémie (paracétamol, barbituriques, cyclophosphamide, AINS, vigabatrin), et/ou diabète insipide (lithium, vincristine, anesthésiques fluorés).

Cristallurie et lithiases

Les médicaments sont une cause rare de lithiase urinaire (environ 1 % chez l'adulte), mais la recherche de cette étiologie doit faire partie de tout bilan de lithiase et l'identification est généralement fournie par l'examen morphoconstitutionnel couplé à la spectroscopie infrarouge.

Lorsqu'il s'agit d'une lithiase, c'est souvent une colique néphrétique ou une hématurie macroscopique qui va révéler le calcul ; en cas de cristallurie, il existe généralement une IRA associée. Dans tous les cas, l'échographie est essentielle, montrant soit le calcul et la dilatation des voies urinaires, soit un aspect de néphrocalcinose en cas de cristallisation médicamenteuse intraparenchymateuse. Certains produits éliminés dans les urines à forte concentration précipitent en raison de phénomènes de saturation, responsables de cristallurie, de lithiases ou de néphrocalcinose : méthotrexate, sulfamides, amoxicilline, ceftriaxone, allopurinol, quinolones, indinavir, triamterène, sulfadiazine ^[21]. D'autres produits favorisent la précipitation de calcium,

d'oxalate ou d'acide urique, en modifiant la composition des urines : furosémide, vitamine D, acétazolamide ^[22].

Autres néphropathies

Le lupus médicamenteux est exceptionnel chez l'enfant et ne comporte généralement pas d'atteinte rénale. De même, la néphrite interstitielle chronique et la nécrose papillaire, classiques chez l'adulte recevant un traitement prolongé par analgésiques ou AINS, ne se rencontrent pratiquement jamais en pédiatrie.

Néphrotoxicité médicamenteuse

L'interaction entre rein et médicaments peut être envisagée à plusieurs niveaux : l'élimination rénale, l'influence de la fonction rénale, l'expression de la néphrotoxicité et l'épuration en cas de surdosage. La néphrotoxicité médicamenteuse est sous-estimée et l'incidence des IRA toxiques a considérablement augmenté durant ces dernières années : on estime par exemple qu'une IRA pourrait atteindre 20 à 30 % des enfants traités par aminosides ^[7]. Cependant, les études épidémiologiques ne concernent que les adultes et le concept de néphrotoxicité chez l'enfant est trop souvent calqué sur les données de la littérature adulte. Nombreux sont les médicaments susceptibles d'entraîner une IRA, mais il est souvent difficile d'affirmer l'imputabilité d'une molécule ou d'un de ses métabolites. Chez l'adulte, les IRA médicamenteuses sont principalement le fait des antibiotiques, des AINS et des produits de contraste.

Élimination rénale des médicaments

L'élimination des médicaments est assurée principalement par le foie et le rein, plus accessoirement par les poumons et la peau ; elle est mesurée par la clairance totale, qui correspond à la somme des clairances des différents organes. L'élimination rénale est assurée par FG mais aussi par sécrétion et réabsorption tubulaires ; ces processus sont diversement impliqués selon la molécule considérée. La FG ne concerne que la fraction du médicament présente dans le plasma sous forme libre et non ionisée ; il s'agit d'un mécanisme passif, sous la dépendance du gradient de concentration. La sécrétion tubulaire repose sur un transfert actif au niveau du tube proximal ; elle est différente selon que le produit est acide ou basique. La réabsorption tubulaire est un mécanisme passif siégeant tout le long du tube ; son importance dépend du degré d'ionisation et de la liposolubilité de la molécule, mais aussi du pH et du débit urinaires. Globalement, la clairance rénale d'un médicament est équivalente à la clairance de la créatinine

s'il n'est ni sécrété ni réabsorbé ; elle lui est supérieure si le médicament subit une sécrétion tubulaire et inférieure s'il est réabsorbé. Dans tous les cas, l'accumulation des médicaments dans l'insuffisance rénale pose le problème des lésions rénales surajoutées, mais aussi des risques extrarénaux (système nerveux, organes hématopoïétiques, tissu osseux, foie). Certaines situations dramatiques sont en effet le fait des conséquences de la non-élimination rénale d'un produit : syndrome du homard bouilli avec le méthotrexate, fibrose systémique avec le gadolinium, myélotoxicité et ototoxicité avec le cisplatine, etc.

Modifications pharmacologiques liées à l'insuffisance rénale

Outre l'insuffisance d'épuration, l'insuffisance rénale peut entraîner des anomalies de l'absorption et de la diffusion des médicaments, une diminution ou une compétition au niveau de leur fixation protéique responsables d'une augmentation de la fraction libre (phénytoïne, &agr;-lactamines), des modifications de leur volume de distribution (VD) liées aux œdèmes, à la contraction plasmatique ou à l'anémie pour les produits dont le VD inclut les érythrocytes (gentamicine, mycophénolate mofétil). En outre, l'insuffisance rénale entraîne des modifications métaboliques au niveau hépatique (moindre activité du cytochrome P450) et rénal (acétylation, protéolyse et hydroxylation sont ralenties). Globalement, deux tiers des médicaments voient leur pharmacocinétique influencée par la fonction rénale.

Adapter sa prescription au degré d'insuffisance rénale

La FG est couramment évaluée par la créatininémie (Scr), la concentration plasmatique de cystatine C ou par la clairance de la créatinine, mais la méthode de référence est la clairance d'un marqueur exogène (inuline, ⁵¹Cr-EDTA, iothalamate ou iohexol), de réalisation parfois délicate et chronophage. En pratique, chez l'enfant âgé de plus de 1 an, la FG peut être estimée simplement par la formule de Schwartz, republiée en 2009 avec un coefficient de correction unique ^[23], comme rappelé dans le Tableau 2.

L'adaptation de la posologie des médicaments en fonction du degré d'insuffisance rénale ne devient nécessaire que lorsque la FG est inférieure à 40–50 ml/min pour 1,73 m². Elle peut être réalisée soit en augmentant l'intervalle entre deux doses, soit en diminuant la dose lors de chaque prise. D'une manière générale, l'augmentation d'intervalle entre deux doses concerne surtout les médicaments dont la demi-vie est longue alors que la diminution de posologie de chaque dose s'applique plutôt aux produits à marge thérapeutique étroite ou pour lesquels la concentration plasmatique doit être stable (antibiotiques, anti-arythmiques) ; en pratique, il est souvent nécessaire d'ajuster les deux paramètres. L'adaptation posologique dépend donc de la

surveillance des concentrations plasmatiques. Le délai requis pour atteindre l'équilibre et les concentrations plasmatiques efficaces est de trois à cinq fois la demi-vie d'élimination ; ce délai est prolongé en cas d'insuffisance rénale et, s'il est souhaitable d'obtenir rapidement une concentration efficace, une dose de charge initiale est utile. En pratique, pour la plupart des produits, cette dose correspond à la posologie recommandée lorsque la fonction rénale est normale. En outre, l'accumulation de métabolites diffère d'un produit à l'autre et il existe des variations individuelles dans la réponse pharmacologique, vraisemblablement en raison de l'existence de polymorphismes génétiques. Il existe un service d'information et de conseil sur l'adaptation de la posologie des médicaments chez le patient insuffisant rénal (adulte) et sur les interactions médicamenteuses, le site ICAR (Information conseil adaptation rénale), gratuit pour les professionnels de santé, joignable via le site internet du GPR (<http://sitegpr.com/fr/>) et permettant une aide à l'adaptation des doses en situation d'insuffisance rénale. Chez l'enfant, des informations comparables mais plus anciennes sont également disponibles ^[24].

Pharmacologie et dialyse

L'hémodialyse (HD) modifie la pharmacocinétique de plusieurs médicaments et il peut être nécessaire de compenser les pertes médicamenteuses liées à l'HD par une dose supplémentaire en fin de séance. En ce qui concerne les médicaments dialysables, il convient de les administrer après la séance d'HD ; c'est le cas de la plupart des antibiotiques, anti-arythmiques, &agr;-bloqueurs hydrosolubles, corticoïdes, cyclophosphamide, 5-fluorouracile, azathioprine, vitamines, acides aminés, salicylés, barbituriques, fer, déféroxamine. Inversement, pour les produits qui ne sont pas (ou peu) dialysables, il est conseillé d'administrer une dose initiale à posologie normale, puis de réitérer l'administration en fonction des résultats des dosages plasmatiques, le prélèvement sanguin étant réalisé immédiatement avant la séance de dialyse ^[25].

En cas de surdosage important en un médicament dialysable, l'HD est la technique de choix, puisque l'élimination des drogues en dialyse péritonéale (DP) est beaucoup moins bonne par rapport à l'HD ^[26]. La voie intrapéritonéale est intéressante pour le traitement in situ des péritonites, mais ne peut être considérée comme un mode d'administration performant dans les autres cas. La clairance des médicaments en DP est souvent mal connue et beaucoup plus variable qu'en HD.

Néphrotoxicité des médicaments et situations particulières

Période périnatale

Comme le rappelle le Tableau 4 , le rein du nouveau-né (et a fortiori celui du prématuré) est immature, à la fois d'un point de vue glomérulaire et tubulaire ^[27], ce qui induit des conséquences non négligeables en pratique, comme résumé dans le Tableau 5 . Le rein périnatal est en état de stress permanent en raison de l'équilibre qui s'établit entre agents vasoconstricteurs (angiotensine II) et agents vasodilatateurs (prostaglandines). En pratique, le débit de FG (rapporté à 1,73 m²) est de l'ordre de 4 à 10 ml/min chez le prématuré avec une augmentation progressive avec l'âge gestationnel ^[28], 13 à 20 ml/min chez le nouveau-né à terme, 50 à 60 ml/min à la fin du premier mois de vie post-natal et atteint la valeur adulte (100–140 ml/min) vers l'âge de 2 ans. L'effet de certains produits, fréquemment utilisés en période anté- ou post-natale, mérite donc d'être connu ^[29].

L'indométacine, utilisée en cas de persistance du canal artériel, peut entraîner une diminution du FSR et de la FG avec oligurie, une hyponatrémie de dilution, une baisse de la natriurèse, une diminution de la clairance de l'eau libre, une hyperkaliémie liée à la baisse de FG. A priori, tous les AINS sont susceptibles d'entraîner ces anomalies, qu'il s'agisse des anti-COX-1, ou des anti-COX-2. Ces phénomènes sont réversibles et ne compromettent pas le pronostic rénal à long terme ; leur prévention par la dopamine ou le furosémide est inefficace ^[30].

Les IEC et les antagonistes de l'angiotensine II (sartans) exercent un effet comparable et agissent tous deux au niveau de l'artéiole efférente ; ils doivent donc être utilisés avec beaucoup de prudence en période néonatale. Les aminosides sont responsables d'anomalies hémodynamiques (effet vasoconstricteur induit par l'activation du thromboxane A2 entraînant une diminution du FSR et de la FG) et tubulaires (inhibition des phospholipases et dysfonctionnement de nombreux cotransports ioniques). Il en résulte une insuffisance rénale non oligurique avec augmentation lente de Scr et apparition de signes biologiques d'atteinte tubulaire (urines hypo-osmolaires, fuite d'électrolytes, enzymurie, &agr;2-microglobulinurie, excrétion de phospholipides urinaires totaux, cylindrurie). Cette néphrotoxicité est diminuée par l'utilisation d'une dose unique quotidienne, néanmoins sans néphrotoxicité vraie retrouvée lorsque les aminosides sont utilisés aux doses habituelles ^[29]. Les glucocorticoïdes entraînent une augmentation de la diurèse et du débit de FG, dont le mécanisme reste mal connu ^[31].

Transplantation d'organes

L'immunosuppression inhérente aux greffes d'organes comporte pratiquement toujours un anticalcineurine (ciclosporine ou tacrolimus) dont la posologie est généralement élevée durant les premiers mois post-greffe, puis réduite mais jamais interrompue. Ces produits ont une néphrotoxicité comparable. En aigu, il s'agit surtout d'une vasoconstriction rénale (rôle de

l'endothéline, du monoxyde d'azote, de l'angiotensine II, de l'adénosine). En chronique, les lésions vasculaires (hyalinose artériolaire) et tubulo-interstitielles (fibrose interstitielle, vacuolisation des cellules tubulaires) peuvent entraîner une altération significative de la fonction rénale ^[32].

La néphrotoxicité des immunosuppresseurs vient s'ajouter aux altérations de la fonction rénale, pratiquement constantes en cas de transplantation rénale, et non exceptionnelles en cas de transplantation hépatique (possibilité d'atteinte rénale dans le cadre de la maladie hépatique initiale, syndrome hépatorénal prolongé) ou cardiaque (hypoperfusion rénale prolongée avant greffe) ; on estime qu'au moins 3 % des receveurs d'une greffe d'organe solide (non rénale) finiront par souffrir d'une insuffisance rénale terminale ^[33].

Cette néphrotoxicité doit donc être dépistée et suivie, afin d'en limiter la progression, soit en diminuant la posologie de l'anticalcineurine impliquée, soit en modifiant l'ensemble du traitement immunosuppresseur. En pratique, les règles de néphroprotection élémentaires doivent s'appliquer à tous les patients avec un antécédent de transplantation d'organe solide, avec une surveillance régulière de la fonction rénale mais également de la protéinurie et de la pression artérielle.

Certains agents ont été proposés pour limiter la néphrotoxicité de la ciclosporine, comme par exemple les inhibiteurs calciques, mais avec une efficacité incertaine. De ce fait, de nombreux essais cliniques visent actuellement à écarter les anticalcineurines des protocoles d'immunosuppression, ou à réduire considérablement la posologie ; ceci est parfois rendu possible par l'introduction du sirolimus, qui a cependant un effet protéinurique propre, contre-indiquant son utilisation en cas de protéinurie préexistante. Dans le futur, la pharmacogénomique permettra peut-être d'adapter au mieux les traitements ^[34].

Néphrotoxicité des produits de contraste

Que ce soit avec les produits de contraste iodés pour les examens tomographiques ou le gadolinium pour les imageries par résonance magnétique (IRM), la néphrotoxicité des produits de contraste est beaucoup plus rare chez l'enfant que chez l'adulte et est exceptionnelle sur rein sain ^[35]. Ainsi, chez l'enfant, on l'observe lorsque existe une insuffisance rénale préexistante, d'autant que la dose de produit de contraste est importante, mais elle peut être favorisée dans certaines situations d'hypovolémie relative (insuffisance cardiaque congestive, cirrhose, syndrome néphrotique) ou lorsqu'un traitement associé peut altérer l'hémodynamique glomérulaire (AINS, IEC, sartans). En outre, cette toxicité est d'autant plus importante que

l'osmolarité du produit est élevée et que le volume de contraste utilisé est important ; c'est l'iodixanol qui a l'osmolarité la plus proche de celle du plasma.

L'IRA survient habituellement 24 à 48 heures après l'examen radiologique ; la diurèse est généralement conservée. L'examen du sédiment urinaire peut montrer des cylindres granuleux, des cellules épithéliales tubulaires et souvent une protéinurie de faible taux. Ces manifestations résultent du cumul d'une toxicité tubulaire directe et d'une IRA vasomotrice.

Plusieurs mesures préventives ont été proposées pour la prévention de la toxicité des produits de contraste iodés (inhibiteurs calciques, antagonistes de l'adénosine, dopamine, L-arginine, magnésium, fenoldopam), mais seule l'hydratation basée sur le sérum salé ou mieux sur l'alcalinisation (bicarbonate de sodium à 1,4 % : 1 à 1,5 ml/kg/h, à entreprendre 12 h avant l'injection et à poursuivre 12 h après) est réellement efficace, mais elle est parfois impossible lorsque l'IRC est avancée ^[36]. L'efficacité de l'hydratation peut être renforcée par l'effet anti-oxydant de la N-acétylcystéine ^[37]. Dans la majorité des cas, chez l'enfant, l'altération de la fonction rénale est transitoire.

En ce qui concerne la toxicité du gadolinium, l'injection est à éviter en cas d'insuffisance rénale préexistante du fait du risque de fibrose néphrogénique systémique ^[38].

Néphrotoxicité des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Les IPP sont largement prescrits. Leur toxicité rénale a été initialement rapportée dans les années 1990 par des publications de cas cliniques ^[39]. Plusieurs études pharmacoépidémiologiques ont par la suite été menées. Une méta-analyse récente retrouve une association entre la prise d'IPP et la survenue d'IRA avec un risque relatif (RR) de 1,44 (intervalle de confiance [IC] 95 % 1,08–1,91), et d'IRC de 1,36 (IC 95 % 1,07–1,72) ^[40]. Il semblerait également, d'après cette étude, qu'un traitement par IPP augmente le risque de néphrite interstitielle aiguë avec un RR de 3,61 (IC 95 % 2,37–5,51) et d'insuffisance rénale terminale avec un RR de 1,42 (IC 95 % 1,28–1,58). Plusieurs mécanismes ont été avancés : altération de la fonction endothéliale et/ou hypomagnésémie notamment. Évoquer la responsabilité de traitement par IPP devant toute insuffisance rénale est donc nécessaire.

Traitement des affections malignes

Le maniement des drogues anticancéreuses nécessite de connaître la fonction rénale basale ainsi que le pourcentage d'élimination rénale de chaque produit employé. La responsabilité individuelle des traitements anticancéreux est toujours difficile à dégager, car les risques rénaux

sont généralement intriqués : association de drogues néphrotoxiques, utilisation d'autres produits néphrotoxiques (aminosides, amphotéricine B, aciclovir), néphrectomie, et/ou radiothérapie ^[41].

Néanmoins, il convient de reconnaître les atteintes rénales habituellement transitoires (cristallurie du méthotrexate, sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique avec la vincristine, tubulopathie simple ou complexe avec le cisplatine et l'ifosfamide, HTA et protéinurie avec les anti-VEGF) et celles pouvant évoluer vers la chronicité (néphropathie tubulo-interstitielle chronique liée au cisplatine et/ou à l'ifosfamide, microangiopathie thrombotique après greffe de moelle) ^[42].

La néphrotoxicité du cisplatine peut être réduite en préférant une administration continue à des injections répétées. Dans toutes les situations à risque, un suivi néphrologique est donc indispensable, ne serait-ce que pour adapter le traitement conservateur d'une tubulopathie ou, exceptionnellement, d'une IRC iatrogène.

Par ailleurs, les oxazaphosphorines (cyclophosphamide, ifosfamide), métabolisées par le foie, donnent naissance à l'acroléine qui, en stagnant dans la vessie, peut entraîner une cystite sévère, d'autant que la région a été irradiée. Ces lésions peuvent être prévenues par l'hydratation, l'alcalinisation et des mictions fréquentes, mais surtout par l'administration conjointe de mesna (100 à 200 % de la dose d'oxazaphosphorine) qui se complexe à l'acroléine pour la neutraliser.

Syndrome de lyse tumorale

Le syndrome de lyse tumorale, devenu rare du fait des protocoles d'hydratation systématique en oncohématologie, est caractérisé par une hyperuricémie, une hyperkaliémie, une hyperphosphatémie et une hypocalcémie ; en l'absence de prise en charge adaptée, il existe un risque vital. Les anomalies biologiques rencontrées sont proportionnelles à l'importance de la masse tumorale, dont la lyse survient soit spontanément pour certaines leucémies et lymphomes, soit au décours immédiat d'une chimiothérapie cytotoxique. Une IRA obstructive transitoire n'est pas exceptionnelle, en rapport avec l'hyperuricémie et avec l'hyperphosphatémie qui entraîne une précipitation intratubulaire massive d'acide urique et de phosphate de calcium. Cette situation justifie parfois une épuration extrarénale, mais elle doit être systématiquement prévenue. Cette prévention s'applique aux situations à risque (type d'affection maligne, volume tumoral, nombre de leucocytes, uricémie et phosphatémie initiales) et comporte :

- une hydratation sur la base de 3 l/m² par 24 heures (dont un tiers de bicarbonate de sodium à 1,4 % et deux tiers de sérum glucosé à 5 %) ;

- l'administration parentérale d'un agent uricolytique puissant (urate-oxydase recombinante : rasburicase) avant l'administration des corticoïdes, et dont la posologie dépend du résultat obtenu ^[43].

La surveillance de l'efficacité repose sur la surveillance de la diurèse et de marqueurs plasmatiques simples (uricémie, phosphatémie, calcémie, kaliémie, créatininémie).

Fœtonéphrotoxicité

Plusieurs molécules sont susceptibles d'altérer la néphrogenèse chez l'animal (rétinoïdes, aminosides, ciclosporine, méthalazine), mais rien ne permet de confirmer actuellement ce risque chez l'homme ^[44]. En revanche, lorsque les IEC et/ou les sartans sont administrés au cours de la grossesse, ils peuvent induire une dysgénésie tubulaire rénale chez le fœtus, et sont donc à proscrire chez la femme enceinte, idéalement avant la conception ^[45]. C'est donc tout l'intérêt de l'information des patientes dès la prescription de ces deux classes médicamenteuses. Outre le risque de fermeture prématurée du canal artériel, les AINS peuvent aussi être à l'origine d'une atteinte rénale pour le fœtus ^[46]. En effet, l'inhibition de l'action vasodilatatrice des prostaglandines par les AINS peut altérer la fonction rénale du fœtus menant à une diminution du débit urinaire et du liquide amniotique (oligohydramnios, voire anamnios). Cette toxicité ne peut s'exprimer qu'après le début d'une diurèse fœtale significative (soit entre la 10^e et la 12^e semaine de grossesse), la néphrogenèse étant achevée vers la 35^e semaine, ce qui explique qu'elle se manifeste plutôt pendant la deuxième moitié de la grossesse. Ces effets sont surtout observés en cas de traitement prolongé et/ou à fortes doses et si le délai entre la fin du traitement et l'accouchement est court. Une réversibilité est généralement observée à l'arrêt de l'AINS. Cependant une insuffisance rénale irréversible avec anurie est possible.

Principes de prévention

Prévention et traitement de l'insuffisance rénale aiguë vasomotrice et de la
nécrose tubulaire aiguë

L'hydratation (2 à 3 l/m²/24 h) exerce un effet protecteur lorsque existe un risque de NTA. Le bénéfice de l'apport sodé (50 % de l'hydratation étant assurés sous forme de NaCl 0,9 %) a été prouvé pour le cisplatine et est vraisemblablement utile dans d'autres situations : en augmentant le débit urinaire, la charge sodée accroît l'élimination des produits toxiques et diminue le risque

d'obstruction tubulaire ; elle agit aussi en diminuant l'activité du système rénine-angiotensine et protège ainsi le FSR. Le bénéfice des diurétiques est controversé ; cependant, ils augmentent le FSR et le débit urinaire d'autant qu'ils sont associés à une hyperhydratation. Le mannitol (1 g/kg), diurétique osmotique, diminue l'œdème des cellules tubulaires et le furosémide (1 mg/kg) diminue la réabsorption tubulaire du sodium ; cependant le niveau de preuve pouvant justifier l'utilisation des diurétiques est faible.

Les inhibiteurs calciques (vérapamil, diltiazem, nifédipine), en limitant l'influx intracellulaire de calcium, préviennent la néphrotoxicité expérimentale et clinique du cisplatine, de la ciclosporine et de la gentamicine. Cependant, cette protection ne se vérifie qu'à court terme. Parfois, à condition que l'hydratation soit suffisante, les IEC peuvent avoir un effet favorable. Dans le cas particulier des IRA vasomotrices néonatales, la dopamine (2 à 3 &mgr;g/kg/min) peut favoriser la reprise de diurèse, mais le faible niveau de preuve ne justifie pas de recommander son utilisation systématique dans ce contexte. En cas de NTA par toxicité directe, il convient de limiter la durée du traitement, de privilégier certains schémas thérapeutiques (exemple des aminosides dont la néphrotoxicité est moindre lors des traitements par injection quotidienne unique), de surveiller les concentrations plasmatiques, et d'adapter la posologie en augmentant l'intervalle entre deux doses ou en diminuant la posologie de chaque dose selon la molécule en cause. Plusieurs agents néphroprotecteurs ont été proposés mais les applications cliniques demeurent confidentielles : taurine, bloqueurs du thromboxane, antagonistes de l'adénosine, anti-endothélines, antagonistes du facteur activant les plaquettes, facteurs relaxants dérivés de l'endothélium, peptide atrial natriurétique, capteurs de radicaux libres. Qu'il s'agisse d'une IRA vasomotrice ou d'une NTA, le pronostic est habituellement bon et la récupération complète, tant sur le plan anatomique que fonctionnel.

Prévention de la cristallurie et des lithiases

La prévention repose essentiellement sur l'hydratation. L'alcalinisation des urines est généralement conseillée pour prévenir la précipitation des médicaments peu solubles en milieu acide (sulfamides) ou la formation de lithiases uriques en présence de médicaments uricosuriques.

Néphrotoxicité non médicamenteuse

Les visages et les contextes de la néphrotoxicité non médicamenteuse sont extrêmement variés et dépendent notamment du pays concerné en raison des particularités culturelles et alimentaires,

mais aussi de la flore et de la faune ^[1]. Nous décrivons ci-dessous quelques situations qui méritent d'être connues en pédiatrie.

Produits chimiques

L'ingestion accidentelle d'éthylène glycol (antigel) n'est pas exceptionnelle en pédiatrie, car ce produit – s'il est malencontreusement mis à la portée des enfants – a un goût sucré et ressemble un peu à du sirop. Dans un contexte d'atteinte multiviscérale (encéphalopathie, instabilité cardiovasculaire, pneumopathie), elle entraîne une acidose métabolique et une précipitation intratubulaire d'oxalate (retrouvé à travers l'étude de la cristallurie) responsables d'une IRA parfois oligoanurique qui survient 2 à 72 heures après l'ingestion. Le diagnostic positif repose sur le dosage d'éthylène glycol circulant. Le traitement est symptomatique (alcalinisation par citrate, épuration extrarénale si nécessaire) et associé à un antidote spécifique (fomépizole ou éthanol) ^[47,48].

Toxines environnementales : pollution, métaux et minéraux

Le tubule proximal est le principal site de la néphrotoxicité induite par les métaux ; de nombreux métaux pouvant être responsables, tels que le plomb, le cadmium, le bismuth, le mercure, ou le germanium ^[1]. Cependant, la pollution globale peut aussi contribuer à développer une néphrotoxicité chronique. Ce fut le cas il y a plusieurs années au Japon avec le cadmium contenu dans des poissons contaminés massivement, et avec d'autres métaux lourds chez des enfants vivant à proximité de la mer d'Aral ^[49]. D'autres néphropathies ont été rapportées lors de l'exposition aux métaux lourds : glomérulonéphrite extramembraneuse avec le mercure, syndrome de Fanconi en cas de saturnisme améliorable par chélation avec l'éthylène diamine tétra-acétate, etc. À noter que le bichromate de potassium contenu notamment dans l'extrémité des allumettes peut être ingéré accidentellement et entraîner une IRA par NTA ^[50].

Drogues

La consommation de tabac ne crée pas d'insuffisance rénale en soi, mais peut aggraver une situation précaire via des altérations durables de l'hémodynamique intrarénale : une exposition aiguë à la nicotine entraîne une HTA et une diminution de 15 % du débit de filtration glomérulaire (DFG) quand une exposition chronique va diminuer de 15 % le FSR sans aucun effet sur le DFG ^[51]. La consommation de cannabis peut induire une rhabdomyolyse, des infarctus rénaux et une glomérulonéphrite extramembraneuse.

En ce qui concerne les drogues « dures », la consommation d'ecstasy peut entraîner un syndrome de Fanconi transitoire, mais également une rhabdomyolyse, une IRA, une vascularite nécrosante, une rétention aiguë d'urine et/ou une HTA ^[52,53]. La consommation d'héroïne peut induire une hypotension mais surtout une acidose, une IRA et une rhabdomyolyse, quand la consommation de cocaïne va plutôt induire des problèmes rénaux vasculaires ou une glomérulonéphrite ^[54]. Lors de l'utilisation de drogues par voie intraveineuse, des glomérulonéphrites postinfectieuses secondaires ont également été rapportées ^[55].

Animaux

L'inoculation de certains venins, notamment en grande quantité, peut entraîner une atteinte rénale ; IRA lors de piqûres multiples de guêpes, poussée de syndrome néphrotique associée à des piqûres de méduses, protéinurie secondaire à la piqûre de certains arthropodes (centipède), syndrome hémolytique et urémique après envenimation scorpionique, IRA suite au contact avec une chenille tropicale, etc. Le tableau est beaucoup plus sévère au décours de certaines morsures de serpents (crotale), en gardant en tête que la néphropathie liée aux morsures de serpent entraîne encore 125 000 morts par an dans le monde ^[1].

Végétaux

Certaines plantes à visée médicinale peuvent être néphrotoxiques, tant à travers l'utilisation de médecines douces dans les pays développés qu'à travers la médecine traditionnelle dans les pays en développement. C'est ainsi le cas des herbes chinoises contenant de l'acide aristolochique, qui a été à l'origine de nombreuses IRC notamment en Belgique ^[56]. Mais de nombreuses autres atteintes rénales ont été décrites chez les adultes consommant des plantes médicinales : nécrose tubulaire, néphrite interstitielle aiguë, syndrome de Fanconi, hypokaliémie ou hyperkaliémie, HTA, nécrose papillaire, néphrite interstitielle chronique, lithiase rénale, rétention urinaire, et même cancer urothélial. De même, la néphropathie des Balkans, endémique mais non héréditaire, et pour laquelle de nombreux agents toxiques avaient été évoqués jusque-là, a été aussi récemment rattachée à la présence d'acide aristolochique, contenu dans des graines qui contaminent les cultures de blé en Bosnie, Bulgarie, Croatie, Roumanie et Serbie ^[56]. L'ingestion de certains champignons (cortinaires) peut entraîner une IRA via l'ingestion d'une toxine particulièrement néphrotoxique (l'orellanine) ^[57].

Alimentation et compléments nutritionnels

L'ochratoxine A est une mycotoxine produite par certains champignons poussant en climat humide ; elle peut être véhiculée par le lait maternel ^[58]. Ce phénomène, endémique dans certains pays, peut entraîner une atteinte rénale. Des formules de lait artificiel contaminées à la mélamine ont entraîné une épidémie de lithiase et de néphrocalcinose en Asie il y a quelques années ^[59]. Certains compléments diététiques issus de médecine alternative ont pu entraîner divers types d'atteinte rénale, tant chez l'adulte que chez l'enfant, et principalement aux États-Unis : néphropathie immune, lithiase, IRA par rhabdomyolyse, etc. ^[60-62]. Il est bien évidemment impossible de connaître tous ces facteurs, mais le message à retenir est qu'en cas d'atteinte rénale non expliquée, un interrogatoire policier sur les habitudes alimentaires doit être réalisé...

Conclusion

La néphrotoxicité est souvent sous-estimée car mal connue, a fortiori chez l'enfant. Dans la plupart des cas, elle peut et doit être prévenue dans un contexte où elle est attendue ; en revanche, elle doit toujours être évoquée devant toute situation rénale inhabituelle. L'existence d'une insuffisance rénale doit inciter à beaucoup de circonspection lors de l'utilisation des médicaments. Il est toujours souhaitable d'éviter la polythérapie et de tenir compte des effets du médicament sur les manifestations métaboliques de l'insuffisance rénale ; les dosages sanguins sont souhaitables chaque fois qu'ils permettent une adaptation posologique. Des outils d'aide à la prescription en cas d'insuffisance rénale préexistante sont disponibles en ligne et méritent d'être utilisés au moindre doute.

Des données épidémiologiques récentes françaises retrouvent que 43 % des enfants hospitalisés pendant trois jours ou plus reçoivent au moins un médicament néphrotoxique. Parmi les enfants hospitalisés ayant présenté une dégradation de 25 % du DFG (7 % de la population), 82 % avaient reçu un traitement néphrotoxique (données personnelles non publiées, étude EREMI).

En parallèle, l'industrie pharmaceutique s'efforce de développer des thérapeutiques moins toxiques que les produits de référence (apparition des AINS anti-COX-1, nouvelle formulation de l'amphotéricine, carboplatine en remplacement du cisplatine, mise au point d'immunoglobulines polyvalentes sans sucrose, stratégies d'immunosuppression sans anticalcineurines en transplantation d'organes, etc.).

Enfin, les approches de pharmacogénomique permettront peut-être dans le futur de proposer des protocoles thérapeutiques personnalisés, qui limiteront le risque de néphrotoxicité.

Déclaration de liens d'intérêts

les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Bacchetta J, Dubourg L., Juillard L., Cochat P. Non-drug-induced nephrotoxicity. *Pediatr Nephrol* 2009; **24**: 2291–2300.
- [2] Akcan-Arikan A, Zappitelli M., Loftis L.L., Washburn K.K., Jefferson L.S., Goldstein S.L. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 2007; **71**: 1028–1035.
- [3] Lindle KA., Dinh K., Moffett B.S., Kyle W.B., Montgomery N.M., Denfield S.D. Angiotensin-converting enzyme inhibitor nephrotoxicity in neonates with cardiac disease. *Pediatr Cardiol* 2014; **35**: 499–506.
- [4] Stubanus M, Riegger G.A., Kammerl M.C., Fischereder M., Krämer B.K. Renal side-effects of cyclo-oxygenase-type-2 inhibitor use. *Lancet* 2000; **355**: 753.
- [5] Krause I, Cleper R., Eisenstein B., Davidovits M. Acute renal failure, associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs in healthy children. *Pediatr Nephrol* 2005; **20**: 1295–1298.
- [6] Dubourg L, Michoudet C., Cochat P., Baverel G. Human kidney tubules detoxify chloroacetaldehyde, a presumed nephrotoxic metabolite of ifosfamide. *J Am Soc Nephrol* 2001; **12**: 1615–1623.
- [7] McWilliam SJ., Antoine D.J., Smyth R.L., Pirmohamed M. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity in children. *Pediatr Nephrol* 2017; **32**: 2015–2025.
- [8] Filippone EJ., Kraft W.K., Farber J.L. The nephrotoxicity of vancomycin. *Clin Pharmacol Ther* 2017; **102**: 459–469.
- [9] Luke RG., Boyle J.A. Renal effects of amphotericin B lipid complex. *Am J Kidney Dis* 1998; **31**: 780–785.
- [10] Lau AH. Apoptosis induced by cisplatin nephrotoxic injury. *Kidney Int* 1999; **56**: 1295–1298.
- [11] Altunbaşak S, Yildizaş D., Anarat A., Burgut H.R. Renal tubular dysfunction in epileptic children on valproic acid therapy. *Pediatr Nephrol* 2001; **16**: 256–259.
- [12] Bates DW., Su L., Yu D.T., Chertow G.M., Seger D.L., Gomes D.R. Correlates of acute renal failure in patients receiving parenteral amphotericin B. *Kidney Int* 2001; **60**: 1452–1459.
- [13] Walker RG. Lithium nephrotoxicity. *Kidney Int* 1993; **42**: **Suppl.**: S93–S98.
- [14] Mrvos R, Pummer T.L., Krenzelok E.P. Amoxicillin renal toxicity: how often does it occur?. *Pediatr Emerg Care* 2013; **29**: 641–643.
- [15] Ulinski T, Sellier-Leclerc A.-L., Tudorache E., Bensman A., Aoun B. Acute tubulointerstitial nephritis. *Pediatr Nephrol* 2012; **27**: 1051–1057.
- [16] Choi HK., Slot M.C., Pan G., Weissbach C.A., Niles J.L., Merkel P.A. Evaluation of antineutrophil cytoplasmic antibody seroconversion induced by minocycline, sulfasalazine, or penicillamine. *Arthritis Rheum* 2000; **43**: 2488–2492.
- [17] Tasic V, Lozanovski V.J., Ristoska-Bojkovska N., Sahpazova E., Gucev Z. Nephrotic syndrome occurring during tiopronin treatment for cystinuria. *Eur J Pediatr* 2011; **170**: 247–249.
- [18] Kasap B. Sirolimus in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2011; **15**: 673–685.

- [19] Chiurciu C, Ruggerenti P., Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy in renal transplantation. *Ann Transplant* 2002; **7**: 28–33.
- [20] Dubourg L, Laurain C., Ranchin B., Pondarré C., Hadj-Aïssa A., Sigaud-Roussel D. Deferasirox-induced renal impairment in children: an increasing concern for pediatricians. *Pediatr Nephrol* 2012; **27**: 2115–2122.
- [21] Grasberger H, Otto B., Loeschke K. Ceftriaxone-associated nephrolithiasis. *Ann Pharmacother* 2000; **34**: 1076–1077.
- [22] Vierge M, Laborie S., Bertholet-Thomas A., Carlier M.-C., Picaud J.-C., Claris O. [Neonatal intoxication to vitamin D in premature babies: a series of 16 cases]. *Arch Pediatr* 2017; **24**: 817–824.
- [23] Schwartz GJJ., Work D.F. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; **4**: 1832–1843.
- [24] Daschner M]. Drug dosage in children with reduced renal function. *Pediatr Nephrol* 2005; **20**: 1675–1686.
- [25] Böhler JJ, Donauer J., Keller F. Pharmacokinetic principles during continuous renal replacement therapy: drugs and dosage. *Kidney Int* 1999; **72**: Suppl.: S24–S28.
- [26] Shah M], Quigley R. Rapid removal of vancomycin by continuous veno-venous hemofiltration. *Pediatr Nephrol* 2000; **14**: 912–915.
- [27] Bacchetta J, Cochat P. [What about the long-term renal outcome of premature babies?]. *Arch Pediatr* 2008; **15**: 1212–1222.
- [28] Vieux R, Hascoet J.-M., Merdarius D., Fresson J., Guillemin F. Glomerular filtration rate reference values in very preterm infants. *Pediatrics* 2010; **125**: e1186–e1192.
- [29] Vieux R, Fresson J., Guillemin F., Hascoet J.M. Perinatal drug exposure and renal function in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011; **96**: F290–F295.
- [30] Vieux R, Desandes R., Boubred F., Semama D., Guillemin F., Buchweiller M-C. Ibuprofen in very preterm infants impairs renal function for the first month of life. *Pediatr Nephrol* 2010; **25**: 267–274.
- [31] Cattarelli D, Chirico G., Simeoni U. Renal effects of antenatally or postnatally administered steroids. *Pediatr Med Chir* 2002; **24**: 157–162.
- [32] Di Filippo S, Cochat P., Bozio A. The challenge of renal function in heart transplant children. *Pediatr Nephrol* 2007; **22**: 333–342.
- [33] Nguyen C, Shapiro R. Renal failure and transplantation following nonrenal solid-organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2012; **17**: 525–530.
- [34] Murray B, Hawes E., Lee R.-A., Watson R., Roederer M.W. Genes and beans: pharmacogenomics of renal transplant. *Pharmacogenomics* 2013; **14**: 783–798.
- [35] Soares BP., Lequin M.H., Huisman T.A.G.M. Safety of contrast material use in children. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2017; **25**: 779–785.
- [36] Asif A, Epstein M. Prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2004; **44**: 12–24.

- [37] Murphy SW., Barrett B.J., Parfrey P.S. Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; **11**: 177–182.
- [38] Ignace S, Juillard L. [Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-containing contrast agents: what imaging for chronic kidney failure patients?]. *Nephrol Ther* 2007; **3**: 123–125.
- [39] Christensen PB., Albertsen K.E., Jensen P. Renal failure after omeprazole. *Lancet* 1993; **341**: 55.
- [40] Nochaiwong S, Ruengorn C., Awiphan R., Koyratkoson K., Chaisai C., Noppakun K. The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2018; **33**: 331–342.
- [41] Cohen EP. Radiation nephropathy after bone marrow transplantation. *Kidney Int* 2000; **58**: 903–918.
- [42] Stöhr W, Paulides M., Bielack S., Jürgens H., Treuner J., Rossi R. Ifosfamide-induced nephrotoxicity in 593 sarcoma patients: a report from the Late Effects Surveillance System. *Pediatr Blood Cancer* 2007; **48**: 447–452.
- [43] Pui C-H. Rasburicase: a potent uricolytic agent. *Expert Opin Pharmacother* 2002; **3**: 433–442.
- [44] Cochat P, Decramer S., Robert-Gnansia E., Dubourg L., Audra P. Renal outcome of children exposed to cyclosporine in utero. *Transplant Proc* 2004; **36**: Suppl.:208S-210S .
- [45] Zingg-Schenk A, Bacchetta J., Corvol P., Michaud A., Stallmach T., Cochat P. Inherited renal tubular dysgenesis: the first patients surviving the neonatal period. *Eur J Pediatr* 2008; **167**: 311–316.
- [46] Antonucci R, Zaffanello M., Puxeddu E., Porcella A., Cuzzolin L., Pilloni M.D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in pregnancy: impact on the fetus and newborn. *Curr Drug Metab* 2012; **13**: 474–490.
- [47] Poldelski V, Johnson A., Wright S., Rosa V.D., Zager R.A. Ethylene glycol-mediated tubular injury: identification of critical metabolites and injury pathways. *Am J Kidney Dis* 2001; **38**: 339–348.
- [48] Caravati EM., Heileson H.L., Jones M. Treatment of severe pediatric ethylene glycol intoxication without hemodialysis. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; **42**: 255–259.
- [49] Kaneko K, Chiba M., Hashizume M., Kunii O., Sasaki S., Shimoda T. Renal tubular dysfunction in children living in the Aral Sea Region. *Arch Dis Child* 2003; **88**: 966–968.
- [50] Picaud JC., Cochat P., Parchoux B., Berthier J.C., Gilly J., Chareyre S. Acute renal failure in a child after chewing of match heads. *Nephron* 1991; **57**: 225–226.
- [51] Simon P, Halimi J.M., Cordonnier D. [Tobacco and kidney]. *Nephrologie* 2001; **22**: 137–140.
- [52] Kwon C, Zaritsky A., Dharnidharka V.R. Transient proximal tubular renal injury following ecstasy ingestion. *Pediatr Nephrol* 2003; **18**: 820–822.
- [53] Woodrow G, Turney J.H. Ecstasy-induced renal vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; **14**: 798.
- [54] Nzerue CM., Hewan-Lowe K., Riley L.J. Cocaine and the kidney: a synthesis of pathophysiologic and clinical perspectives. *Am J Kidney Dis* 2000; **35**: 783–795.
- [55] Crowe AV., Howse M., Bell G.M., Henry J.A. Substance abuse and the kidney. *QJM* 2000; **93**: 147–152.
- [56] Debelle FD., Vanherweghem J.-L., Nortier J.L. Aristolochic acid nephropathy: a worldwide problem. *Kidney Int* 2008; **74**: 158–169.

- [57] Saviuc P, Danel V. New syndromes in mushroom poisoning. *Toxicol Rev* 2006; **25**: 199–209.
- [58] Hassan AM., Sheashaa H.A., Fattah M.F.A., Ibrahim A.Z., Gaber O.A., Sobh M.A. Study of ochratoxin A as an environmental risk that causes renal injury in breast-fed Egyptian infants. *Pediatr Nephrol* 2006; **21**: 102–105.
- [59] Langman CB., Alon U., Ingelfinger J., Englund M., Saland J.M., Somers M.J.G. A position statement on kidney disease from powdered infant formula-based melamine exposure in Chinese infants. *Pediatr Nephrol* 2009; **24**: 1263–1266.
- [60] Barrett B, Kiefer D., Rabago D. Assessing the risks and benefits of herbal medicine: an overview of scientific evidence. *Altern Ther Health Med* 1999; **5**: 40–49.
- [61] Gabardi S, Munz K., Ulbricht C. A review of dietary supplement-induced renal dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; **2**: 757–765.
- [62] Isnard Bagnis C, Deray G., Baumelou A., Le Quintrec M., Vanherweghem J.L. Herbs and the kidney. *Am J Kidney Dis* 2004; **44**: 1–11.

Tableau 1 Facteurs de risque surajoutés de néphrotoxicité.

Facteurs liés au malade	Facteurs liés aux traitements
Période néonatale Insuffisance rénale préexistante Déshydratation, hypovolémie Déplétion sodée Hyperréninisme Insuffisance cardiaque Syndrome néphrotique Cirrhose Uropathie et dysplasie rénale Obstruction urétérale	Dose de produit néphrotoxique Association à d'autres agents néphrotoxiques Inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines Inhibiteurs de l'enzyme de conversion Antagonistes de l'angiotensine II Diurétiques Néphrectomie Radiothérapie

Tableau 2 Explorations à réaliser pour avancer dans le diagnostic étiologique d'une néphrotoxicité.

Exploration globale	Exploration globale tubulaire	Segment proximal	Segment distal
Ionogramme plasmatique avec estimation du DFG par la formule de Schwartz 2009 [a] Protéinurie, créatininurie Sédiment urinaire	Bicarbonates plasmatiques Ionogramme urinaire Trou anionique urinaire pH urinaire Fraction excrétée (FE) [b] Électrophorèse des protéines urinaires	Glycosurie normoglycémique Phosphatémie Phosphaturie Tau x de réabsorption des phosphates Magnésium sanguin et urinaire Uricémie et uricurie Acides aminés urinaires &agr; 1-microglobulinurie &agr; 2-microglobulinurie &bgr; 2-microglobulinurie	Capacité de concentration Protéine de Tamm-Horsfall

DFG : débit de filtration glomérulaire.

Tableau 3 Caractérisation de l'intensité de l'insuffisance rénale aiguë (IRA), selon les critères *pediatric risk, injury, failure, loss end-stage kidney disease* (p-RIFLE).

Sévérité de l'IRA	eDFG	Diurèse
<i>Risk</i> (R)	Diminué de 25 %	< 0,5 ml/kg/h pendant 8 h
<i>Injury</i> (I)	Diminué de 50 %	< 0,5 ml/kg/h pendant 16 h
<i>Failure</i> (F)	Diminué de 75 % ou eDFG < 35 ml/min pour 1,73 m ²	< 0,3 ml/kg/h pendant 24 h ou anurie pendant 12 h

eDFG : débit de filtration glomérulaire estimé.

Tableau 4 Immaturité glomérulaire et tubulaire du nouveau-né.

	Trois premiers jours de vie (prématuré)	Trois premiers jours de vie (NNAT)	2 mois	1 an	> 1 an
U Osm max (mOsm/kg)	400–600	700–800	1000–1200	1200–1400	800–1400
DFG (mL/min/1,73 m ²)	10–12	15–20	75–80	90–110	89–165

NNAT : nouveau-né à terme ; U Osm max : osmolalité urinaire maximale ; DFG : débit de filtration glomérulaire.

Tableau 5 Conséquences de l’immaturité rénale à la naissance

Immaturité glomérulaire	Immaturité tubulaire
Capacité réduite d’excrétion d’une charge hydrosodée Risque accru d’hyperkaliémie Risque accru d’IRA vasomotrice Clairance réduite des médicaments éliminés par le rein	FeNa élevée, qui diminue avec l’âge gestationnel Glycosurie, qui diminue avec l’âge gestationnel Réponse incomplète à l’ADH Calciurie élevée Capacités réduites d’acidification et de concentration des urines

IRA : insuffisance rénale aiguë ; FeNa : fraction d’excrétion du sodium ; ADH : hormone antidiurétique.