

## 3.2- La néphrotoxicité

### 3.2.1- Exemples de certains agents néphrotoxiques

#### A- L'amphotéricine B (Fungizone)

Le rein joue un rôle central dans le maintien du volume et de la composition ionique des fluides de l'organisme (homéostasie). Les modifications importantes de débit des urines et de leurs compositions traduisent les capacités des reins de s'adapter à une situation physiologique ou pathologique donnée. Le rein est la voie principale d'excrétion des déchets métaboliques non volatils. Certains d'entre eux étant potentiellement toxiques. Les substances toxiques peuvent provoquées des lésions au niveau des différents segments (glomérules et tubules) (Hodgson, 2004).

L'amphotéricine B (Fungizone) est un médicament qui demeure le traitement primordial pour les infections fongiques sévères et potentiellement mortelles (Kauffman et *al.*, 1990). C'est un médicament à marge thérapeutique étroite. Parmi les effets indésirables de ce produit, l'insuffisance rénale, une acidose tubulaire, une hypokaliémie et une hypomagnésémie. La toxicité rénale de l'amphotéricine B est un facteur de secourt hospitalier très important (Eriksson et *al.*, 2001).

#### - Mode d'action

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer la néphrotoxicité de ce médicament. L'amphotéricine B rend d'une part, les cellules rénales plus perméable et donc altère la fonction tubulaire rénale, ceci produit une diminution de la réabsorption des électrolytes et explique en partie l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie ainsi que l'acidose tubulaire rénale remarquée. D'autre part, il induit une vasoconstriction rénale qui peut être expliqué par une ischémie progressive et une diminution du taux de filtration glomérulaire ainsi qu'un abaissement du débit sanguin rénal. Cette néphrotoxicité peut être identifiée à l'aide d'examen de laboratoire: augmentation de l'azotémie et de la créatinémie. Plus de 80% des patients traités avec l'amphotéricine B conventionnel développeront cette toxicité (Gallis et *al.*, 1990; Sawaya et *al.*, 1995).

#### - Toxicité

Dans une première étude datant de 1964, 83% des patients sur un total de 81 développaient une insuffisance rénale (créatinine > 15 mg/l) pendant un traitement par l'amphotéricine B. D'autres rapportent une baisse du débit de filtration glomérulaire de 40% chez presque 100% des patients, dans les deux à trois premières semaines de traitement. La première anomalie décrite est une vasoconstriction induite par l'amphotéricine B sur les artères rénales chez le rat et le chien et sur les artérioles glomérulaire afférentes chez le lapin. Dans des études plus récentes, une insuffisance rénale aigue définie par un doublement de la créatininémie a été observé chez 40 à 60% des patients (Cagnoni et *al.*, 2000). L'insuffisance rénale est la plus souvent réversible. La persistance d'une

insuffisance rénale chronique est dose dépendante est observé avec une fréquence de 44% chez les patients ayant reçus plus de 4 g et 17% moins de 4 g en dose cumulée d'amphotéricine B (Bulter et *al.*, 1964).

## **B- Les aminoglycosides**

Les antibiotiques sont des médicaments antibactériens d'origine naturelle, produits à partir des champignons ou des bactéries ou obtenue par synthèse ou semi synthèse. Ils ont en principe une toxicité sélective, c'est-à-dire qu'ils sont toxiques pour les bactéries mais non pour l'organisme; ce qui malheureusement n'est pas toujours vrais. Comme pour tout médicament actif, les antibiotiques sont susceptibles de provoquer des accidents plus ou moins importants (Merad, 2001).

Parmi les antibiotiques qui peuvent provoquer une insuffisance rénale aigue (IRA) par atteinte directe des tubules rénaux, les aminosides également appelés aminoglycosides. Ce sont des oligosaccharides ou amino-cyclindols constitués des sucres aminés dérivés du noyau 2 doxystreptamine et élaboré par des actinomycètes (amycacine, tobramycine) ou des micromonospora (gentamicine) (Lord et *al.*, 2001).

### **Toxicité des aminosides**

Les aminosides ont un faible index thérapeutique car les taux d'activité sont largement dominés par la néphrotoxicité, suivie de l'ototoxicité. Les aminosides peuvent aussi être responsables de réactions allergiques (Rhou et *al.*, 1999). La fréquence globale des atteintes rénales à l'action de la vasopressine (Godin et *al.*, 1997).

L'atteinte rénale est détectée par l'élévation de l'urée et/ou de la créatinine dans le sang. Celle-ci apparaît entre le 5<sup>ème</sup> et le 8<sup>ème</sup> jour du traitement. L'augmentation rapide de l'urée et la créatinine dans le sang traduisent la chute de la filtration glomérulaire. En parallèle, l'augmentation de certaines enzymes urinaires traduit l'atteinte préférentielle de la bordure en brosse des cellules tubulaires proximales (Fillastre et *al.*, 1996). Ces enzymes sont : l'alanine aminopeptidase et la gammaglutamyl transférase.

Plusieurs facteurs peuvent favoriser la néphrotoxicité des aminosides. Ces facteurs peuvent être dus d'une part à l'antibiotique lui-même: la toxicité étant une toxicité direct. Il convient alors d'envisager le rôle de la dose quotidienne, de la durée de traitement, le choix de l'aminoside et des autres médicaments associés, l'âge et le sexe ... ect .

En plus, il a été démontré chez l'homme que l'accumulation dans le cortex de certains aminosides pourrait être différente selon le mode d'administration. De plus, la capacité de captation des aminosides est variables selon le type d'aminoside, et l'association à certains médicaments (céphalosporine de la première génération en particulier) peut augmenter le risque de leur

néphrotoxicité, entraînant une plus grande fréquence d'atteinte rénale. La connaissance des facteurs favorisant la néphrotoxicité des aminosides est assez récente et permet d'être plus vigilant et de prendre des mesures permettant de diminuer la fréquence des atteintes rénales (Fillastre et *al.*, 1997).

### C- Le chloroforme

Le chloroforme est un solvant organique communément utilisé en industrie qui peut être hépatotoxique ou néphrotoxique chez l'être humain et chez les animaux. Comme le reste des éléments néphrotoxiques, il est à la fois espèces et genre dépendant. Par exemple, suite à l'administration du chloroforme, des souris mâles développent premièrement des nécroses rénales tandis que les souris femelles développent des nécroses hépatiques.

Comme étant un élément néphrotoxique, le chloroforme subit le plus probablement une activation métabolique dans le rein lui-même. Le chloroforme est métabolisé en phosgène (Figure ) via une réaction cytochrome P450-dépendante qui procède probablement via un produit hydroxylé instable, le trichlorométhanol. Le phosgène est capable de s'associer aux protéines cellulaires pour produire des nécroses cellulaires au niveau des reins. Le phosgène peut aussi être plus rapidement métabolisé par un nombre de réactions (Figure ), et comme c'est le cas avec la plupart des toxiques chimiques, l'expression finale de la toxicité dépend de la balance entre l'activation et la détoxification (Hodgson, 2004).

### D- Les métaux

Le mercure (Hg), le plomb (Pb) et le cadmium (Cd) présentent trois métaux qui ont été regroupés sous le terme des métaux lourds.

Le mercure (Hg) est un métal très particulier car c'est un liquide que l'on peut rencontrer dans la nature. Il y'a plus de 2000 ans, des phéniciens et les grecs venaient chercher à Almaden (entre Tolède et Cardoue), dans le sud de l'Espagne, ce métal qu'il avait dénommé le vif argent (hydrargyrum d'où le symbole Hg). Déjà à cette époque, les grecs puis les romains avaient remarqués les effets néfastes pour la santé de ce métal aux propriétés remarquables (par exemple possibilité de faire des alliages avec les autres métaux) (Klaassen, 2001).

Le cadmium et le plomb sont les éléments issus de l'industrie nucléaire qui peuvent avoir des effets toxiques sur l'homme (Carrière et *al.*, 2003).

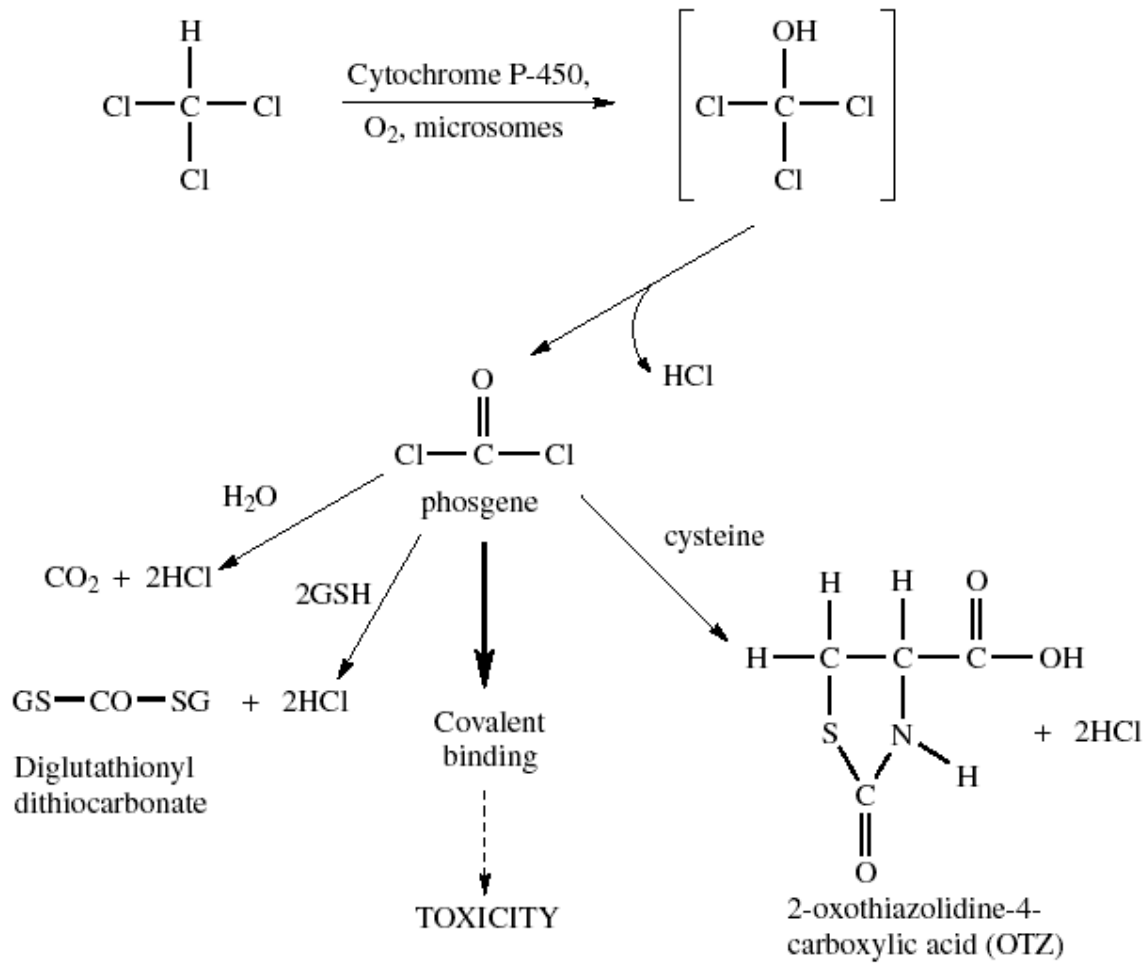


Figure 02 : Mécanisme proposé de la biotransformation du chloroforme (Hodgson, 2004)