

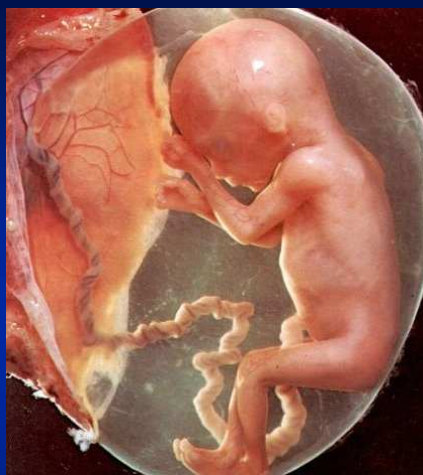
Rein foetal :

- Physiologie
- Effets des médicaments

F Boubred
Service de néonatalogie hôpital la Conception
AP-HM, Marseille



Faculté
de Médecine
Aix-Marseille Université



« Immaturité évolutive »

Particularités foetales

Placenta:

- rôle d'épuration plasmatique
- homéostasie

Pressions systémiques basses

Hypoxie relative

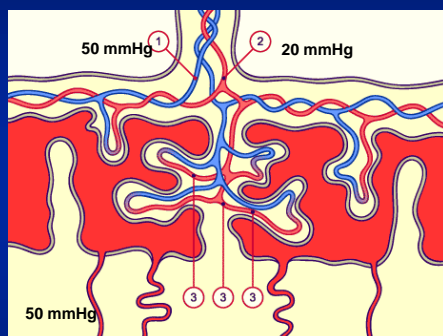
Faible débit sanguin rénal (3 % du débit cardiaque)

50 mmHg

1. artères ombilicales

20 mmHg

2. veine ombilicale



Circulation utérine

50 mmHg

3. capillaires foetaux
30 mmHg

Rôles du rein foetal

Production de facteurs de croissance
(érythropoïétine), hormones (vitamine D)

Régulation de la pression artérielle
systémique et rénale

Constitution du liquide amniotique

Caractéristiques du rein foetal

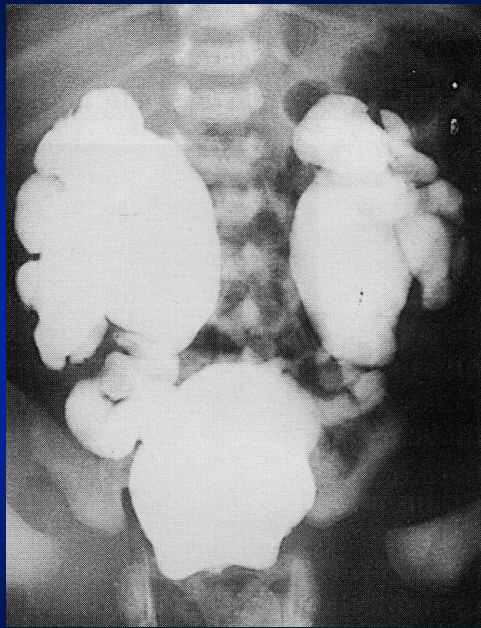
Production d'urines

début: 9^{ème} - 12^{ème} sem gestation

débit urinaire (terme): 10-15 ml/kg/h (50 ml/h)

urines hypotoniques ($< 250 \text{mosm/Kg/H}_2\text{O}$)

liquide amniotique: 80 % (3^{ème} trimestre)



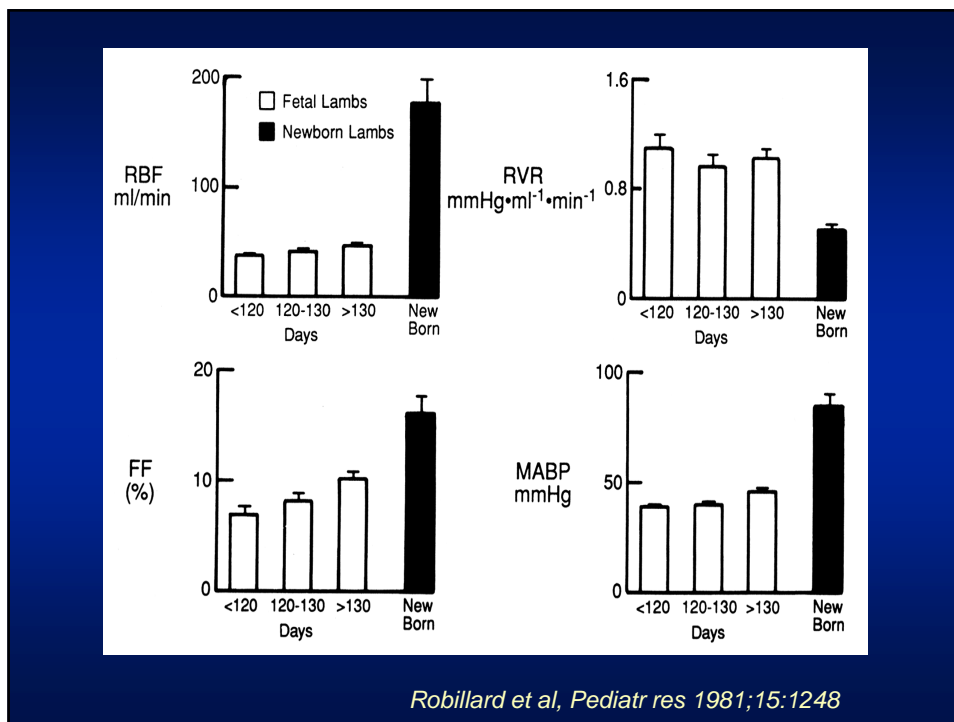


Caractéristiques du rein foetal

Faible débit sanguin rénal (DSR):

- 3 % du débit cardiaque

Résistances vasculaires rénales élevées



Fonctions glomerulaires

Filtration glomérulaire

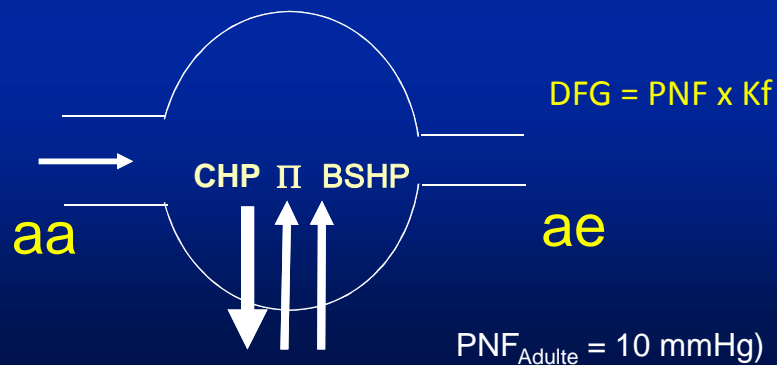
CHP: Pression hydrostatique capsulaire

Π : Pression oncotique

BSHP: Pression capsule Bowman

PNF (Pression nette de filtration) = $CHP - (\Pi + BSHP)$

Kf: coefficient ultrafiltration (surface x perméabilité)

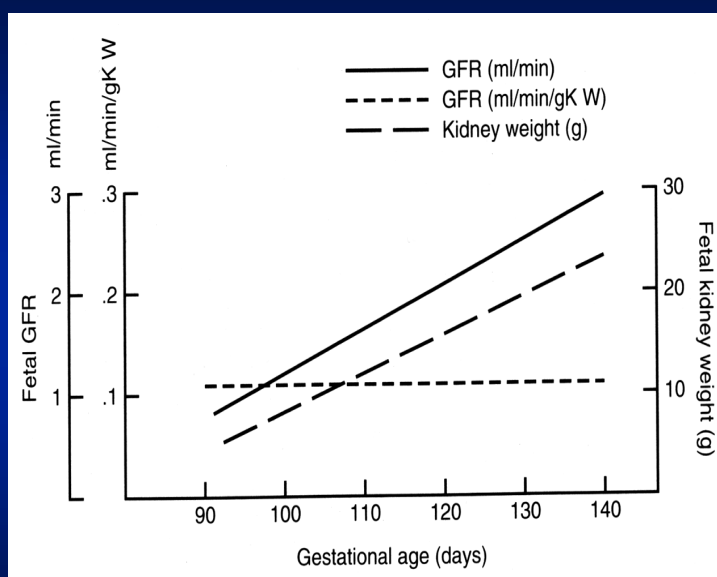


Filtration glomérulaire

- Vasoconstriction aa:
 - \downarrow Débit sanguin glomérulaire
 - \downarrow P capillaire hydrostatique
 - \downarrow **DFG**
- Vasoconstriction ae:
 - \downarrow Débit sanguin glomérulaire
 - \uparrow P capillaire hydrostatique
 - \uparrow **DFG**

Filtration glomérulaire: facteurs déterminants

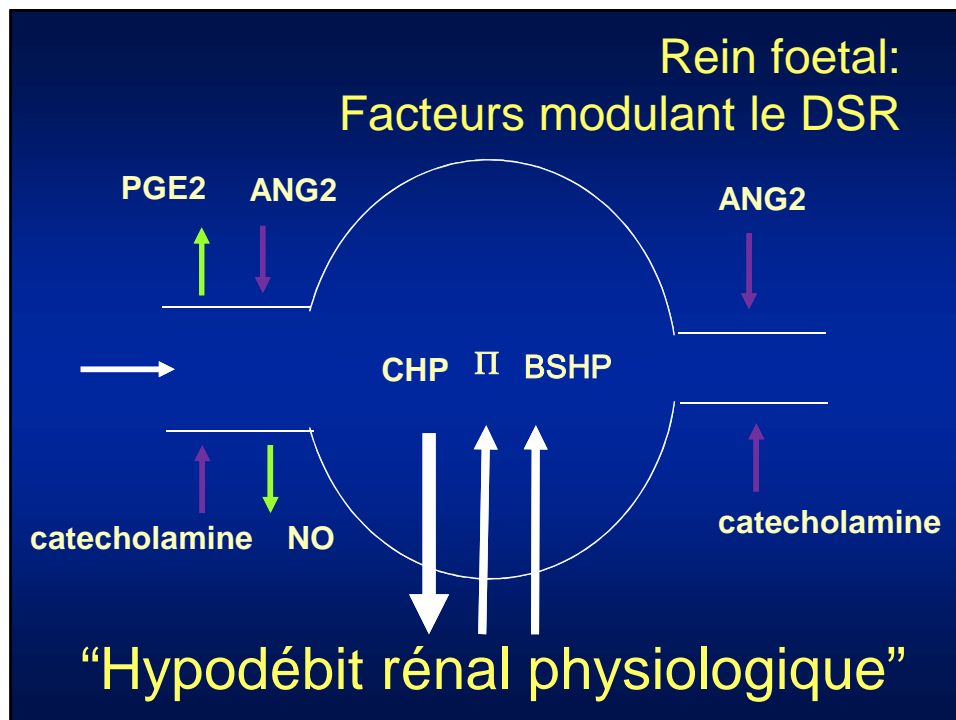
- Néphrogénèse
- Hémodynamique glomérulaire:
 - Facteurs hormonaux
 - Système nerveux sympathique



Fetal sheep, Robillard et al, Am J Obstet Gynecol 1975

Facteurs régulant l'hémodynamique rénale foetale

- Système rénine angiotensine (SRA)
- Prostaglandines
- Système nerveux sympathique rénal
- Système kallikréine-kinine
- NO
- ANF
- Endothélines



Système rénine angiotensine (SRA)

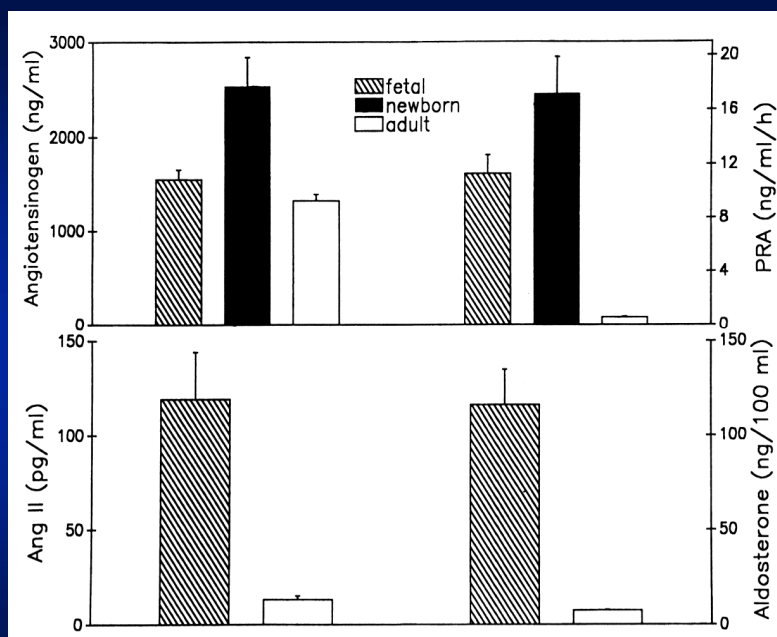
Production rénale de rénine

[rénine] fœtales > maternelles

la rénine ne traverse pas le placenta

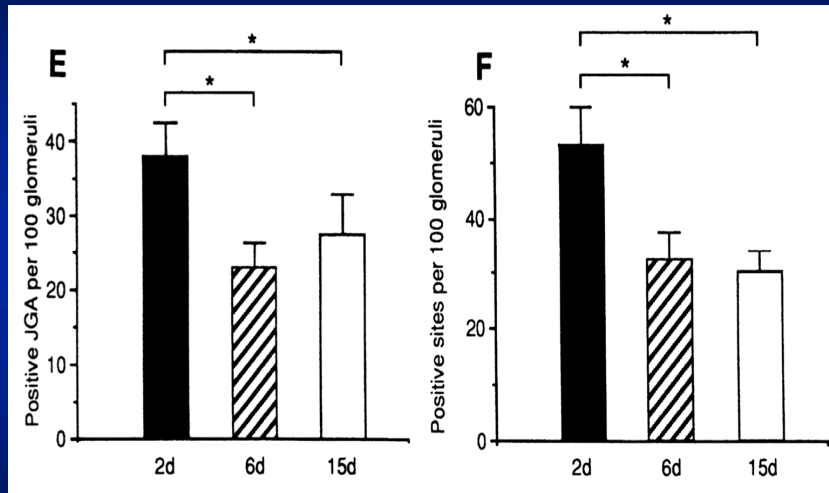
Autonomie du SRA fœtal

Broughton-Pipkin et al, J Physiol 1974
Stevens et al, J Dev Physiol 1986



Tufro-McReddie & Gomez, Semin Nephrol 1993; 13:519

Renin mRNA in rat kidney development



Fischer, Am J Physiol 1995

Effets rénaux de l'Angiotensine II

↑ Résistances artérielles rénales

Vasoconstriction $a_e > a_a$

↑ Activité réabsorption du TCP

effet anti-natriurétique

Steinhausen et al Kidney Int 1986,30:56

Inhibition du SRA

- ↓ Pression artérielle systémique
- ↓ Pression perfusion glomérulaire
- >> diminution du débit de filtration glomérulaire

Altération de la néphrogénèse

- >> dysgénésie tubulaire

Lumbers et al Br J Pharmacol 1993

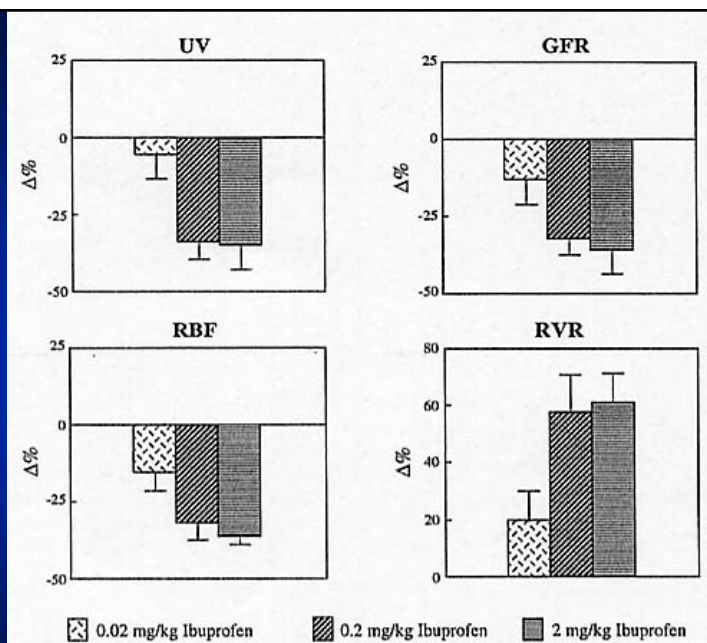
Wolf G et al. Nephrol Dial Transplant 2002

Facteurs régulant l'hémodynamique rénale foétale

- Système rénine angiotensine (SRA)
- **Prostaglandines**
- Système nerveux sympathique rénal
- Système kallikréine-kinine
- NO
- ANF
- Endothélines

Prostaglandines (PGI₂, PGE₂...)

- Production: endothélium et les glomérules
 - Ang II, Arginine-vasopressine (AVP)
 - Catécholamines
- Action vasodilatatrice (artériole afférente)
- Action natriurétique & kaliurétique
- Rôle dans le néphrogénèse ++



Chamma et al Pediatr Res 2000

Inhibition des prostaglandines

Inhibiteurs des cyclo-oxygénases (COX-1, et 2)

Indications maternelles:

agents tocolytiques (début années70)

polyhydramnios

traitement anti-inflammatoire

Chef de file:indométhacine (non spécifique)

>> effets sur la structure et les fonctions glomérulaires et tubulaires

Inhibition des prostaglandines

- Altération des fonctions rénales:

oligohydramnios

insuffisance rénale terminale néonatale léthale

incidence variable (1,8-20 %):

facteurs de risques:

administration prolongée et/ou dose cumulée élevée, faible intervalle avec la naissance, présence d'un stress fœtal, faible poids de naissance

Walker MP et al Am J Obstet G 1994

Inhibition des prostaglandines

- Altérations de la structure rénale:
 - **dysplasie avec microkystes (tubules, glomérules)**
 - ↓taille des glomérules
 - lésions ischémiques, nécrose médullaire
 - fibrose interstitielle médullaire

Van der Heijden BJ et al Am J Obstet Gynecol 1994
- Autres anomalies:
 - fermeture prématurée du canal artériel
 - hypertension artérielle pulmonaire néonatale
 - risque accru d'entérocolite ulcéro-nécrosante

Facteurs régulant l'hémodynamique rénale foetale

- Système rénine angiotensine (SRA)
- Prostaglandines
- **NO**
- Système nerveux sympathique rénal
- Système kallikréine-kinine
- ANF
- Endothélines

Monoxyde d'azote NO

Vasodilatateur rénal

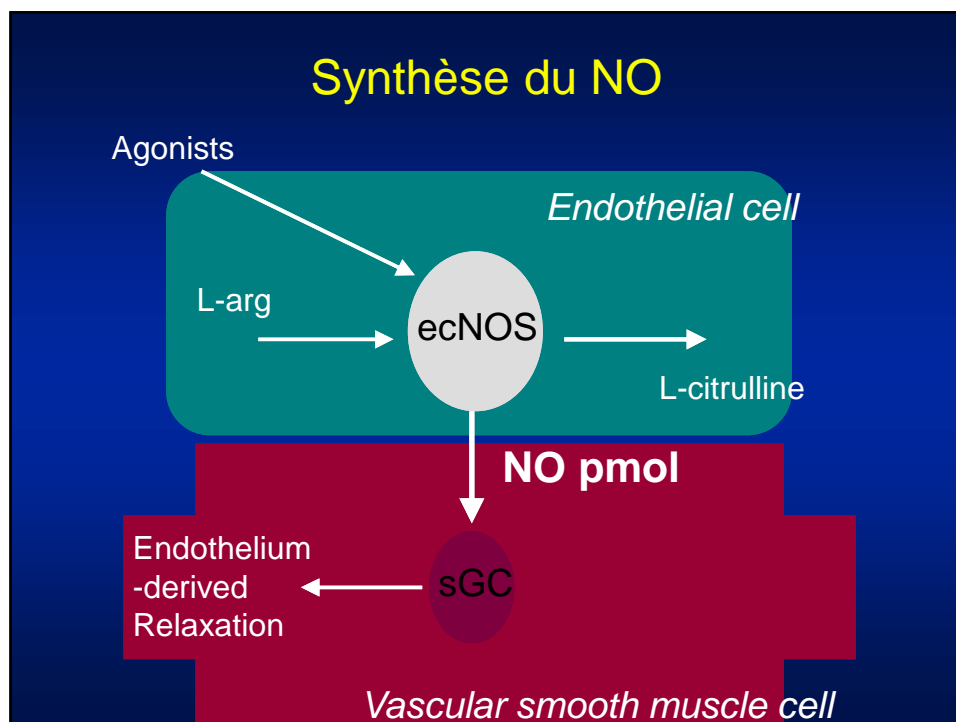
Autoregulation du DSG

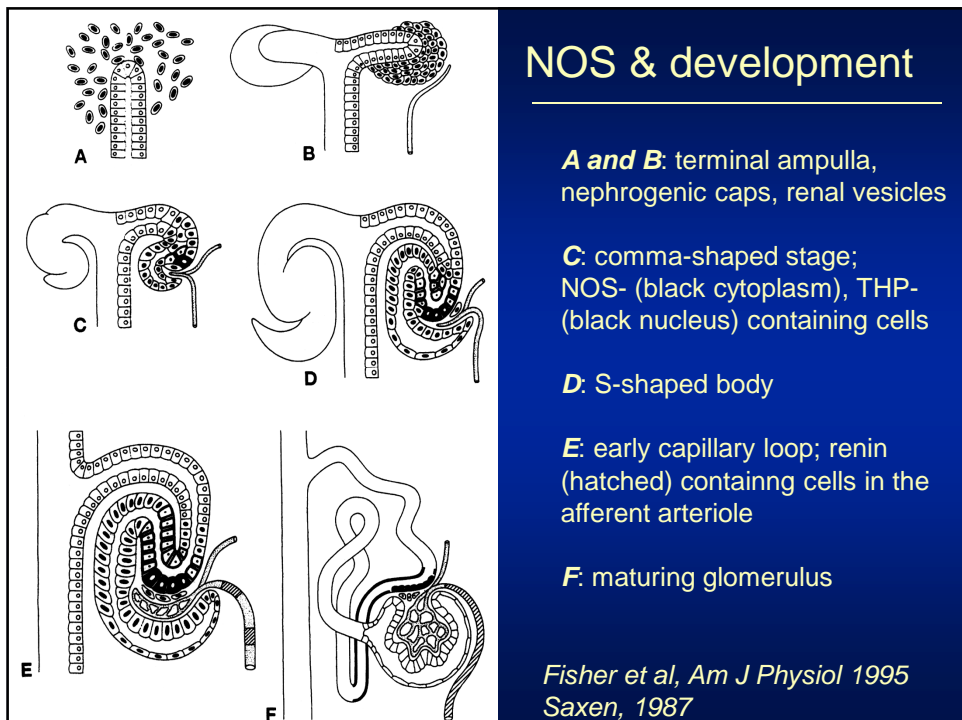
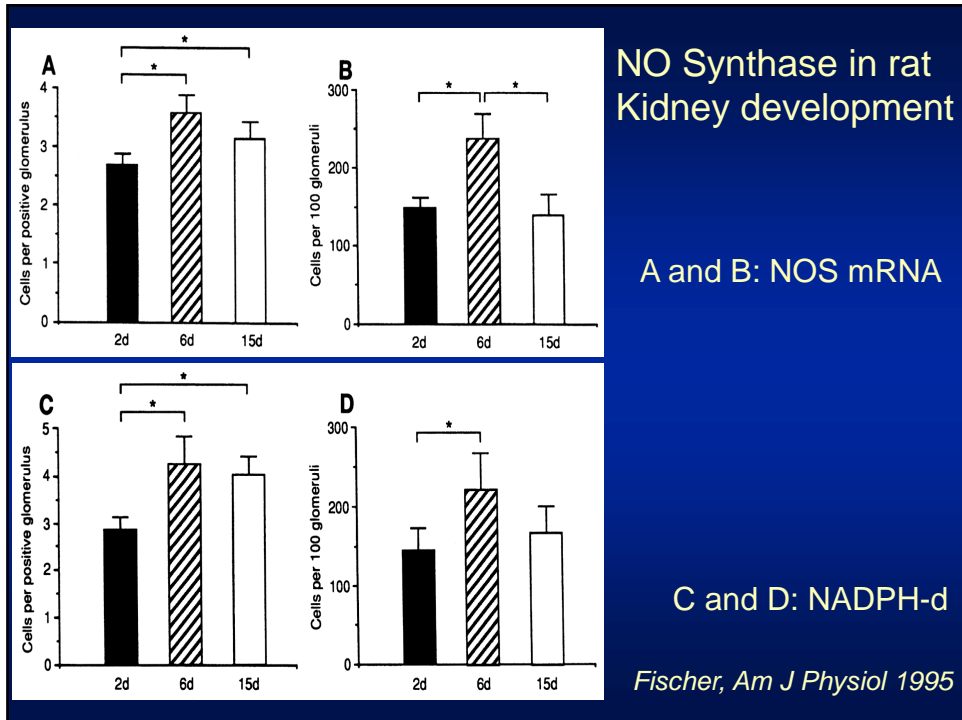
Stimule la production de rénine

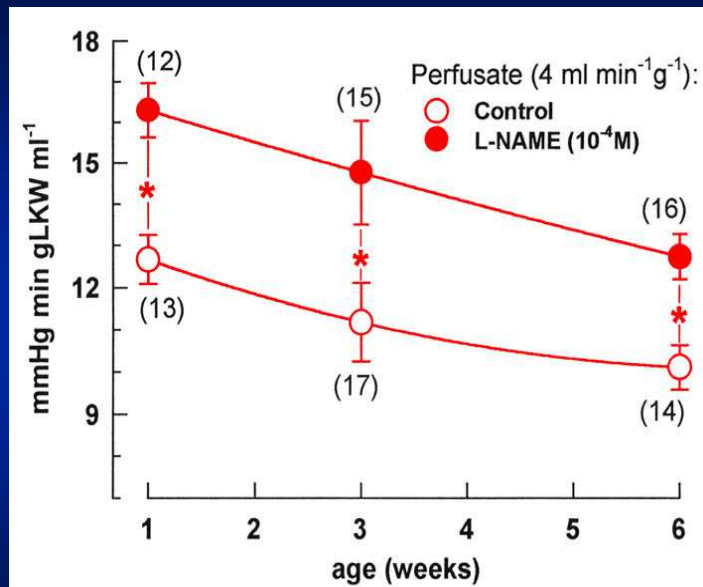
Favorise l'excrétion sodée

Participe à la vasculogénèse

Synthèse du NO







Simeoni U et al, Pediatr Res 1997

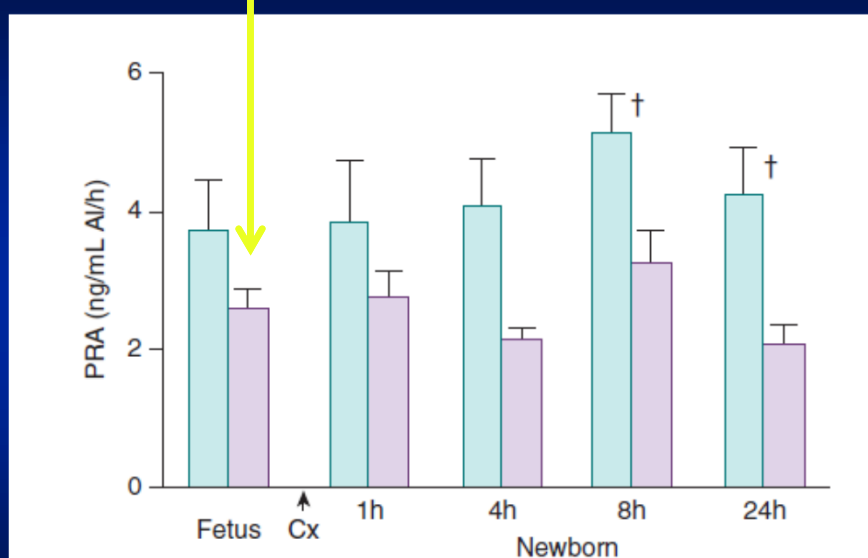
Facteurs régulant l'hémodynamique rénale foetale

- Système rénine angiotensine (SRA)
- Prostaglandines
- NO
- **Système nerveux sympathique rénal**
- Système kallikréine-kinine
- ANF
- Adésosine

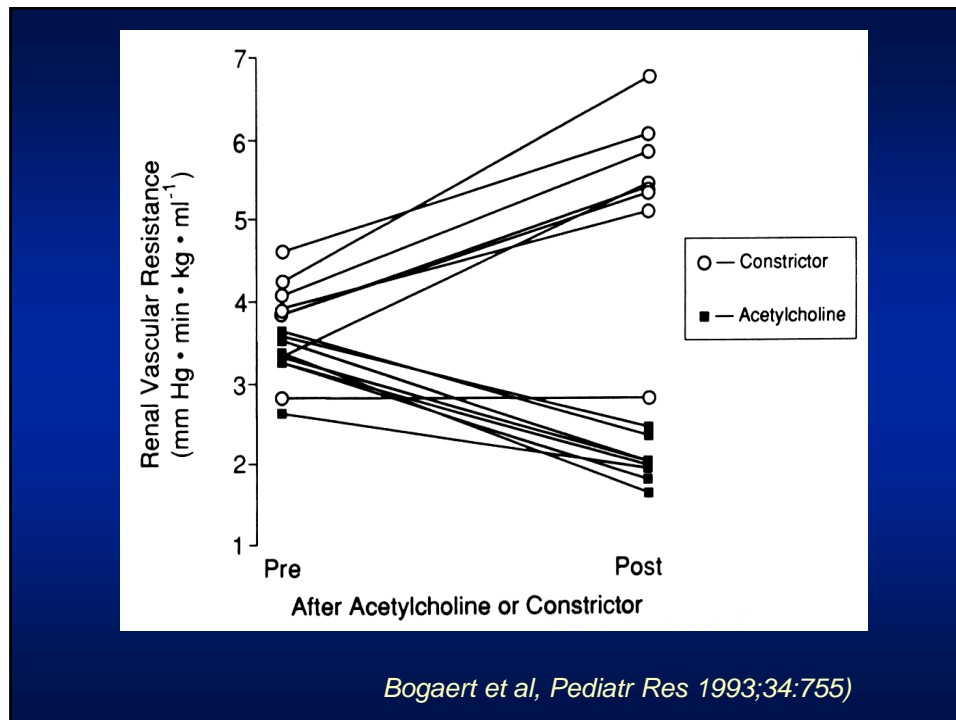
Cathécholamines

- Vasoconstricteurs
- ↑ Réponse alpha-1
- Immaturité des récepteurs beta-adrenergiques
- Rôle dans l'adaptation rénale à la vie extra-utérine
- Activité renforcée par les corticostéroïdes
- Stimule production de rénine

Dénervation



Smith FG J Clin Invest 1988-94

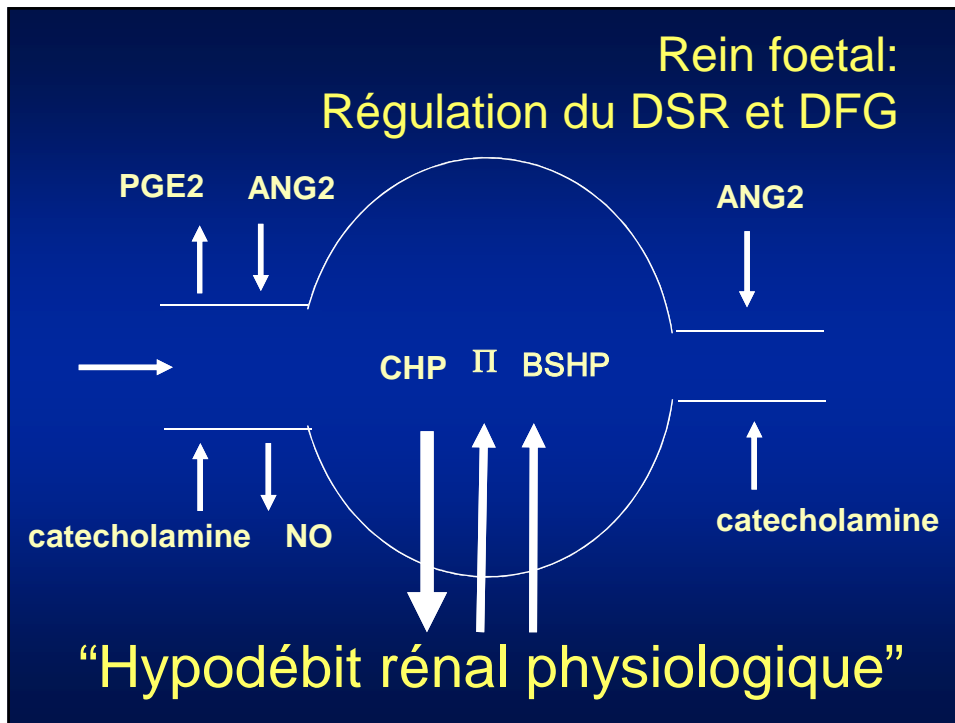


Adénosine intra-rénale

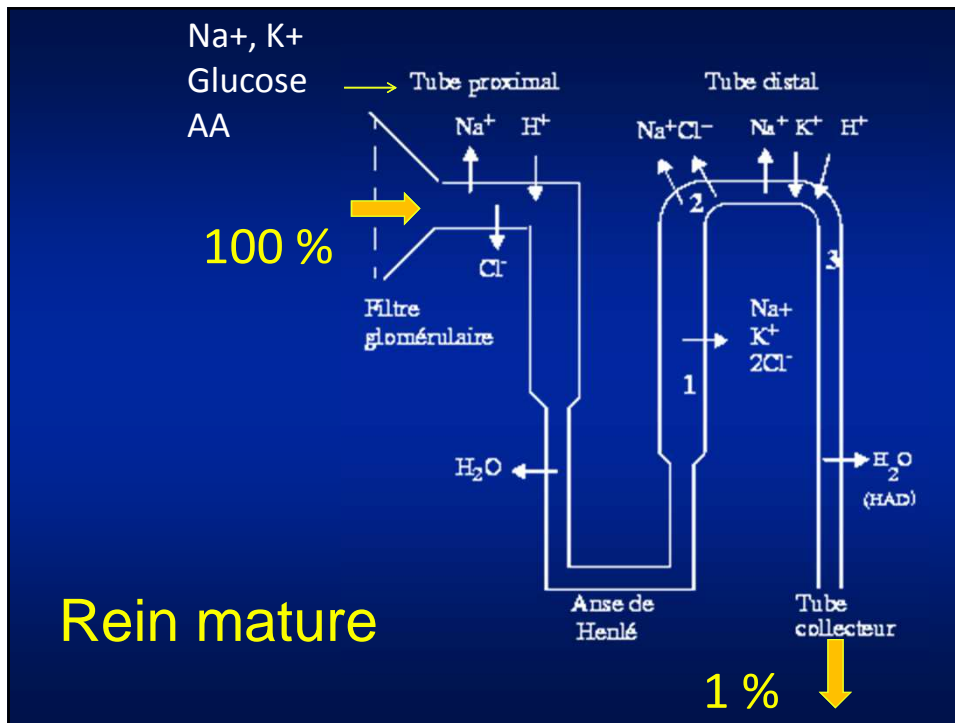
- Médiateur vaso-actif rénal
 - si SRA est stimulé
 - vasodilatation artériole efférente
 - vasoconstriction artériole afférente
- Production stimulée lors de situation hypoxo-ischémique ou obstructive rénale
- Théophylline améliore la dysfonction rénale d'origine hypoxo-ischémique

• Gouyon JB and Guignard JP *Developmental Pharmacol Therap* 1989

• Jenik AG et al. *Pediatrics* 2000

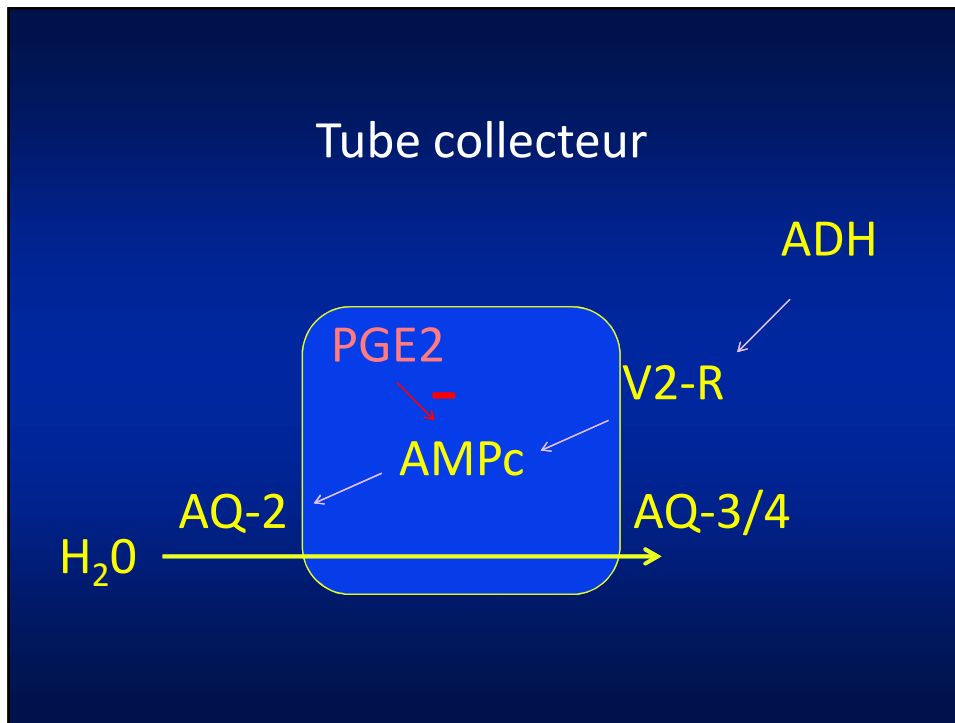


Fonctions tubulaires



Fetus: immaturité des fonctions tubulaires

- Urines hypo-osmolaires
 - Résistance ADH, ↓ Aquaporines
 - Longueur tubulaire limitée

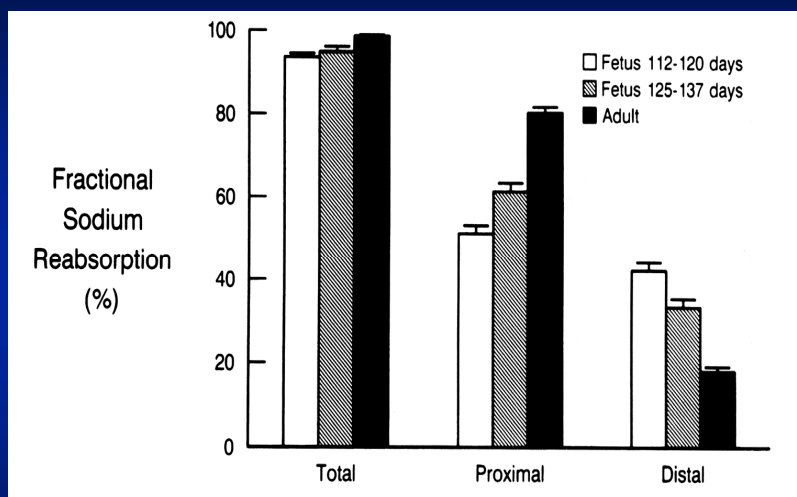


Fetus: immaturité des fonctions tubulaires

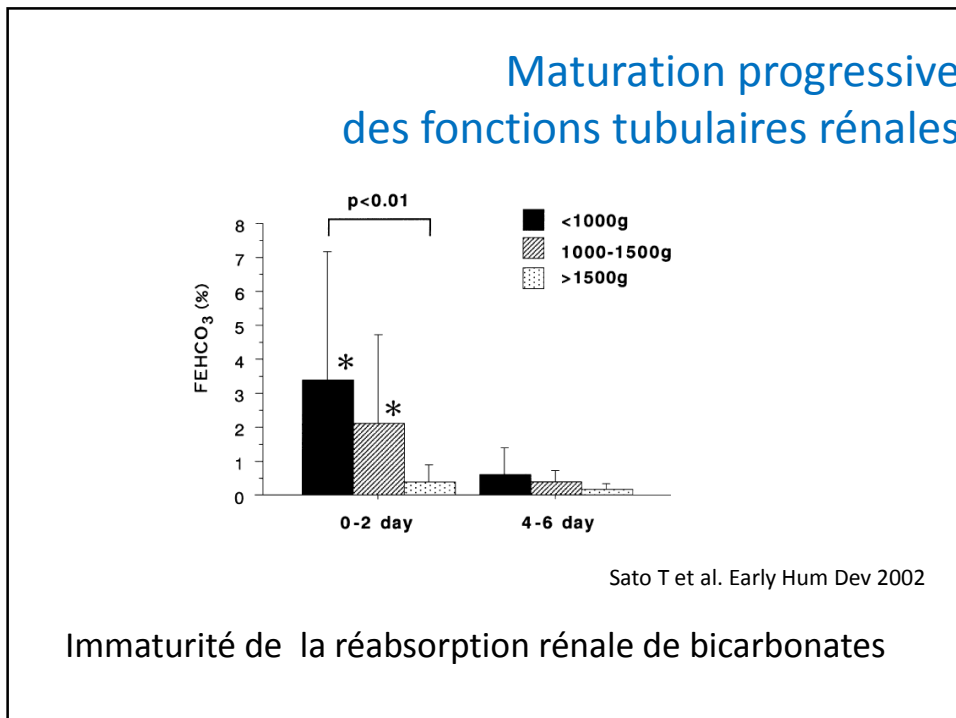
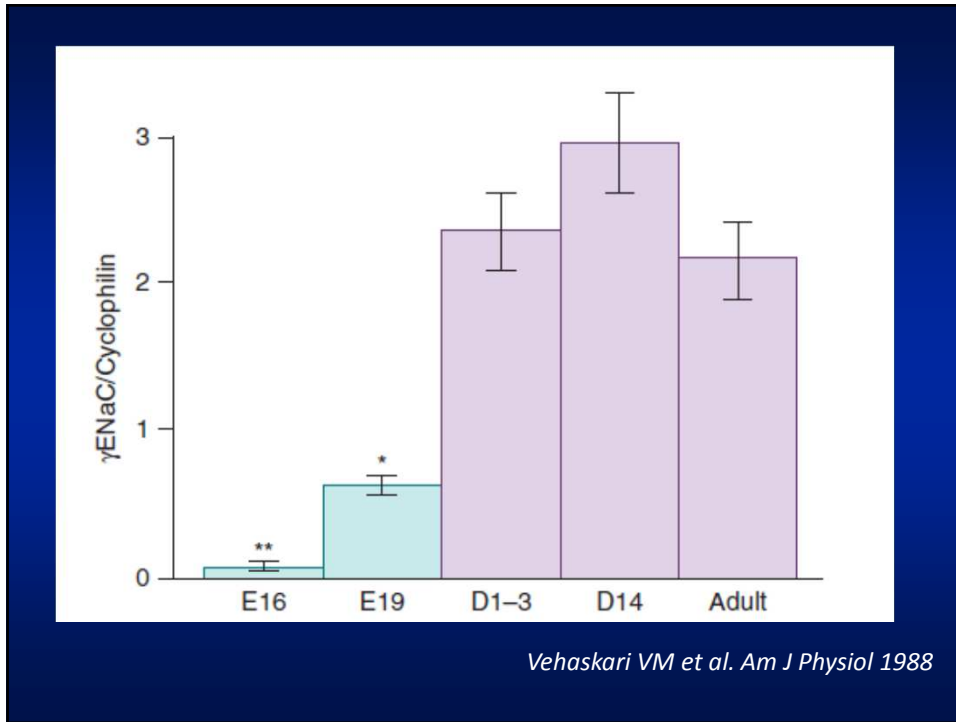
- Urines hypo-osmolaires
 - Résistance ADH, ↓ Aquaporines
 - Longueur tubulaire limitée
- ↑ Natriurèse
- ↓ Réabsorption des bicarbonates

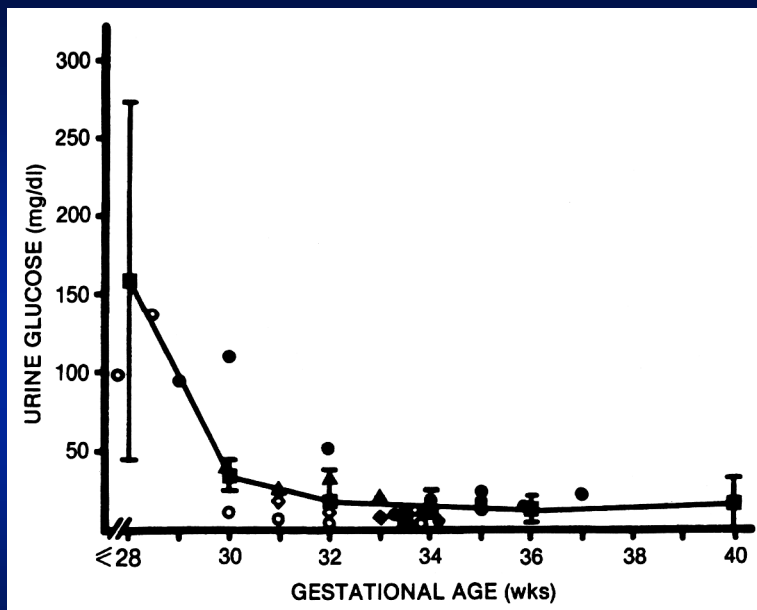
Fetus: immaturité des fonctions tubulaires

- ↑ Phosphatémie :
 - Transfert actif transplacentaire
 - ↓ DFG
 - ↑ Réabsorption tubulaire
- ↑ Kaliémie:
 - ↓ DFG
 - ↓ Élimination tubulaire
 - Résistance aldostérone



Sheep, Lumbers et al, Can J Physiol Pharmacol 1988





Arant, J Pediatr 1978; 92:705

Evaluer les fonctions rénales
fœtales

Marqueurs

- « **Clinique** »:
 - pathologie rénale, générale
 - liquide amniotique (oligohydramnios)
- **Radiologique (échographie, IRM fœtale):**
 - taille /structure des reins
 - évolutivité
- **Biologique:**
 - sang fœtal: Béta2 microglobuline (fonction glomérulaire)
 - urinaire: natrirurie (fonctions tubulaires)

• *Morris RK et al. BJOG 2009*

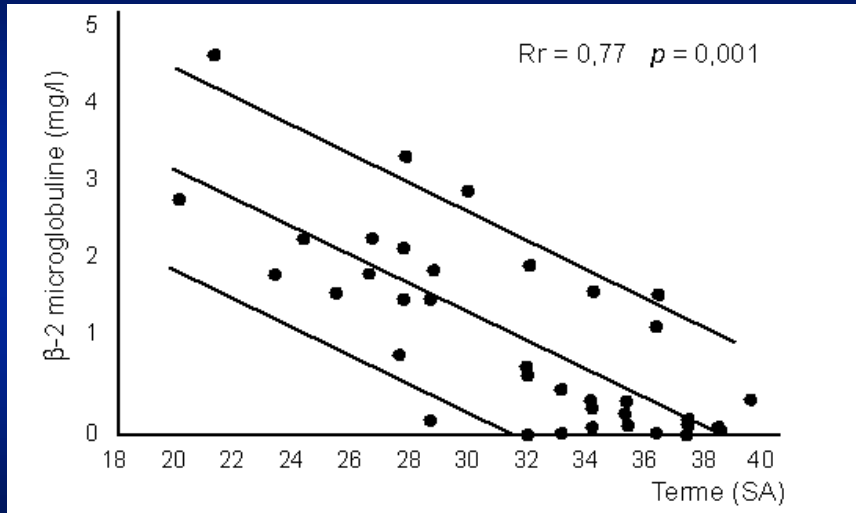
Marqueurs

- « **Clinique** »:
 - pathologie rénale, générale
 - liqu
- **Radi**
 - taill
 - évo
- **Biologique:**
 - sang fœtal: Béta2 microglobuline (fonction glomérulaire)
 - urinaire: natrirurie (fonctions tubulaires)

**Pronostic rénale
à long terme ?**

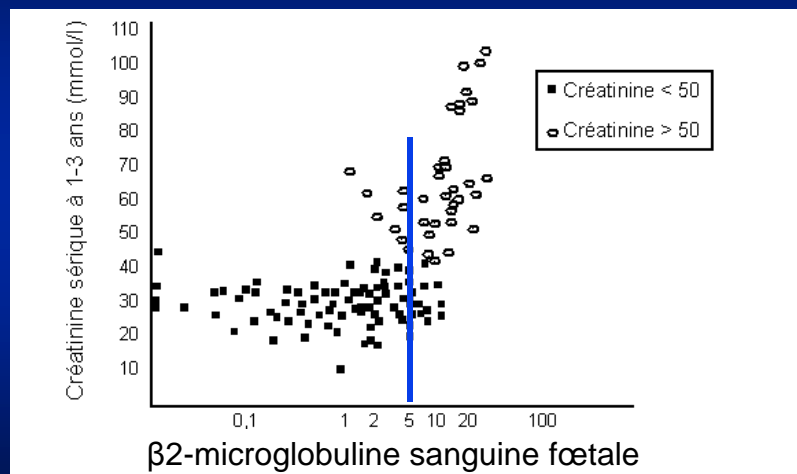
• *Morris RK et al. BJOG 2009*

Beta2- microglobuline sanguine



Dommergues et al,
Kidney Int 2000

Beta2- microglobuline sang foetale



Dommergues et al,
Kidney Int 2000

Fetal serum β_2 -microglobulin predicts postnatal renal function in bilateral uropathies

Kidney International, Vol. 58 (2000), pp. 312-316

MARC DOMMERGUES, FRANÇOISE MULLER, SANDRINE NGO, PATRICK HOHLFELD, JEAN-FRANÇOIS OURY, LAURENT BIDAT, DOMINIQUE MAHIEU-CAPUTO, PAUL SAGOT, GILLES BODY, ROMAIN FAVRE, and YVES DUMEZ

Maternité, Hôpital A. Bécclère, and Biochimie, Hôpital A. Paré Paris, France; Maternité, Hôpital Lausanne, Suisse; Maternité, Hôpital R. Debré, Maternité Notre Dame Bon Secours, and Maternité, Hôpital Necker, Paris, France; Maternité, CHU Dijon, Maternité, CHU Tours, and Maternité, CMCO, Schiltigheim, France

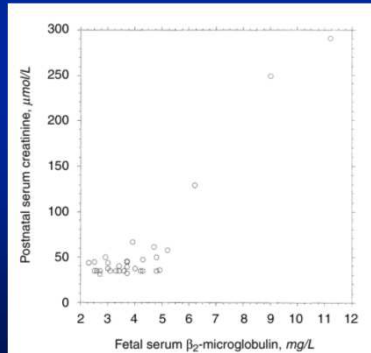


Fig. 2. Fetal serum β_2 -microglobulin (mg/L) as a function of postnatal serum creatinine (between 6 months and 3 years) in the 34 cases of live infants.

All 28 fetuses who had a postnatal serum creatinine $\leq 50 \mu\text{mol/L}$ at six months to three years had a prenatal serum $\beta_2\text{m}$ lower than 5 mg/L (specificity 100%). Four of six babies with bilateral uropathy who survived with a postnatal serum creatinine $>50 \mu\text{mol/L}$ had a prenatal serum $\beta_2\text{m}$ above 5 mg/L (sensitivity 67%). Prenatal and postnatal findings of these six cases are summarized in Table 2. The positive predictive value was 100% and the negative predictive value 93%.

Nguyen C et al. Prenatal Diagnos 2013

In conclusion, the potential new marker we tested, $\alpha 1$ -microglobulin, is much less reliable than fetal serum $\beta 2$ -microglobulin, which remains a sensitive and specific marker of renal function in uropathies even if its sensitivity is poor in polycystic diseases.

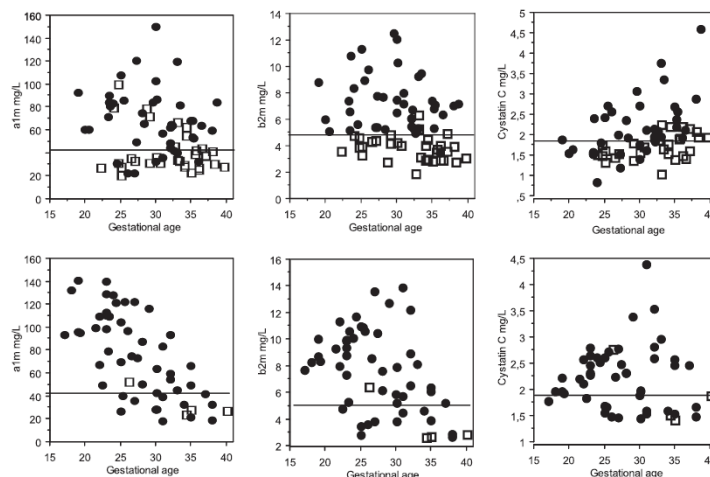


Figure 1 Correlations between fetal serum $\alpha 1$ -microglobulin (a1m), $\beta 2$ -microglobulin (b2m), and cystatin C (cyst C), and gestational age (weeks of gestation) at sampling. Upper line: uropathies (73 cases) and lower line: nephropathies (53 cases). Empty square: live born infants with normal renal function and black circle: renal failure (termination of pregnancy, neonatal death, and birth with renal failure)

PRENATAL DIAGNOSIS

Prenat Diagn 2004; 24: 327–332.

Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/pd.866

Fetal serum β 2-microglobulin and cystatin C in the prediction of post-natal renal function in bilateral hypoplasia and hyperechogenic enlarged kidneys

Françoise Muller*, Sophie Dreux, François Audibert, Jean-Jacques Chabaud, Thierry Rousseau, Dominique D'Hervé, Yves Dumez, Sandrine Ngo, Marie-Claire Gubler and Marc Dommergues

Biochimie, Hôpital R. Debré Paris, France; Maternité, CHU A. Bécclère, Paris, France; Maternité, CHU Brest, France; Maternité, CHU Dijon France; Clinique La Sagesse, Rennes, France; Maternité, and Inserm U CHU Necker, Paris, France

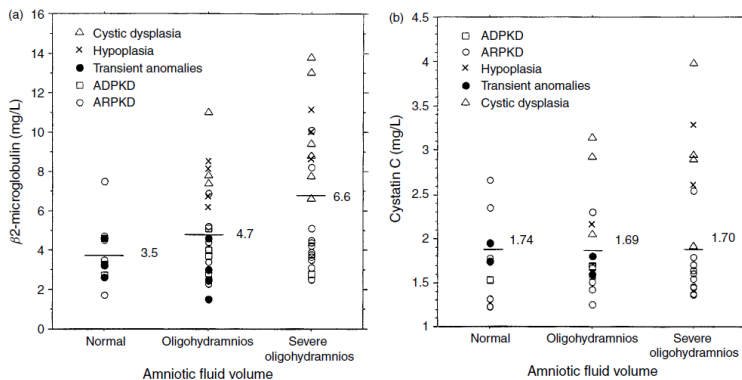
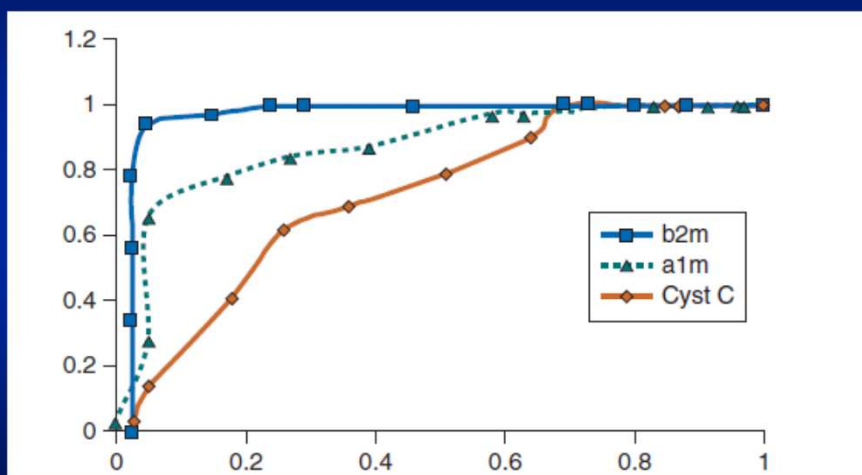


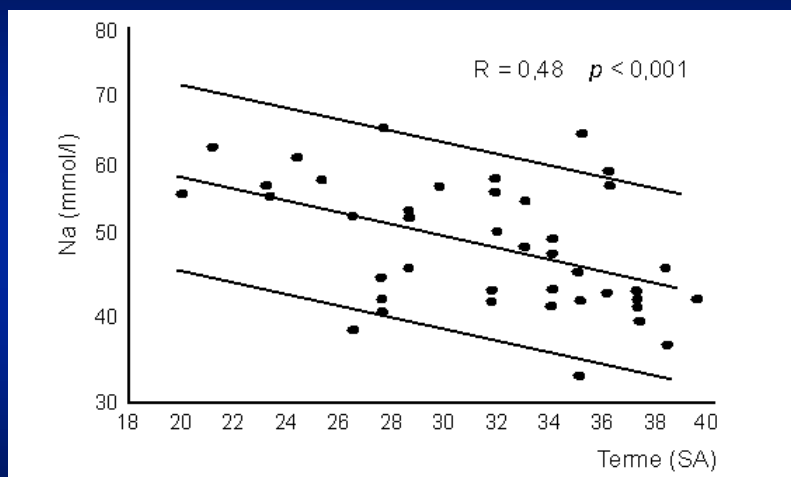
Figure 1—(a) Fetal serum β 2-microglobulin (mg/L) according to amniotic fluid volume and final diagnosis in 54 cases of hypoplasia and hyperechogenic kidneys detected at ultrasonography. (b) Fetal serum cystatin C (mg/L) according to amniotic fluid volume and final diagnosis in 38 cases of hypoplasia and hyperechogenic kidneys detected at ultrasonography

Fetal serum beta2- microglobulin: predictive value

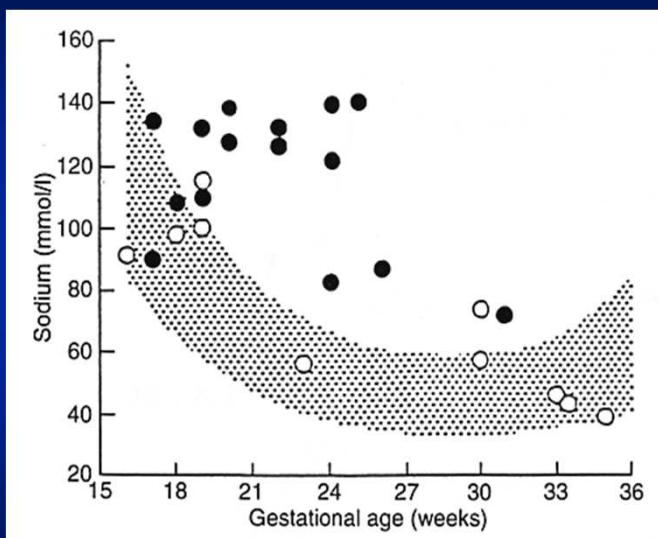


Nguyen C et al. *Prenat Diagn* 2013

Natriurie fœtale



Natriurie fœtale



Urinary tract obstruction: with dysplasia ●; without dysplasia ○
 Nicolini et al, Br J Obstet Gynecol 1992

En résumé

- Le rein fœtal: « d'hypodébit physiologique »
- Le SRA et les prostaglandines: essentielles dans le maintien d'un DFG suffisant
- Les fonctions tubulaires: immatures et progressent selon le développement structurel
- Fonction rénale fœtale: ensemble de « marqueurs » à prendre en compte

Médicaments et rein fœtal

Transfert trans-placentaire des xénobiotiques

- Dépend:
 - surface d'échange placentaire
 - caractéristiques propres du médicaments (taux de fixation aux protéines, ionisation, taille, solubilité, concentration, métabolisme maternel)
 - métabolisme placentaire et fœtal

- Evaluation:
 - expérimentation animale: mais spécificité d'espèce (structure du placenta)
 - modèle in vitro: mais qualité du placenta ?, métabolisme fœtal du médicament non évalué
 - étude in vivo: comparaison concentration plasmatique fœtale (ponction sang du cordon) et maternelle d'un médicament
 - (problème éthique, à terme, à la naissance, dose unique)
- >> Un médicament administré à la mère peut atteindre la circulation fœtale et être susceptible d'entraîner des effets pharmacologiques ou toxiques sur le développement fœtal

Médicaments et grossesse : effets sur le rein foetal

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

- Indométhacine (Ibuprofen)
- Inhibiteurs sélectifs de Cox2

Anti-hypertenseurs agissant sur le SRA

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)
- Bloqueurs des récepteurs AT1 de l'angiotensine II

Corticostéroïdes

Autres tocolytiques

- Inhibiteurs des canaux calciques
- Beta-adrénergiques
- Atosiban

Immunosuppresseurs et anti-cancéreux

Antibiotiques

Nouveaux AINS: inhibiteurs sélectifs de la COX-2

La COX-2 tissulaire est **inductible** dans des situations pathologiques et inflammatoires:

- l'activité des AINS non sélectifs repose sur l'inhibition de la COX-2

 - traitement anti-inflammatoire et antalgique

Nouveaux AINS: inhibiteurs sélectifs de la COX-2

La COX-2 tissulaire est **inductible** dans des situations pathologiques et inflammatoires:

l'activité des AINS non sélectifs repose sur l'inhibition de la COX-2

traitement anti-inflammatoire et antalgique

Rôle essentiel dans le travail prématuré:

traitement tocolytique

Nouveaux AINS: inhibiteurs sélectifs de la COX-2

La COX-2 tissulaire est **inductible** dans des situations pathologiques et inflammatoires:

l'activité des AINS non sélectifs repose sur l'inhibition de la COX-2

traitement anti-inflammatoire et antalgique

Rôle essentiel dans le travail prématuré:

traitement tocolytique

>> Meilleure tolérance maternelle et fœtale?

Mais la COX-2 est **constitutionnelle** dans le rein fœtal (macula densa, branche ascendante de anse de Henle) où son expression est élevée dans les néphrons les plus immatures

Rôle essentiel dans la néphrogénèse:

lésions de dysplasie rénale lors d'inactivation du gène codant pour la COX-2 chez la souris

Dinchuk JE et al Nature 1995

Khan KNM Pediatr Pathol 1999

Nouveaux AINS: conséquences fœtales et néonatales

Oligohydramnios transitoire

Nimésulide 7 j (*Locatelli A et al BJOG 2001*)

Sulindac (*Stika CS et al Am J Obstet Gynecol 2002*)

Celecoxib (*Kajino H et al Biol Neonate 2002*)

Insuffisance rénale terminale néonatale

léthale (Nimésulide ,6 et 8 semaines)

Histologie rénale : fibrose interstitielle, anomalie de différenciation tubulaire, altération du développement tubulaire

Peruzzi L et al Lancet 1999

Balasubramiam J Lancet 2000

Nouveaux AINS: conséquences fœtales et néonatales

Oligohydramnios transitoire

Nimésulide 7 j (*Locatelli A et al BJOG 2001*)

Sulindac (*Stika CS et al Am J Obstet Gynecol 2002*)

Celecoxib (*Kajino H et al Biol Neonate 2002*)

Insuffisance rénale terminale néonatale

léthale (Nimésulide ,6 et 8 semaines)

Histologie rénale : fibrose interstitielle, anomalie de différenciation tubulaire, altération du développement tubulaire

Peruzzi L et al Lancet 1999

Balasubramiam J Lancet 2000

Médicaments et grossesse : effets sur le rein foetal

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Indométhacine (Ibuprofen)

Inhibiteurs sélectifs de Cox2

Anti-hypertenseurs agissant sur le SRA

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Bloqueurs des récepteurs AT1 de l'angiotensine II

Corticostéroïdes

Autres tocolytiques

Inhibiteurs des canaux calciques

Beta-adrénergiques

Atosiban

Immunosuppresseurs et anti-cancéreux

Antibiotiques

Fœtopathie des IEC

Altérations des fonctions rénales

Oligohydramnios (hypoplasie pulmonaire, arthrogrypose)
insuffisance rénale néonatale (décès)

Hypotension artérielle sévère et réfractaire

Agénésie du vertex (hypocalvaria)

RCIU

(Persistance du canal artériel)

Pryde et al, J Am Soc Nephrol 1993

Fœtopathie des IEC

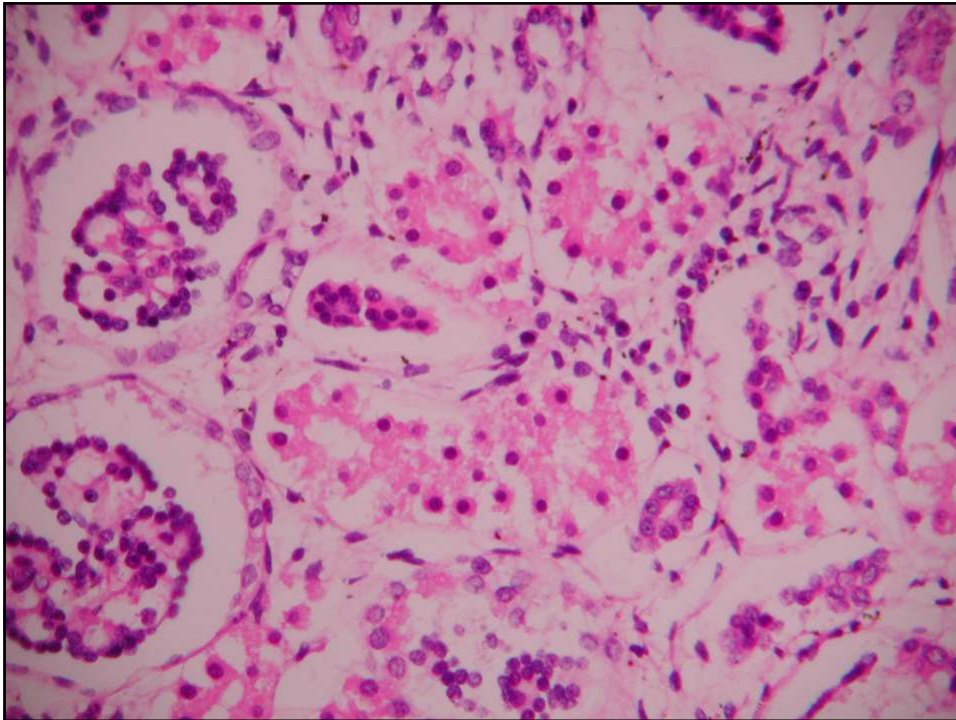
Atteinte rénale caractéristique :

dysgénésie tubulaire , absence de
différentiation tubulaire

rétraction du peloton vasculaire
glomérulaire

épaississement des parois
vasculaires artérielles

Pryde PG J Am Soc Nephrol 1993



Antagonistes spécifiques: récepteurs AT1 de l'angiotensine II

Anti-hypertenseurs mieux tolérés que les IEC,
proposés en relais lors d'effets secondaires

Les récepteurs AT1 stimule la croissance
néphronique tandis que les récepteurs AT2
l'inhibent

Risque de foetopathie

Pas d'embryopathie (pas d'effet tératogène)

Spence SG et al Teratology 1995

1995 : études animales, toxicité fœtale analogue à celle observée pour les IEC

Spence SG et al. Teratology 1995

2001 : premiers cas rapportés de toxicité du losartan chez le fœtus humain

Saji et al, Lancet 2001
Martinovic L Lancet 2001

Plusieurs cas rapportés dans la littérature:

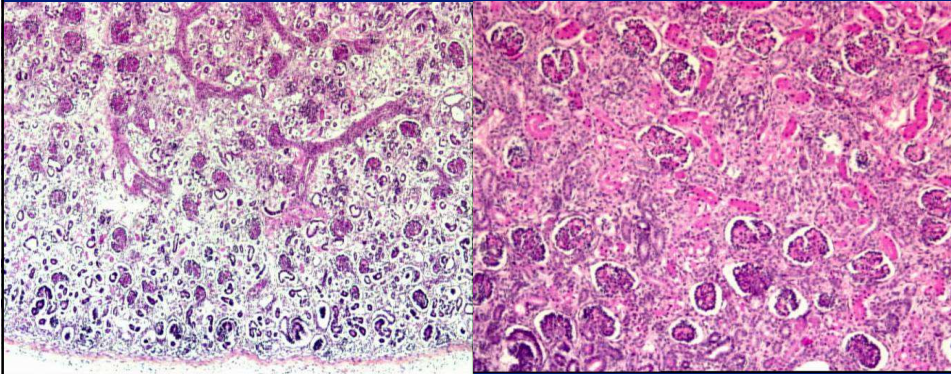
près de la moitié des cas: décès *in utero* ou postnatal
morbidity réduite si arrêt précoce du traitement
(au début du 2^{ème} trimestre de la grossesse)

Cas clinique n° 1

- Mère , 39 ans, G4P3
 - HTA chronique (propranolol et candésartan)
- 19 SA: amniocentèse
 - caryotype fœtal normal, 46XY
- 23 SA: anamnios >> arrêt du candésartan
- 26 SA: persistance anamnios, suspicion insuffisance rénale sévère
 - IMG : 860g, sexe masculin , absence de syndrome malformatif

Dysgénésie tubulaire

Témoin

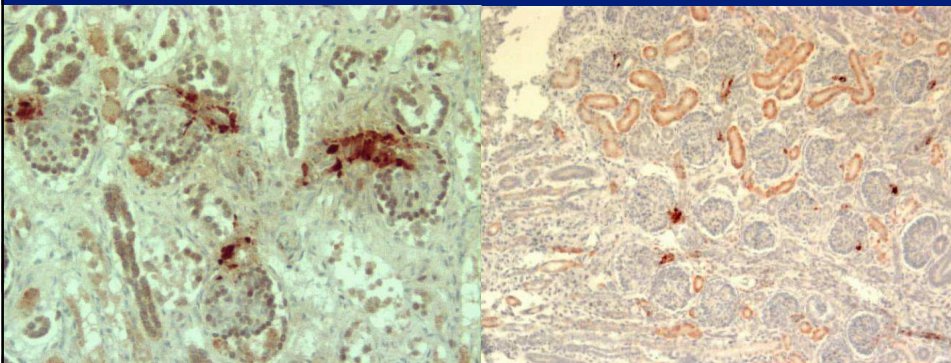


Microscopie optique

Expression de la rénine rénale

Cas clinique 1

Témoin



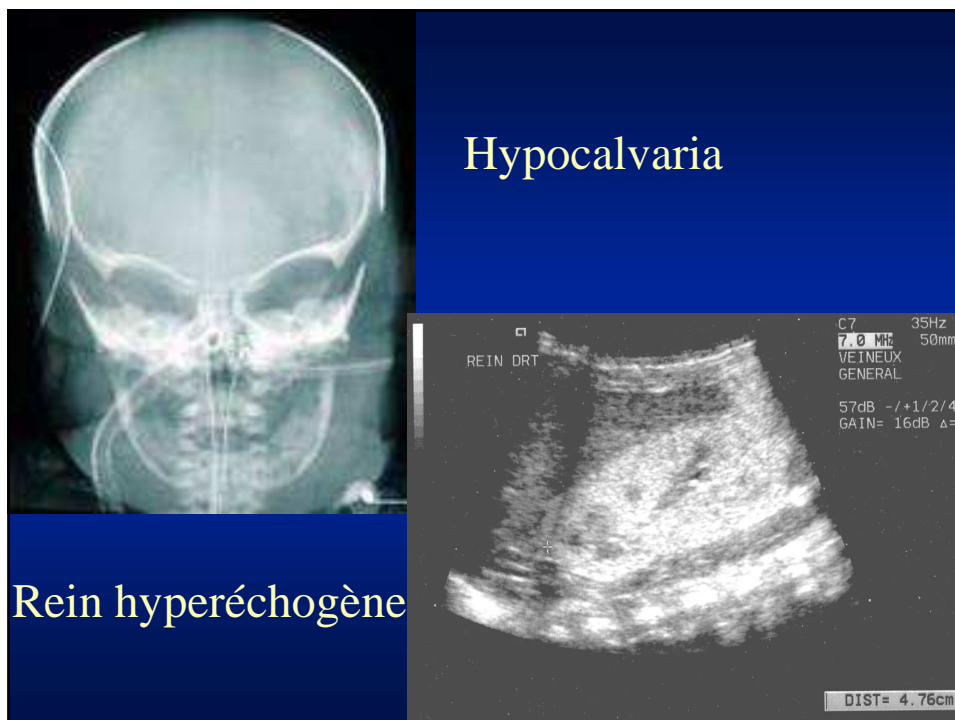
Immunohistochimie

Cas clinique n° 2

- Mère, 40ans, G7 P5
 - HTA chronique (clonidine, lercanidipine, valsartan + hydrochlorothiazide)
- 18 SA: amniocentèse
 - caryotype fœtal normal, 46 XX
- 35 SA: découverte anamnios
- 36 SA : naissance, accouchement eutocique
 - PN 2680g, dysmorphie faciale, fontanelles larges, arthrogrypose

- Détresse respiratoire sévère compliquée
 - d'un pneumothorax droit (drainage)
 - d'une hypoxie réfractaire (surfactant exogène, OHF, iNO, époprostenol)
- Collapsus vasculaire sévère et prolongé
 - dopamine (35 γ /kg/min), dobutamine (20 γ /kg/min) noradrénaline (1.7 γ /kg/min)
 - expansion volémique à plusieurs reprises

- Insuffisance rénale:
 - oligurie initiale suivie d'une polyurie
 - à 5 jours de vie:
 - créatininémie = 300 $\mu\text{mol/l}$,
 - clearance créatinine endogène = 4,48 ml/mn/1,73m²
 - activité rénine plasmatique > 37 ng/ml (< 3ng/ml)
 - échographie rénale : absence de différenciation cortico-médullaire



Inhibiteurs du SRA

- Contre-indiqués durant la grossesse
- Arrêt le plus rapidement possible lors de la découverte de la grossesse
- Bon pronostic rénal foetal et néonatal, *à priori*, si arrêt du traitement avant le 2^{ème} trimestre de la grossesse

Médicaments et grossesse : effets sur le rein foetal

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Indométhacine (Ibuprofen)

Inhibiteurs sélectifs de Cox2

Anti-hypertenseurs agissant sur le SRA

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Bloqueurs des récepteurs AT1 de l'angiotensine II

Corticostéroïdes

Antibiotiques

Immunosuppresseurs et anti-cancéreux

Autres tocolytiques

Inhibiteurs des canaux calciques

Beta-adrénergiques

Atosiban

Corticostéroïdes

- Environnement fœtal pauvre en cortisol
métabolisme placentaire du cortisol maternel
immaturité de l'axe corticotrope
mais le stress fœtal stimule l'axe corticotrope
(infection, RCIU,...)
- Indication au cours de la grossesse:
maturation pulmonaire foetale
Béta et dexaméthasone: non métabolisés par le placenta
immunosuppresseur ou anti-inflammatoire
Prednisone ou équivalents: inactivation placentaire

- Effets fonctionnels néonataux :
améliore la FG
améliore l'hémodynamique néonatale
maturation des fonctions tubulaires

*Jahnukainen T et al. Semin Neonol 2001
Catarelli D et al. Ped Med Chir 2002*

- >> stimulation bêta-adrénergique
- >> stimulation de la reabsorption du sodium au niveau du TCP, et élimination tubulaire du potassium (Na/K-ATPase, canaux ioniques)
- >> réduction la pression hydrostatique dans Bowman's capsule (?)

- Effet sur la structure rénale (**animal**)

- réduction du nombre de néphrons

- HTA et altération des fonctions rénales à l'âge adulte

*Ortiz LA et al. Kindney Int 2001
Celsi G et al. Pediatr Res 1998*

- >> Mécanismes incomplètement connus:

- induit une maturation cellulaire

- altère l'expression de gènes impliqués dans la néphrogénèse ?

- inhibition du système rénine angiotensine ?

Segar et al, Pediatr Res 1995;37:741

Aminosides (Gentamycine)

Accumulation rein foetal

Etudes expérimentales chez l'animal (rat),
posologie proche de la pratique clinique,

Réduction du nombre de néphrons (20%)
par défaut de division des branches du
bourgeon urétéral,

Glomérulosclérose précoce adulte

Effet dose-dépendant

Gilbert et al Pediatr Nephrol 1990

Pas d'effets retrouvés chez l'homme (?)

Béta-Lactamines

Amoxicilline et ampicilline (100mg/Kg)

Ceftriaxone (50 à 500 mg/Kg)

Etudes animales in vivo chez le rat au cours de l'organogénèse rénale

Etudes in vitro, culture de métanéphros

Nathanson S et al J Am Soc Nephrol 2000

Béta-Lactamines

Ampicilline et amoxicilline :

apoptose cellulaire des cellules
mésenchymateuses au contact des
branches du bourgeon urétéral

dilatation des extrémité distales des tubules

réduction néphronique

Béta-Lactamines

Ceftriaxone :

œdème inflammatoire de la région médullaire, isolé, à faible dose

nécrose diffuse, à forte dose

absence de retentissement sur le nombre de néphrons

Ciclosporine A

Données essentiellement expérimentales

Association fréquente à un RCIU

Bloquage de la différenciation du tissu mésenchymateux en tissus épithélial

Réduction du nombre de néphrons

Merlet -Bénichou C et al Lab Invest 1999

Peu de données chez l'homme: pas d'effets rénaux retrouvés avant l'âge de 10 ans

Cochat P et al. Transpl Proc 2004

Autres

Antinéoplasiques et immunosuppresseurs

Chlorambucil: hypoplasie rénale

Adriamycine: réduction papille rénale

Tacrolimus:

dysfonction rénale transitoire ? (15 %)

Furosémide:

défaut de différenciation glomérulaire, de concentration urinaire (animal)

β 2 mimétiques (tocolytiques):

▲ DFG sans traduction clinique

Conclusion

Les médicaments pris par la mère peuvent altérer la structure et/ou les fonctions rénales fœtales

Un effet adverse potentiel doit être signalé (Pharmacovigilance)

Les enfants et adultes exposés *in utero* à des médicaments connus pour altérer le développement rénal nécessitent un suivi approprié.