

Infotox

Bulletin de la Société de Toxicologie Clinique

WWW.TOXICOLOGIE-CLINIQUE.ORG

N°12 - MARS 2001

Société de Toxicologie Clinique

Président :

Dr V. DANIEL

Vice Présidents :

Mme J. ARDITTI

Pr P. MAHIEU

Secrétaire général :

Dr F. FLESCHE

Secrétaire adjoint :

Dr J. MANEL

Trésorier :

Dr J.M DROY

Trésorier adjoint :

Dr R. GARNIER

Délégués

Dr P. HARRY

Dr R. DUCLUZEAU

Infotox

Rédaction :

Dr J.M DROY

Dr J.P LEROY

Téléphone :

02 32 88 80 50

Télécopie :

02 32 88 81 28

Courriel : (ou Email)

Infotox@chu-rouen.fr

Sommaire

Éditorialp1

Résumép2

le GHB

Dossierp3

Néphropathies
toxiques

Notes de lecture p13

Dates à retenir ..p14

Bloc Notes

Paris, Dysneyland
SFUM 27 avril 2001

Lyon, SFT-STC,
15-16 novembre 2001

Tunisie, STC-SFTA
mars 2002

Éditorial

L'emploi des médicaments à domicile ou en milieu hospitalier, progrès marquant du 20^{ème} siècle, est définitivement acquis, et nul ne songerait à contester leur efficacité et leur utilité. Certains de ces traitements ne sont cependant pas sans inconvénients parfois majeurs pouvant mettre en cause le pronostic vital.

Le rein est, de par ses fonctions spécifiques, un organe vulnérable qui présente une susceptibilité particulière à nombre de xénobiotiques. Les sources d'exposition sont multiples et, bien souvent, insidieuses. Alimentation, environnement, conditions de travail, avec la néphrotoxicité des métaux lourds... L'insuffisance rénale aiguë représente 1 % des admissions hospitalières ; 10 à 20 % de ces affections sont attribuées aux médicaments. Et l'on sait que 20 à 40 % des insuffisances rénales aiguës acquises en milieu hospitalier sont liées directement ou indirectement à la toxicité rénale de ces derniers...

Les molécules ou familles de médicaments incriminées sont bien identifiées. On connaît mieux les mécanismes de leur toxicité rénale. Dans l'exemple des produits employés en chimiothérapie, il est impératif de prévenir ou de corriger des troubles tels qu'insuffisance rénale ou dysfonctionnement tubulaire, car l'arrêt du traitement aurait d'autres conséquences... Dans cet objectif de prévention, la connaissance d'éventuels facteurs de risque propres au patient et le contrôle de la fonction rénale doivent jouer un rôle prépondérant.

L'engouement pour les médecines dites " naturelles " doit susciter de fermes mises en garde. Toutes les plantes ne nous veulent pas que du bien... Ainsi, dans cet hôpital chinois, certains des patients soignés par phytothérapie se voient transférer dans le service voisin de néphrologie pour des atteintes dues précisément à ces traitements ! Une confusion entre deux noms presque identiques de la pharmacopée traditionnelle chinoise serait souvent à l'origine de cette fâcheuse situation. La nature végétale d'un principe actif n'est pas un gage d'innocuité. Aucune substance, même présente à l'état naturel dans une plante, n'est dépourvue d'effets secondaires incontrôlables pour le profane. Les pays européens ne sont pas exempts de telles erreurs, et la langue chinoise n'est pas la seule à receler des termes voisins... Trop souvent, ignorance rime avec inconscience. Là encore, la plus grande prudence est de mise ; en cas de doute, il est indispensable de prendre conseil auprès d'un Centre Antipoison ou d'un Toxicologue averti.

Infotox aborde ce chapitre médical d'actualité à travers quatre études approfondies : Les Néphropathies médicamenteuses, les Insuffisances rénales aiguës induites par les produits de contraste iodés, la toxicité rénale des anticancéreux et la néphrotoxicité des mycotoxines. Nous vous souhaitons une bonne lecture.

La Rédaction

Résumé de communication : Notes sur le Gamma-hydroxybutyrate

Mise au point : XXth International Congress EAPCCT, Amsterdam, Mai 2000

Gamma-hydroxybutyrate, gamma-butyrolactone and Butanediol: abus et effets.

Donovan JV, Pennsylvania State University, Hershey, USA

Le GHB est un neurotransmetteur utilisé comme anesthésique mais également employé dans le traitement de la narcolepsie et du sevrage aux opiacés et à l'alcool. Son utilisation comme substance toxicomanogène était liée à ses prétendues propriétés sédatives, anorexigènes, amnésiantes et stimulantes de la sécrétion de l'hormone de croissance. Le GHB est synthétisé dans l'organisme à partir du GABA. A fortes doses, il augmente les concentrations d'acétylcholine, de 5-hydroxytryptamine, de dopamine et d'hormone de croissance. Cette dernière action conduit à son utilisation chez les bodybuilders bien que son effet sur l'accroissement de la masse musculaire n'ait jamais été mis en évidence. Le GHB peut être dosé par chromatographie dans le plasma et les urines. En raison des restrictions d'utilisation et de vente du GHB, ce sont actuellement ses précurseurs qui sont utilisés (GBL et BD).

Le GBL est un solvant industriel présent dans les peintures, dissolvants à ongles et dissolvants pour colles. Après ingestion il est métabolisé en GHB et sa biodisponibilité est supérieure à celle de ce dernier. Le BD est un alcool aliphatique utilisé dans la fabrication des polyuréthanes et des polymères. Sa métabolisation en GHB est inhibée par l'alcool, vraisemblablement par un mécanisme de compétition avec l'alcool déshydrogénase. Les effets toxiques du GHB, GBL et BD sont à peu près identiques et comprennent : ataxie, nystagmus, somnolence, désinhibition, coma, dépression respiratoire, convulsions, myoclonies, hypothermie, bradycardie, hypotension en cas d'association avec de l'alcool ou d'autres drogues. Ces effets sont généralement réversibles en 5 heures. Le traitement est symptomatique. L'atropine peut être administrée en cas de bradycardie ; le flumazénil semble réduire l'augmentation de la sécrétion d'hormone de croissance mais n'a aucune action sur les effets cliniques ; la naloxone bloque certains effets biochimiques mais ne fait pas régresser les troubles de la conscience ; enfin, l'effet de la physostigmine doit être évalué.

Effets encéphalographiques et pharmacocinétique du gamma-hydroxybutyrate chez le rat.

De Paepe P., Heymans Institute of pharmacology, Saint-Jan Hospital, Bruges, Belgium

Le GHB induit des modifications électro-

encéphalographiques similaires à celles induites par les autres anesthésiques. Il existe par ailleurs une corrélation entre ces effets et la concentration plasmatique de GHB ; ceci permet de mieux comprendre les effets observés au cours de l'anesthésie ou d'un surdosage.

Intoxications au GHB en Suède.

Personne M., Landgren A, Swedish Poison Information Centre, S-17176, Stockholm, Suède.

Le GHB est de plus en plus fréquemment utilisé comme drogue et comme stimulant de la sécrétion de l'hormone de croissance. De 1998 à octobre 1999, le CAP a reçu 271 appels et 61 comptes rendus d'hospitalisation de patients intoxiqués au GHB. 81% des patients hospitalisés ont été retrouvés inconscients. La majorité des patients avait également consommé de l'alcool. Des convulsions ont été notées dans 10% des cas, une bradycardie dans 25% des cas, des troubles respiratoires dans 13%, un myosis (ou plus rarement une mydriase) dans 16% des cas. Un patient a présenté une arythmie avec BAV. Aucun décès n'a été répertorié dans cette étude, mais 2 cas de décès ont été rapportés antérieurement chez des sujets ayant absorbé de l'alcool. En cas d'intoxication, des troubles de la conscience peuvent s'installer rapidement, mais les symptômes régressent généralement en quelques heures.

Evolution de l'abus du GHB en Californie : du bodybuilding à l'agression sexuelle.

Dyer J.E, California Poison Control System, San Francisco Division, California, USA

Le GHB a été synthétisé en France il y a une quarantaine d'années. Vendu à partir de 1990 dans les magasins diététiques californiens puis utilisé par les bodybuilders, il est rapidement devenu une drogue de loisirs. C'est en 1995 que le dosage de GHB dans les milieux biologiques a été disponible et 58 décès imputables au GHB ont depuis été enregistrés aux USA. En 1997 le GHB a été inscrit sur la liste des substances contrôlées, ce qui a conduit à l'utilisation de ses précurseurs : la gammabutyrolactone et le 1-4 butanediol, vendus à bas prix via Internet. L'utilisation compulsive fréquente, habituellement durant plus de 2 mois, mène à un état de manque survenant de 1 à 6 heures après la dernière prise et s'amendant dans les 15 jours. Le GHB est également utilisé comme drogue de soumission par des agresseurs sexuels.

Synthèse réalisée par Françoise FLESCH

CAP Strasbourg

Cette synthèse a été réalisée par la rédaction à partir des textes de J. P. FILLASTRE, G. DERAY, B. MOULIN et M. GODIN, et prolonge le thème abordé lors de la réunion scientifiques du lundi 9 Octobre 2000.

**DE QUELQUES ASPECTS DES
COMPLICATIONS RENALES PROVOQUEES
PAR LES MEDICAMENTS**

Pr J. P. FILLASTRE, Dr B. LEGALLICIER - Service de Néphrologie – CHU de ROUEN

Les néphropathies médicamenteuses sont multiples et variées.

Peu documentées il y a 30 ou 40 ans, elles constituent maintenant un chapitre important de la néphrologie, à tel point que devant tout type d'insuffisance rénale aiguë ou chronique, une origine médicamenteuse doit être suspectée.

Le rein est un organe particulièrement exposé. Très richement vascularisé, il reçoit 25% du débit cardiaque. Les surfaces de contact possible entre les structures du néphron et un xénobiotique sont très diverses et importantes, qu'il s'agisse de la surface de l'endothélium glomérulaire ou de celle de l'épithélium tubulaire. La partie proximale du tube possède en particulier une large surface du fait de l'existence de la bordure en brosse. Le pouvoir de concentration du rein peut avoir des conséquences néfastes lorsqu'il entraîne dans l'interstitium rénal une accumulation de substances pourvues d'un potentiel toxique. Pour permettre les nombreuses transformations métaboliques qui s'opèrent dans le rein, il est nécessaire que l'apport en sang, en oxygène et en substances énergétiques soit suffisant. Si ces conditions ne sont plus respectées, il s'ensuivra des désordres d'abord fonctionnels, puis organiques.

Tous les éléments constitutifs du parenchyme rénal peuvent être touchés. Ainsi, nous verrons, à travers plusieurs exemples, différents types d'atteinte rénale : néphropathies tubulaires, glomérulaires, interstitielles et enfin vasculaires. Nous n'aborderons pas les atteintes rénales fonctionnelles hormis celles, si fréquentes à l'heure actuelle, provoquées par la prescription, dans certaines circonstances, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et des anti-inflammatoires non-stéroïdiens.

1. Insuffisances rénales fonctionnelles

1.1 Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Actuellement très largement utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque, ils sont souvent associés à des diurétiques.

Ils sont habituellement bien tolérés et remarquablement efficaces. Cependant, dans certaines circonstances, ou pour maintenir une filtration glomérulaire normale, il est indispensable d'avoir un système rénine-angiotensine opérant, ces médicaments pouvant avoir un effet délétère. Cet effet apparaît principalement chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, d'hypovolémie, de syndrome néphrotique, d'ascite. Dans ce contexte, pour préserver une pression capillaire glomérulaire suffisante, il faut que l'angiotensine II exerce son action vasoconstrictrice sur l'artériole afférente post-glomérulaire. La prescription d'un I.E.C. supprime alors l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine sur l'artériole efférente, et la pression capillaire glomérulaire s'effondre. On note alors une brusque élévation de l'urée sanguine et de la créatinine. 48 heures après l'arrêt du traitement, l'insuffisance rénale fonctionnelle cesse : l'angiotensine II joue à nouveau son rôle et la pression capillaire glomérulaire est rétablie.

1.2 Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens

Ils peuvent également provoquer des insuffisances rénales aiguës fonctionnelles. Les prostaglandines ont une action vasodilatatrice ; elles contrebalancent l'action vasoconstrictrice d'autres substances. L'inhibition de la synthèse de la prostaglandine par les AINS entraîne une baisse du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire. C'est essentiellement au cours des situations pathologiques où le système rénine-angiotensine est fortement stimulé que l'action des AINS favorise l'apparition de l'insuffisance fonctionnelle. Des facteurs favorisants ont été identifiés : âge avancé, déplétion volémique, état de choc, insuffisance cardiaque, cirrhose décompensée, usage concomitant de diurétiques.

Ces insuffisances rénales ne se traduisent que par une élévation de l'urée et de la créatinine sanguine sans protéinurie ni anomalies du sédiment urinaire, et sont rapidement réversibles à l'arrêt du traitement. L'inhibition de la synthèse de la prostaglandine a d'autres conséquences : effet anti-natriurétique, effet anti-diurèse par augmentation de l'action de l'arginine vasopressine, hypoaldostéronisme et hyperkaliémie.

2. Néphropathies glomérulaires

Elles ne sont pas les plus courantes et se traduisent par l'apparition d'une protéinurie et d'un syndrome néphrotique. Les œdèmes sont fréquents en cas d'albuminémie basse. On observe rarement une diminution de la fonction rénale. Le sédiment urinaire est le plus souvent normal, et on ne note pas d'hématurie microscopique.

Ces complications rénales sont surtout à craindre au cours de traitements par les sels d'or, par les composés chimiques ayant un groupe thiol comme la D. Penicillamine, la thiopronine, la pyrithioxine, mais aussi par les AINS, les sels de lithium ou d'autres métaux lourds. Lors des traitements par les sels d'or, une protéinurie apparaît chez environ 10% des malades atteints de polyarthrite rhumatoïde, tandis qu'un syndrome néphrotique n'est constaté que dans 1% des cas.

Les lésions histologiques rénales sont presque toujours des dépôts extra-membraneux. Ceci s'applique à la plupart des médicaments entraînant une néphropathie glomérulaire. L'évolution est habituellement favorable et la protéinurie disparaît dans un intervalle de 4 à 18 mois. Il existe, pour les sels d'or et la D. Penicillamine, une prédisposition génétique. Les malades ayant comme groupe tissulaire H2A B8 ou DRW3 sont plus sensibles que d'autres. Un traitement par corticoïdes ne favorise pas la disparition de la protéinurie. Pour la D. Penicillamine, une protéinurie peut survenir chez 7 à 20 % des malades atteints de polyarthrite rhumatoïde. Elle apparaît rarement avant le 3^{ème} mois de traitement, mais plus généralement entre le 7^{ème} et le 18^{ème} mois. Elle est même dans certains cas survenue très tardivement, 4 ou 5 ans après le début du traitement. La protéinurie diminue progressivement après l'arrêt de la D. Penicillamine pour disparaître en quelques mois.

Signalons une trentaine d'observations où la D. Penicillamine a provoqué un syndrome de Goodpasture associant atteinte pulmonaire grave et atteinte rénale avec hématuries macroscopiques puis oligoanurie et insuffisance rénale évolutive. Les lésions rénales sont alors caractéristiques avec une prolifération extra-capillaire diffuse et une nécrose cellulaire. Le pronostic est défavorable et le décès peut survenir.

Les AINS peuvent provoquer des syndromes néphrotiques avec, comme particularité, la présence associée de lésions interstitielles aiguës. La néphropathie est généralement constatée plusieurs mois après le début du traitement. Le mécanisme de ces atteintes est de nature immunologique.

3. Néphropathies tubulaires

Elles ont été initialement décrites, et sont secondaires à l'administration de trop fortes doses d'aminoglycosides. Elles se traduisent par l'apparition d'une I.R.A. et sont dues à une atteinte toxique directe.

Leur fréquence, de l'ordre de 8 à 10 % dans les années 1976-1980, est maintenant difficile à

chiffrer. Elle devrait être très faible depuis que l'on a pu réduire l'usage de ces antibiotiques et que de nouvelles modalités de prescriptions ont été proposées. La survenue de ces atteintes est particulièrement insidieuse. Aucun signe n'attire l'attention sur le rein, et il n'y a aucune réaction générale connue. C'est le cas, par exemple, au cours des néphropathies interstitielles aiguës d'origine immunologique. On n'observe ni œdèmes, ni douleurs lombaires, ni hématuries macroscopiques. La polyurie, due à un trouble de la concentration urinaire, est le signe le plus précoce. C'est l'élévation de l'urée et de la créatinine sanguine qui fait découvrir l'atteinte rénale, laquelle apparaît habituellement vers le 5^{ème} ou le 8^{ème} jour de traitement et lorsque de trop fortes doses ont été administrées. Les examens histologiques mettent en évidence d'importantes lésions tubulaires siégeant principalement dans la partie proximale du néphron. Les tubes ont perdu leur bordure en brosse, l'épithélium tubulaire est en partie nécrosé, les lumières sont élargies et encombrées de débris cellulaires. Les membranes basales tubulaires ne sont pas rompues et la régénération cellulaire commence tôt, vers le 12^{ème} -15^{ème} jour. L'évolution est en général favorable, aboutissant à la guérison sans séquelles.

Cette insuffisance rénale est la conséquence d'une importante accumulation cellulaire d'aminoglycosides ; le mécanisme est bien démontré. Ce type de néphrotoxicité survient chez des sujets âgés, diabétiques, hypovolémiques, en présence d'autres médicaments néphrotoxiques. Le respect des doses quotidiennes, l'administration d'une dose totale en une fois, la réduction de la durée de traitement, le remplacement dès que possible par un autre antibiotique ont permis de réduire l'importance de cette néphrotoxicité. Des I.R.A. de ce type peuvent également être observées lors de traitements par les céphalosporines, les AINS, les sulfamides, ou certains antiviraux comme aciclovir, ganciclovir, gentamicine ou foscarnet. C'est aussi souvent la conséquence de l'administration de produits de contrastes iodés.

4. Néphropathies interstitielles

Un mécanisme immuno-allergique est souvent à leur origine. Environ une centaine de médicaments peuvent être tenus pour responsables de ce type d'atteintes, avec, parmi eux, la méthicilline, la pénicilline et ses dérivés, les sulfamides, la rifamycine, la phénindione, les anti-récepteurs H2 ou encore les AINS. Le tableau clinique est assez caractéristique, et les signes apparaissent dans un délai de 8 à 60 jours après le début du

traitement : élévation thermique, éruption cutanée, souvent hématurie macroscopique, tandis que la diurèse est conservée. Bien que souvent mentionnées, l'éosinophilie et l'éosinophilurie, sont en fait rares (moins de 30 % des cas). En revanche, l'éruption cutanée fait suspecter une origine hématologique. L'évolution est le plus souvent favorable après arrêt du traitement, mais des séquelles rénales, dues à une évolution vers la fibrose, sont également possibles.

Des réactions immunologiques sévères et généralisées ont pu entraîner la mort.

La récurrence pourrait survenir si le médicament était de nouveau administré.

Les lésions rénales sont caractérisées par une infiltration interstitielle composée de lymphoplasmocytes et d'éosinophiles. La présence de granulomes à cellule épithélioïdes est très évocatrice d'un processus immuno-allergique. Des anticorps opposés au médicament incriminé sont parfois retrouvés dans le sérum et sur les parois tubulaires.

Dans les années qui ont suivi l'introduction des sulfamides en thérapeutique, de nombreuses observations d'anurie ont été rapportées. Secondaires à la précipitation intra-tubulaire des sulfamides, elles étaient favorisées par une diurèse trop faible et par la nature peu soluble des sulfamides. Ces accidents, qui avaient disparus, redeviennent d'actualité avec la nouvelle utilisation de ces substances dans le traitement de certaines affections nosocomiales compliquant les atteintes du V.I.H.. Notons cependant que les sulfamides peuvent également être à l'origine de néphropathies interstitielles simplement par le biais d'une réaction immunologique. Ces atteintes sont reconnues pour le sulfathiazole, la sulfadiazine, le cotrimoxazole, les nouvelles quinolones, péfloxacin, énoxacin, ofloxacin, ciprofloxacine. Exceptionnellement, des néphrites interstitielles aiguës ont été décrites après traitement par les diurétiques, notamment le triamtèrene.

5. Néphropathies vasculaires

Elles semblent plus rares, mais peut-être sont-elles méconnues. Seules, celles qui s'accompagnent de signes extra-rénaux sont plus aisément identifiées.

Des angéites bouchant les petits vaisseaux et responsables d'insuffisance rénale ont été détectées au cours de traitements par pénicilline, sulfamides, anticancéreux ou immunosuppresseurs.

L'atteinte rénale est alors caractérisée par une protéinurie, une hématurie microscopique, une hypertension artérielle et une élévation plus ou moins importante de la créatinine sanguine. Les signes extra-rénaux peuvent être des signes

cutanés, des douleurs abdominales, des atteintes articulaires, pulmonaires, pancréatiques ou hépatiques. Les néphropathies vasculaires sont souvent associées à des atteintes interstitielles aiguës. La présence d'A.N.C.A. est difficile à déterminer, la recherche de ce signe biologique témoin d'une angéite étant toute récente (mais il est de plus en plus souvent constaté). Les études histologiques mettent en évidence des nécroses fibrinoïdes de l'intima et de la média des petites artères et des artères de moyen calibre, avec fréquemment des infiltrats cellulaires périartériels. Les lumières vasculaires sont souvent en partie obstruées par des dépôts de fibrine.

Signalons un aspect particulier : des syndromes hémolytiques et urémiques pouvant être secondaires aux traitements par mitocycine C, cisplatine, C.C.N.U., daunorubicine, chlorozotacine, aux immunosuppresseurs, ciclosporine, FKJ06, OKT3 et aussi aux contraceptifs oraux, à la quinine, à la pénicilline.

6. Néphropathies obstructives

Nous avons déjà signalé les précipitations intra-tubulaires ou intra-urétérales provoquées par certains sulfamides peu solubles. De tels accidents peuvent également survenir sous allopurinol, méthotrexate, diamox, aciclovir, ganciclovir, foscarnet. Il est aisé d'y parer en prévoyant une diurèse abondante, de même qu'en favorisant la solubilité de ces médicaments par l'alcalinisation ou l'acidification des urines selon les cas.

Après cette description schématique des différentes atteintes rénales possibles, qu'en est-il actuellement de la fréquence des accidents néphrotoxiques ?

La néphrotoxicité des antibiotiques et tout particulièrement des aminoglycosides semble avoir beaucoup diminué. Ceci peut n'être qu'une impression, car il n'y a pas de publications récentes en faisant état.

En revanche, dans notre pratique, nous rencontrons **4 grandes étiologies**.

Les insuffisances rénales secondaires aux traitements par les IEC, les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II ou les AINS sont fréquentes. Fort heureusement, ces insuffisances rénales de nature fonctionnelle cèdent rapidement dans la majorité des cas. Les insuffisances rénales secondaires à l'administration de produits de contraste iodés demeurent elles aussi trop fréquentes. Les précautions d'emploi ne sont pas assez souvent respectées. Il est indispensable, surtout chez les patients à risque (sujets d'un âge avancé, diabétiques, insuffisants cardiaques ou en état d'hypovolémie), d'évaluer par le dosage de la créatinine sanguine l'état rénal avant l'injection

de produits iodés, d'arrêter, quand cela est possible, la prescription de diurétiques ou d'autres médicaments à potentiel néphrotoxique, d'hydrater suffisamment le patient après l'injection du produit de contraste et enfin, de procéder systématiquement à un dosage de la créatinine sanguine dans les 24 à 48 heures suivant l'examen radiologique. Ces complications rénales ne sont pas anodines et entraînent, dans un pourcentage non négligeable de cas, une dégradation non réversible de la fonction rénale.

Enfin, la plus redoutable des complications rénales d'origine médicamenteuse est celle survenant lors de chimiothérapies anticancéreuses. La plus fréquente est due au cisplatine. Son apparition est extrêmement insidieuse. Une surveillance très stricte de la fonction rénale est indispensable avant chaque cure.

Les moyens de prévention recommandés, qui consistent essentiellement en une hydratation abondante avant, pendant et après l'administration, ne sont pas toujours opérants. La gravité de ces complications rénales de la chimiothérapie se traduit par la persistance d'une insuffisance rénale qui devient chronique.

PREVENTION DE LA TOXICITE DES PRODUITS DE CONTRASTE IODES

Pr G. DERAY – Service de Néphrologie –
CHU Pitié-Salpêtrière – Paris

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) induite par les produits de contraste iodés (PCI) est, avec celles provoquées par les antibiotiques et les AINS, la plus fréquente des IRA iatrogènes. De plus, une élévation, même modérée, de la créatinine après injection de PCI multiplie par 5 la mortalité. Il est donc essentiel de prévenir cette complication.

1. LA DÉTECTION ET LA SUPPRESSION DES FACTEURS DE RISQUE

La liste des facteurs de risque prédisposant à l'IRA aux PCI inclut : l'insuffisance rénale préexistante, le myélome, l'hypovolémie réelle ou efficace (insuffisance cardiaque, cirrhose décompensée, syndrome néphrotique), la déshydratation, la prise simultanée d'autres médicaments néphrotoxiques, des examens répétés à intervalles rapprochés, le volume du PCI, l'hypotension artérielle et l'ischémie rénale. Ces facteurs déterminent l'incidence et la sévérité de l'IRA. Le diabète seul n'est pas un facteur de risque individualisé.

Autres facteurs de risque fréquemment cités, l'hyperuricémie, l'hypertension, l'âge, l'anémie, la protéinurie et la transplantation rénale sont vraisemblablement non directement impliqués.

2. LA PRÉVENTION PHARMACOLOGIQUE

Il n'existe actuellement aucun traitement effectif de cette complication. Tous les efforts thérapeutiques doivent donc être focalisés sur la prévention de la toxicité rénale des PCI, en particulier chez les patients à risque.

Les mesures recommandées pour prévenir la toxicité rénale des PCI comprennent la diminution du volume de PCI, l'espacement des injections, l'expansion volémique, la perfusion de Mannitol ou de facteur atrial natriurétique, l'administration de diurétiques de l'anse, les antagonistes calciques, la Théophylline et la Dopamine. En dehors des diurétiques, aucun autre agent pharmacologique n'est et ne doit être employé dans cette indication.

L'expansion volémique

Il s'agit de la mesure clinique la plus fréquemment pratiquée. Il a clairement été démontré chez le rat que la toxicité rénale des PCI était très nettement augmentée en situation de déplétion volémique.

Dans un modèle d'IRA aux PCI chez le lapin, le pré-traitement par la DOCA et le sérum salé isotonique préviennent complètement la toxicité rénale des PCI. Chez l'homme, l'indication du remplissage volémique est largement dérivée d'une étude qui, quoique rétrospective, sert de référence pour l'application de cette mesure qui fait l'objet d'un consensus. Elle devra néanmoins être appliquée avec précaution chez les patients présentant une fonction cardiaque défaillante.

Les Diurétiques

- Le Mannitol

Sur la base d'observations rétrospectives, l'administration de Mannitol était très largement répandue, en particulier sur le continent nord-américain, pour prévenir la toxicité rénale des PCI. Ce produit n'est pas, sur le plan théorique, idéal, dans la mesure où il induit une baisse du flux sanguin rénal médullaire. De surcroît, il a été démontré chez le rat que le Mannitol engendrait une baisse de la PO₂ intra-tissulaire médullaire. Enfin, chez le lapin, le Mannitol ne prévient pas la toxicité rénale des PCI.

Les études cliniques traitant de ce problème sont peu nombreuses. Quelques études préliminaires non contrôlées et rétrospectives avaient suggéré un effet bénéfique du Mannitol chez l'homme. Mais plus récemment, trois études contrôlées ont montré que le Mannitol élevait l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë aux PCI chez le patient insuffisant rénal diabétique ou non.

- *Le Furosémide*

De nombreux mécanismes pourraient théoriquement être responsables d'un effet favorable du Furosémide dans la prévention de la toxicité des PCI. Chez le rat, le Furosémide corrige l'hypoxie médullaire et la nécrose tubulaire induites par les PCI. A l'inverse, 3 études cliniques contrôlées récentes ont montré que le Furosémide augmente l'incidence de cette complication chez le patient diabétique insuffisant rénal.

Il n'existe donc strictement aucun élément qui permette de justifier la prescription de Mannitol ou de Furosémide en prévention de la toxicité rénale des produits iodés.

3. LES PRODUITS DE CONTRASTE IODÉS DE FAIBLE OSMOLALITÉ ET LES DIMERES NON IONIQUES

Les produits de contraste iodés de faible osmolalité (LOCM) ont été développés pour diminuer les effets secondaires des PCI. L'un des points essentiels les concernant est leur toxicité rénale comparée à celle des PCI de haute osmolalité (HOCM). De nombreux modèles expérimentaux ont comparé les effets des "HOCM" et des "LOCM" sur les divers mécanismes de la toxicité rénale des PCI.

Chez le chien, la vasoconstriction induite par les PCI en particulier sur le rein ischémique est de moindre importance avec le Ioxaglate (Hexabrix) qu'avec le Diatrizoate. De plus, le Ioxaglate, comparé au HOCM ou au LOCM non-ionique, préserve le flux sanguin médullaire.

Dans un modèle d'insuffisance rénale aiguë aux PCI chez le rat, le Diatrizoate (HOCM) engendre une nette élévation de la créatininémie, une baisse de la clairance de la créatinine et une nécrose tubulaire. A l'inverse, divers PCI de basse osmolalité ne modifient pas la fonction rénale et n'entraînent aucune lésion histologique en dehors d'une néphrose osmotique. Tous ces éléments suggèrent fortement que les LOCM sont moins néphrotoxiques que les HOCM.

Chez l'homme, plusieurs études ont établi que les LOCM étaient moins néphrotoxiques que les HOCM, en particulier chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique préexistante. L'utilisation de ces produits paraît donc justifiée chez les patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque.

Très récemment, de nouveaux PCI de type dimères non-ioniques sont apparus. Ils sont iso-osmolaires par rapport au plasma et leur formulation "idéale" devrait leur assurer une innocuité totale. Soulignons que, s'ils ont une osmolalité plus basse que les HOCM (\cong 2000) ou les LOCM (\cong 600 à 1000), ils sont beaucoup plus visqueux que ces derniers. Sur le plan

expérimental, il a été clairement montré que les PCI iso-osmolaires avaient une tolérance rénale équivalente à celle des LOCM. Les études cliniques réalisées jusqu'à présent ont toutes, sauf une, porté sur des patients sans facteur de risque. Elles ne concluent à aucun avantage pour les dimères iso-osmolaires en termes de tolérance rénale.

Ajoutons que plusieurs observations d'IRA ont été rapportées après administrations de ces PCI.

En conclusion, il apparaît que l'IRA secondaire à l'injection d'un PCI se produit le plus souvent en présence de facteurs de risque associés. Une meilleure connaissance de ces éléments couplée à l'utilisation des LOCM chez les patients à risque devrait se traduire par une nette diminution de l'incidence de cette complication.

EFFETS RENAUX DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX

Pr. B. MOULIN - Service de Néphrologie - Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Le risque d'apparition d'une insuffisance rénale et/ou d'une dysfonction tubulaire au décours d'une chimiothérapie anticancéreuse est maintenant bien connu pour la plupart des médicaments utilisés par les oncologues. Cette connaissance des effets rénaux des médicaments anticancéreux est essentielle pour une meilleure prise en charge des patients bénéficiant de ces traitements. En effet, la survenue d'une insuffisance rénale altère rapidement la qualité de vie de ces patients traités pour cancer et empêche la poursuite d'une chimiothérapie agressive, modifiant ainsi le pronostic du cancer.

Face à la prescription d'un anticancéreux à élimination rénale ou ayant des propriétés néphrotoxiques, la première étape consiste à évaluer au mieux la fonction rénale du patient. Le dosage de la créatinine sérique ou la clairance calculée de la créatinine (formule de Cockcroft) permet une première estimation, en se rappelant que cette approche peut surestimer la fonction rénale. Par exemple, chez un patient dénutri ayant une faible masse musculaire (dont dépend la production de créatinine), une créatinine "normale" peut déjà correspondre à une insuffisance rénale plus ou moins sévère. De même, en cas de syndrome œdémateux, la dilution de la créatinine dans un volume de distribution augmenté aboutit à une fausse indication sur l'état de la fonction rénale.

La néphrotoxicité secondaire aux médicaments anticancéreux peut se manifester par une insuffisance rénale aiguë ou des anomalies tubulaires ; certains médicaments peuvent être responsables d'anomalies rénales associées à des anomalies hématologiques, le plus souvent de type syndrome hémolytique ou urémique.

Nous décrivons ici les effets des principaux médicaments actuellement utilisés et dont la néphrotoxicité est reconnue.

Cisplatine

Le cisplatine est un produit à base de métaux lourds possédant un large spectre d'activité antinéoplasique. Il est utilisé dans le traitement des carcinomes testiculaires, ovariens, vésicaux, ORL, digestifs et pulmonaires.

Son utilisation clinique remonte aux années 70 et ses effets néphrotoxiques ont d'emblée été signalés. Le rein accumule et excrète le cisplatine de façon préférentielle. Après administration IV, on observe une élimination urinaire dans les premières 24 h allant jusqu'à 75% de la dose administrée. Le mécanisme de l'atteinte rénale n'est pas complètement élucidé, mais on sait qu'il se situe essentiellement au niveau de la partie terminale du tubule proximal (segment S3). ce médicament est particulièrement toxique pour la mitochondrie de la cellule tubulaire, et la toxicité rénale peut s'exprimer sur un mode aigu ou chronique. La fréquence de la néphrotoxicité est élevée, allant jusqu'à 30% des malades traités, quand la préparation est insuffisante, avec une dose standard de cisplatine supérieure à 50-75 mg/m².

Dans les heures suivant l'administration de cisplatine, une atteinte tubulaire précoce peut être détectée par la présence d'une enzymurie ou de bêta 2 microglobuline dans les urines. Une augmentation de la créatinine plasmatique et de l'urée est fréquente dans les jours suivant l'administration de cette substance. Une toxicité sévère, nécessitant le recours à l'épuration extrarénale prolongée voire définitive peut être observée avec des doses élevées (> 120 mg/m²) et en l'absence d'une hydratation préventive. L'hémodialyse n'est pas efficace pour modifier l'évolution de l'insuffisance rénale (médicaments non dialysables). Alors que les effets toxiques du cisplatine ont été identifiés rapidement après son introduction en thérapeutique oncologique, ses effets chroniques ont été rapportés plus tardivement. L'apparition d'une insuffisance rénale chronique à distance d'un traitement par cisplatine peut être observée plusieurs années après l'administration de ce médicament.

Une altération des fonctions tubulaires proximales et distales persiste également à long terme après l'arrêt du traitement. Cette atteinte est responsable d'un certain nombre de manifestations incluant une hypomagnésémie, une hypocalcémie avec hypocalciurie et un syndrome de perte de sel. L'hypomagnésémie est l'anomalie la plus fréquemment observée et

apparaît chez 10 à 20% des patients traités. Elle peut être responsable de crises de tétanie et de faiblesse musculaire. Une supplémentation orale de magnésium est recommandée chez les patients traités de façon répétée par du cisplatine. L'hypocalciurie et l'hypocalcémie sont le plus souvent secondaires à la fuite de magnésium. Enfin, le syndrome de la perte de sel peut être à l'origine d'une déshydratation extracellulaire associée à une éventuelle hyponatrémie. Il est observé chez environ 10% des patients traités.

La prévention des effets néphrotoxiques du cisplatine repose essentiellement sur une expansion du volume extracellulaire utilisant une solution de chlorure de sodium isotonique à 9g ‰. La perfusion de 3 litres de soluté salé sur 12 à 18 heures avant et après l'administration de cisplatine permet de prévenir la plupart des cas de toxicité avec des doses standard de ce médicament. Le mécanisme de l'effet protecteur de l'administration de chlorure de sodium est lié en premier lieu à l'augmentation de la diurèse et de la natriurèse induite par l'hyperhydratation ; diminuant l'exposition des cellules tubulaires au cisplatine. L'augmentation des apports intracellulaires de chlore au niveau tubulaire proximal, réduisant la concentration de cisplatine hydraté, participe également à l'effet protecteur du chlorure de sodium. Certains facteurs sont prédictifs de la néphrotoxicité du cisplatine : l'âge, une insuffisance rénale préexistante, une hypoalbuminémie et l'utilisation préalable de substances néphrotoxiques (AINS, aminosides, produit de contraste iodé...). L'utilisation d'agents visant à minimiser la néphrotoxicité du cisplatine a été proposée. Le thiosulfate de sodium administré par voie intraveineuse concomitamment à l'administration intrapéritonéale ou intrapleurale de cisplatine a été suggéré. Ses effets préventifs restent toutefois encore discutés. D'autres agents ont également été utilisés, sans que la preuve formelle de leur effet bénéfique (en l'absence de l'inactivation du pouvoir antitumoral du cisplatine) n'ait été faite et considérée comme supérieure à l'hyperhydratation.

Carboplatine

Le carboplatine est un analogue du cisplatine ayant un spectre d'activité similaire. Il diffère du cisplatine par son profil de toxicité non hématologique plus favorable. Il est nettement moins néphrotoxique que le cisplatine. Son effet aplasiant, et notamment thrombopéniant, est le facteur limitant de son utilisation. Une élévation de la créatinine a été rapportée chez 6% des patients traités par carboplatine. Ces anomalies

de la fonction rénale restent modérées dans la plupart des cas mais des insuffisances rénales aiguës sévères ont également été rapportées. L'association à d'autres médicaments néphrotoxiques peut là encore être responsable d'une augmentation de la toxicité rénale du carboplatine. L'hypomagnésémie peut également être observée mais semble moins fréquente et sévère qu'avec le cisplatine. Du fait de l'élimination principalement rénale du carboplatine, les patients souffrant d'une insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/mn doivent bénéficier d'une adaptation des doses afin d'éviter une sévère toxicité médullaire. Cette adaptation peut être faite par la formule de Calvert :

Dose de carboplatine : $AUC (mg/ml \cdot x \text{ min} \cdot x [FG+25])$

(AUC souhaitée : $7 = \text{initiation du traitement} / 5 = \text{traitement d'entretien}$)

(FG=CCr ml/mn)

(25=clairance non rénale du carboplatine)

Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide est un agent alkylant utilisé seul ou en combinaison avec d'autres médicaments antinéoplasiques dans le traitement de diverses maladies néoplasiques et hématologiques. Il est également utilisé dans le traitement de maladies de système. La cystite hémorragique et l'hyponatrémie sont les deux complications urinaires ou métaboliques habituellement signalées lors de l'utilisation du cyclophosphamide. La cystite hémorragique est attribuée à une irritation de la surface vésicale par le principal métabolite actif du cyclophosphamide, l'acroléine, qui est excrétée intacte dans les urines. Les manifestations cliniques vont de l'hématurie microscopique à l'hématurie macroscopique sévère. Cette cystite est habituellement observée avec les chimiothérapies comportant des posologies élevées de cyclophosphamide. L'administration de Mesna (mercapto-éthane-sulfonate de sodium), agent à visée uroprotectrice, peut prévenir les cystites hémorragiques induites par le cyclophosphamide. Le Mesna semble plus efficace dans la prévention des cystites hémorragiques observées après forte dose unique de cyclophosphamide chez les patients transplantés de moelle. Les patients recevant de plus faibles doses par voie orale devraient plutôt être encouragés à maintenir l'hydratation adéquate et à éviter une rétention prolongée des urines. En cas de cystite hémorragique, le traitement repose sur une hydratation abondante, l'arrêt du traitement et l'irrigation vésicale avec du soluté salé. Une cystoscopie

avec cautérisation ou application de nitrate d'argent est parfois nécessaire.

La néphrotoxicité du cyclophosphamide est limitée à un défaut de concentration des urines avec rétention hydrique et hyponatrémie de dilution. Ce syndrome est lié à une toxicité directe du cyclophosphamide sur des cellules tubules collecteurs. Il est habituellement observé dans les 412 heures suivant l'administration de fortes doses de cyclophosphamide et disparaît spontanément.

Ifosphamide

L'ifosphamide est un agent alkylant proche de cyclophosphamide, mais ayant une action myélosuppressive moins importante. Outre la survenue de cystite hémorragique, l'ifosphamide peut être responsable de dysfonction tubulaire et d'insuffisance rénale. La cystite hémorragique est également liée à la présence du métabolite acroléine dans les urines et peut être prévenue par l'utilisation de Mesna. La toxicité tubulaire est fréquente, mais reste souvent minime, infraclinique. Certains rapports font toutefois état de véritables syndrome de Fanconi, notamment chez les enfants, associant un diabète phosphaté, une hypokaliémie, une aminoacidurie, une glycosurie normoglycémique, une acidose tubulaire proximale et une hypo-uricémie. Le risque de syndrome de Fanconi lié à l'utilisation de l'ifosphamide semble plus élevé chez les patients ayant reçu au préalable un traitement par cisplatine ou carboplatine.

Nitroso-urées

Les nitroso-urées sont un groupe d'agents alkylants liposolubles utilisés principalement dans le traitement des adénocarcinomes digestifs, des lymphomes, des tumeurs cérébrales et des mélanomes. Leur toxicité rénale est limitée. Le composé le plus néphrotoxique est la streptozotocine, agent employé dans le traitement des carcinomes pancréatiques endocrines. Sa néphrotoxicité se traduit par une atteinte tubulo-interstitielle responsable d'anomalies des fonctions tubulaires proximales. Un syndrome de Fanconi a été décrit dans les formes les plus sévères. Le fractionnement des doses permet de minimiser la toxicité de la streptozotocine.

Méthotrexate

Le Méthotrexate est un agent anti-tumoral de type anti-métabolite utilisé en combinaison avec d'autres anti-tumoraux dans le traitement de sarcomes ostéogéniques, de cancers ORL, de

cancers du sein et du poumon ou des lymphomes non-hodgkiniens. Il s'agit d'un antagoniste de l'acide folique, inhibant la synthèse du DNA et du RNA. Il est éliminé principalement dans les urines sous forme de son principal métabolite, le 7-hydroxyméthotrexate. Le Méthotrexate est excrété par filtration glomérulaire et sécrétions tubulaires. Son principal effet secondaire, outre l'aplasie médullaire et les lésions érosives des muqueuses, est la survenue d'une néphrotoxicité lors de son emploi à fortes doses. Le mécanisme de l'atteinte rénale du Méthotrexate se décrit par une précipitation de cette substance ou de son métabolite dans le tubule rénal, provoquant une obstruction tubulaire. La prévention de ces accidents repose sur une hydratation intense, une alcalinisation urinaire et sur le dosage des concentrations sanguines de Méthotrexate. La prise en charge d'une toxicité majeure fait appel à un traitement de sauvetage par Leucovorine et hémofiltration en cas d'insuffisance rénale aiguë. Rappelons en dernier lieu que la survenue d'une insuffisance rénale majeure le risque médullaire de ce médicament éliminé à 90% par le rein.

5-Fluoro-uracile

Le 5FU est un anticancéreux de type antimétabolite principalement utilisé dans les traitements de tumeurs solides (cancers du sein et cancers digestifs). Il ne semble pas néphrotoxique lorsqu'il est utilisé seul. Cependant, sa prescription en combinaison avec l'acide folinique peut être responsable d'une toxicité rénale modérée.

Anthracyclines

Les anthracyclines sont des antitumoraux de type antibiotique que l'on emploie dans le traitement des leucémies aiguës et de diverses tumeurs solides. Leur cardiotoxicité limite leur emploi. Leur toxicité rénale est bien connue chez l'animal lorsqu'ils sont utilisés à fortes doses. Chez l'homme, la néphrotoxicité des anthracyclines semble exceptionnelle. La limitation de l'usage de fortes doses du fait de leur cardiotoxicité, peut expliquer l'absence d'observation de cas de néphrotoxicité.

Mitomycine

La Mitomycine C est un agent antitumoral de type antibiotique utilisé dans le traitement des tumeurs gastro-intestinales. Sa toxicité majeure est médullaire, mais la survenue d'une microangiopathie thrombotique, responsable

d'un syndrome hémolytique et urémique associant une anémie hémolytique avec présence de schizocytes, est également une complication fréquente. Le syndrome hémolytique et urémique se manifeste après plusieurs cycles de chimiothérapie comportant de la Mitomycine. Les signes révélateurs associent une protéinurie, une hématurie ainsi que le développement d'une insuffisance rénale associées aux signes hématologiques. L'hypertension est habituelle mais les signes neurologiques sont souvent absents. Cette toxicité est dose-dépendante et liée à des doses cumulatives dépassant 50mg/m². Le traitement du SHU induit par la Mitomycine reste mal codifié. L'utilité des plasmaphèreses a été soulignée par certains.

Plicamycine

La Plicamycine (Mithramycine) est un agent de type antibiotique utilisé initialement dans le traitement des carcinomes testiculaires et des hypercalcémies malignes. Des cas d'insuffisance rénale ont été rapportés après administration de fortes doses de Mithramycine (>50mg/kg). Cette substance est actuellement peu employée dans l'arsenal thérapeutique cancérologique.

Gemcitabine

La gemcitabine est un nouvel analogue nucléosidique de structure proche de la cytarabine, utilisé principalement dans le traitement du cancer du pancréas mais aussi dans le traitement du cancer du poumon à petites cellules et du cancer de l'ovaire. Outre ses effets myélosuppresseurs, le principal effet secondaire de la gemcitabine est la survenue d'un syndrome hémolytique et urémique rapporté à plusieurs reprises dans la littérature depuis sa mise sur le marché. L'incidence de ce SHU reste relativement rare. Le traitement dépend de l'état clinique du patient. Le recours à des échanges plasmatiques est possible, mais leur efficacité reste hypothétique. Une surveillance de la créatinine plasmatique, de l'hémoglobine, du taux de plaquettes ainsi que la recherche éventuelle de schizocytes sont recommandées avant chaque administration.

Les cytokines

L'*interféron alpha* est particulièrement utilisé dans les diverses maladies hématologiques (leucémies à tricholeucytes, leucémies myéloïdes chroniques, myélomes multiples) ainsi que dans le traitement des métastases des cancers du rein. Un certain nombre d'observations de syndrome néphrotique,

associé ou non à une insuffisance rénale aiguë, ont été rapportées dans la littérature. La plupart de ces cas correspondaient sur le plan histologique soit à des syndromes néphrotiques à lésions glomérulaires minimales associés à des lésions tubulo-interstitielles, soit à des glomérulonéphrites membrano-prolifératives, soit enfin à de véritables lésions de microangiopathie thrombotique.

L'**interleukine 2**, autre cytokine utilisée dans le traitement des métastases du cancer du rein, a également été incriminée dans la survenue d'épisodes d'insuffisance rénale aiguë. Le mécanisme s'explique essentiellement par une insuffisance rénale aiguë secondaire à l'hypovolémie efficace induite par l'interleukine 2.

En conclusion, un certain nombre d'agents couramment utilisés dans le traitement de diverses pathologies cancéreuses peuvent être à l'origine d'insuffisance rénale aiguë et/ou de dysfonction tubulaire rénale. La connaissance de ces effets secondaires rénaux est particulièrement importante pour éviter au patient ces complications qui vont lourdement aggraver le pronostic de leur maladie. Le respect des règles de prescription tenant compte des doses cumulatives, de même qu'une évaluation correcte de la fonction rénale des patients sont indispensables. La prévention des complications rénales et notamment tubulaires repose également sur l'administration d'une hyperhydratation comportant du soluté salé isotonique.

TOXICITE RENALE DES MYCOTOXINES

Pr M. GODIN - Service de Néphrologie – CHU Rouen

Les mycotoxines sont des composés de petit poids moléculaire pour la plupart, d'une assez grande diversité structurale, produites par des moisissures. Ce sont des contaminants naturels des récoltes, et leur présence est malheureusement inévitable. L'homme est exposé soit directement, par consommation des céréales ou des plantes, soit indirectement, par consommation de la viande d'animaux ayant eux-mêmes absorbé des aliments végétaux contaminés.

La logique voudrait qu'on appelle mycotoxines toutes les toxines élaborées par des champignons. Cependant, l'usage restreint ce terme aux toxines zootoxiques produites par les moisissures qui contaminent les récoltes. Ainsi, la ciclosporine, métabolite de *Tolypoclavium inflatum* Gams, n'est pas une mycotoxine.

Parmi les 300 mycotoxines chimiquement caractérisées obtenues à partir de cultures de champignons, une vingtaine sont assez courantes et produites à des taux suffisamment élevés pour avoir des conséquences sur la santé humaine.

Elles sont issues de 5 familles de champignons : *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Alternaria* et *Claviceps*.

Le risque carcinogène est le plus redouté, mais ces mycotoxines peuvent avoir de nombreux autres effets : tératogènes, immunotoxiques, hémorragiques, œstrogéniques, hépatotoxiques ou neurotoxiques. Ainsi, on connaît depuis longtemps les conséquences des ergotoxines, et on se souvient de la mise en évidence, au début des années 60, du pouvoir hépato-carcinogène des aflatoxines.

Plusieurs mycotoxines ont un effet néphrotoxique : citrinine, fumonisines notamment, mais c'est la néphrotoxicité de l'ochratoxine A (OA) qui a été la plus étudiée.

L'OA est produite par *Penicillium verrucosum* sous les climats tempérés et par deux espèces d'*Aspergillus* dans les pays chauds et les zones tropicales : *Aspergillus ochraceus* (d'où son nom) et *Aspergillus sulphureus*.

De très nombreuses denrées alimentaires peuvent être contaminées par *Aspergillus* et *Penicillium*. Le développement de ces champignons est très dépendant des conditions d'humidité et de température. Ainsi, les récoltes de céréales telles que le maïs, le blé, l'orge, le riz, l'avoine ou le seigle peuvent être contaminées. C'est aussi le cas de plantes légumineuses comme les haricots, le soja, les pois ou les cacahuètes. On peut également trouver l'OA dans le café et le cacao, ainsi que dans les fruits secs. Tous les dérivés de ces produits peuvent contenir de l'OA : pain, pâtes, mais aussi vin et jus de raisin. Enfin, la viande de certains animaux ayant consommé ces céréales peut elle aussi être contaminée par l'OA. La néphrotoxicité des mycotoxines est de connaissance ancienne. Dès 1928, S. Larsen, un pathologiste qui travaillait dans un abattoir danois, observa de nombreux cas de lésions rénales chez le porc. Il put reproduire expérimentalement ces lésions en nourrissant ces animaux avec des céréales moisies. Cette description de la néphropathie porcine fut le premier cas bien documenté de mycotoxicose depuis la découverte de l'ergotisme au 18^{ème} siècle. Dès 1972, Palle Krogh avait aussi évoqué la responsabilité de certaines mycotoxines dans l'étiologie de la néphropathie des Balkans. De fait, il existait, depuis de nombreuses années, une littérature portant sur ce sujet dans les revues de toxicologie et de médecine vétérinaire, mais ces publications restèrent inconnues des néphrologues. On doit à Berndt et Hayes la première revue générale publiée dans la littérature néphrologique (*Kidney International*, 1980, 18 : 656).

La néphrotoxicité de l'OA a été parfaitement identifiée chez l'animal. La néphropathie porcine,

reconnue initialement au Danemark, a depuis lors été rapportée dans de très nombreux pays européens. Chez les porcs contaminés apparaissent une protéinurie, une glycosurie, une enzymurie, un défaut de concentration des urines, puis une insuffisance rénale. Histologiquement, on observe une fibrose interstitielle et des lésions tubulaires proximales : réduction de la bordure en brosse, augmentation de volume des noyaux, pycnose. Il n'est pas retrouvé de lésion dans les autres organes ni dans les autres tissus. La volaille peut être atteinte d'une néphropathie aviaire se traduisant par les mêmes lésions histologiques. Cette atteinte rénale a été reproduite chez le poulet après administration d'OA. Enfin, cette néphropathie est reproduite expérimentalement chez différentes souches de rats. On note les mêmes anomalies fonctionnelles tubulaires. Une caryomégalie des tubes proximaux est de plus constatée.

Les mécanismes de cette néphrotoxicité ont fait l'objet de nombreuses études. Nous savons que l'OA entraîne une réduction spécifique de l'activité de la PEPCK et de la néoglucogénèse rénale, induit une augmentation de la peroxydation lipidique et altère la fonction mitochondriale. Son pouvoir carcinogène a été également abondamment étudié, notamment en France par Dirheimer et Creppy. L'OA provoque la formation d'adduits dans le rein et le foie.

La présence d'OA dans l'alimentation animale et humaine a été démontrée sur tous les continents et pratiquement dans tous les pays d'Europe. La présence d'OA dans le sang est retrouvée chez 7 à 100 % des personnes d'une population générale selon les limites de détection de la méthode utilisée. En France, avec une méthode ayant pour limite de détection 0,1 ng/ml, Creppy a étudié des échantillons sanguins de donneurs de sang dans différentes régions rurales et urbaines. La présence d'OA a été constatée, par exemple, chez 19% de la population rurale de la région Rhône-Alpes, 33,6% de la population rurale d'Alsace et 14% de la population urbaine de cette même région. Ces résultats peuvent sembler inquiétants, mais il n'existe pas actuellement de preuve formelle que l'exposition à l'OA puisse être responsable de néphropathie chez l'homme. Quelques observations ponctuelles, de même que certaines données épidémiologiques permettent toutefois d'évoquer cette hypothèse.

Une nécrose tubulaire aiguë a été rapportée chez une fermière de la région de Sienne, en Italie, après qu'elle eût tamisé pendant environ 8 heures du blé entreposé depuis plus de deux ans dans un grenier. La culture des moisissures mit en évidence une contamination du blé par *Aspergillus ochraceus*. Les auteurs placèrent pendant 8 heures 4 lapins et 4 cobayes dans

une cage dont la ventilation était assurée par un air préalablement mis en contact avec les céréales du grenier. Deux lapins et un cobaye moururent rapidement. Une nécrose tubulaire aiguë fut constatée chez les lapins morts. La responsabilité de l'OA ne peut toutefois être affirmée. Il n'a pas été recherché d'autres mycotoxines, notamment la citrinine. En effet, cette dernière provoque, expérimentalement, une nécrose tubulaire aiguë, ce qui n'est pas habituellement le cas avec l'OA. Il n'y a pas eu de dosage sanguin d'OA.

A Rouen, nous avons porté le diagnostic de néphropathie interstitielle caryomégalique chez un frère et une sœur. Ces observations sont tout à fait similaires à celles rapportées par Mihatsch et son équipe en 1979 puis en 1995. Nous avons évoqué la responsabilité de l'OA dans l'existence d'une caryomégalie, comme dans certains modèles animaux, mais surtout dans la présence de concentrations sanguines élevées d'OA. Ces concentrations sont toutefois variables dans le temps. De surcroît, ces deux patients vivent dans un environnement urbain et n'ont pas une alimentation pouvant les exposer à une consommation importante d'OA.

La participation de l'OA dans l'étiologie de la néphropathie endémique des Balkans a été évoquée depuis longtemps en raison de la similitude des caractéristiques cliniques et histologiques entre cette maladie et la néphropathie induite chez l'animal. Plusieurs études ont montré que la contamination des céréales par l'OA se rencontrait plus fréquemment dans les régions endémiques de la maladie que dans les régions non endémiques. La recherche d'OA est aussi plus souvent positive dans le sang des personnes vivant dans les zones endémiques que dans les zones non endémiques. Enfin, on ne peut s'abstenir d'établir un parallèle entre le risque carcinogène de l'OA et la grande fréquence des cancers uro-épithéliaux au cours de la néphropathie des Balkans.

D'autres études ont été réalisées en Tunisie, en Egypte, au Maroc, pays où l'exposition est importante. En Tunisie, où la prévalence des néphropathies interstitielles est élevée, l'OA est trouvée dans le sang de 70% des habitants. Les plus fortes concentrations d'OA sont notées chez les patients tunisiens atteints de néphropathie interstitielle chronique alors que les valeurs sont 3 à 4 fois moins élevées chez ceux souffrant d'une glomérulonéphrite chronique ou une néphropathie vasculaire. Enfin, les patients associant une néphropathie interstitielle chronique aux concentrations sériques d'OA les plus élevées ont également la contamination alimentaire la plus importante.

En conclusion, il est clair que certaines mycotoxines et tout particulièrement l'OA sont néphrotoxiques. L'homme est exposé à l'OA puisqu'on en trouve (heureusement en faible quantité) dans son alimentation. Cependant, nous manquons actuellement d'arguments scientifiques indiscutables pour affirmer qu'un certain nombre de néphropathies humaines sont bien liées à cette exposition. En effet, la grande majorité des données repose sur des dosages sanguins ponctuels. Certes, ces dosages confirment l'absorption d'aliments contaminés dans les jours qui les précèdent (la demi-vie de l'OA chez l'homme est longue : 35 jours

environ) mais il ne prouve pas l'existence d'une intoxication chronique.

Or, la durée de l'intoxication est certainement un facteur fondamental. L'importance de l'exposition constitue également un critère à prendre en considération, mais il faut savoir que le risque de contamination alimentaire par les mycotoxines fait l'objet d'une surveillance régulière de la part des institutions sanitaires d'un grand nombre de pays. On ne peut toutefois exclure un rôle délétère sur la fonction rénale des mycotoxines néphrotoxiques chez certains individus ou dans certaines populations particulièrement exposées.

NOTES DE LECTURE

Les meilleurs indicateurs biologiques de l'exposition au **méthylmercure** sont les concentrations capillaire et sanguine du métal. Dans la population générale, la principale source de méthylmercure est la consommation de poisson.

Une étude récente a montré chez 917 enfants nés dans les îles Féroé que l'élévation de la concentration de **mercure** dans le sang du cordon, à la naissance, était associée à une altération des tests psychométriques évaluant l'attention, la mémoire et le langage à 7 ans. La concentration du métal dans les cheveux de la mère, à la naissance, déterminait les performances à certains tests évaluant des fonctions motrices fines. Ces observations sont en faveur d'effets neurotoxiques durables de l'exposition à de faibles doses de méthylmercure pendant la vie foetale (*Granjean Ph et al. Am. J. Epidemiol. 1999 ; 150 : 301-305*).

Une équipe américaine vient de publier les résultats de l'analyse toxicologique des urines de 1179 cas consécutifs de viols pour faire la part de ceux qui pourraient résulter d'une **soumission chimique** (*El Sohly et Salamone. J. Anal. Toxicol. 1999 ; 23 : 141-146*). Dans 456 cas (38,7%), aucune substance toxique n'a été détectée dans les urines. Les produits les plus souvent retrouvés sont : l'alcool (451 cas ; 38,3%), les cannabinoïdes (218 cas ; 18,5%), la benzoylecgonine (97 cas ; 8,2%), les benzodiazépines (97 cas ; 8,2%), les amphétamines (51 cas ; 4,3%), le gamma-hydroxybutyrate (48 cas ; 4,1%), les opiacés (25 cas ; 2,1%), le propoxyphène (17 cas ; 1,4%) et les barbituriques (12 cas ; 1%). Dans 35% des cas pour lesquels la recherche était positive, plusieurs toxiques ont été identifiés dans les urines.

Stachybotris atra est un champignon microscopique capable de se développer sur des supports celluloseux (papier, carton, bois, tissus de fibres végétales) humides. C'est un parasite possible et méconnu des appartements, en cas de dégât des eaux. Il sécrète des mycotoxines de la série des tricothécènes (roridine E, roridine L2, satratoxine H, satratoxine G) qui sont les responsables présumés d'une série de 175 cas d'hémorragie pulmonaire, observés chez des nourrissons aux USA entre 1993 et 1998. (*Flappan et al. Env. Health Perspect. 1999 ; 107 : 927-930*). L'American Academy of Pediatrics recommande d'éviter le séjour prolongé des nourrissons dans des locaux humides où se sont développés des moisissures, de penser à *Stachybotris atra* en cas d'hémorragie pulmonaire chez un nourrisson et de rechercher systématiquement une hémorragie pulmonaire (par une coloration au bleu de Prusse révélant l'héméosidérine dans les macrophages pulmonaires), en cas de mort subite du nourrisson (*American Academy of Pediatrics, 1998 ; 101 : 712-714*).

Un des modes de production clandestins de **méthamphétamine** utilise l'éphédrine qui réagit avec l'acide iodhydrique, en présence de phosphore rouge. Ce procédé peut entraîner la formation de phosphine et plusieurs cas d'intoxication aiguë mortelle par ce gaz sont survenus dans des laboratoires clandestins (*Willers-Russo LJ. J. Forensic Sci. 1999 ; 44 : 647-652*).

Robert GARNIER

DATES A RETENIR

Les Lundis après midi de la STC

La réunion du 22 Janvier 2001, reportée au 26 Mars, a été consacrée à la toxicité des dioxines avec la collaboration de André PICOT (INSERM-Paris), Jean-François NARBONNE (CNRS-Bordeaux) et Marco DUJARDIN (Epidémiologie – Santé Publique – ULB - Belgique). Le compte rendu de cette réunion ne fera pas l'objet d'un dossier dans un prochain numéro d'INFOTOX mais les membres de la STC trouveront avec le N° 12 un cahier INSERM rédigé par un collectif d'experts : " Dioxines dans l'environnement, quels risques pour la santé ? Synthèse et recommandations. " Bonne et agréable lecture...

Prochaine réunion

Intoxications et transplantation rénale. Coordination.

Philippe HANTSON (Bruxelles)

Lundi 18 juin 2001 - 14 h 00 à 17 h 00

1^{ère} journée de formation en épidémiologie d'intervention

Organisation conjointe STC-INVS, coordination Philippe SAVIUC (Grenoble)

Paris, 19/06/2001 (lieu à préciser)

Congrès et Réunions

Urgences 2001 : 16^e journée de la SFUM

Eurodisney Paris, 25-26-27 Avril 2001

Session de Toxicologie Clinique 27 Avril

1^{ère} session : Pièges et Astuces en toxicologie d'urgence

- Intoxications médicamenteuses
- Intoxications non médicamenteuses
- Analyse toxicologique

2^{ème} session : Envenimations

- Hyménoptères
- Vipères de France
- Nouveaux animaux de compagnie

Communications libres en toxicologie

XXI^{ème} Congrès EAPCCT

Barcelone, 16-19 Mai 2001

Avec la coopération de l'Académie Américaine de Toxicologie Clinique

Programmes scientifiques :

- Toxicité des métaux lourds et prise en charge thérapeutique
- Conséquences métaboliques des intoxications
- Intoxications chez l'enfant
- Intoxications par les médicaments traditionnels (ethnic remedies)
- Centres anti-poison : structure, qualification et certification

Secrétariat scientifique : Pr. Albert Jaeger

EAPCCT 2001

Service de Réanimation Médicale, CHU de Strasbourg

E-mail : Albert.Jaeger@chu.strasbourg.fr

Autres Congrès

- * **North American Conference of Clinical Toxicology (AACT) : Annual Scientific Meeting 4-9/10/2001, Montréal, Québec, Canada**
- * **2^{ème} journée internationale de toxicologie hospitalière SFTA-BLT (société belgo-luxembourgeoise de toxicologie), Liège : 25-26/10/2001**
- * **STC-SFT : Lyon, 15-16/11/2001 - 1^{er} Congrès commun avec la société française de toxicologie**
Programme en attente
- * **39^e congrès de la STC, en association avec la SFTA Tunisie, Mars 2002.** Lieu exact et programme en attente
- * **10^e congrès de la SFTA Martigny (Suisse), Juin 2002**
- * **Congrès mondial des toxicologues de médecine légale TIAFT 2002, Paris, 27-30/08/2002**
Congrès rassemblant des toxicologues analystes du monde entier
Contact : TIAFT 2002, Marc DEVEAUX, institut de médecine légale, place Théo VARLET, 59000 LILLE.

Le dernier congrès national de la STC tenu à BRUXELLES les 7 et 8 Décembre 2000, organisé par les Pr MAHIEU et HANTSON (Clinique St Luc) et le tout récent congrès de la SFTA à la CLUSAZ (12-16/03/2001) organisé par la fédération de toxicologie clinique et analytique de GRENOBLE ont montré à nouveau la grande importance et le caractère très fructueux d'une collaboration étroite entre les cliniciens et les analystes. Un compte rendu de ces deux manifestations sera édité dans le prochain numéro d'INFOTOX.

Nouvelles de la Société

L'assemblée générale qui s'est tenue en Décembre à BRUXELLES, lors du congrès, a procédé à la réélection de 3 membres du bureau : Jocelyne ARDITTI, Vincent DANIEL, Paul MAHIEU. Vincent DANIEL a été renouvelé dans ses fonctions de président, la composition du bureau est inchangée. 7 nouvelles adhésions ont été enregistrées. 5 radiations ont été effectuées, le nombre actuel d'adhérents est de 194.

Le prochain numéro d'Infotox paraîtra en Juin 2001.