

N° 39

Janvier
2009

VIGItoX

Comité de rédaction

J. Descotes

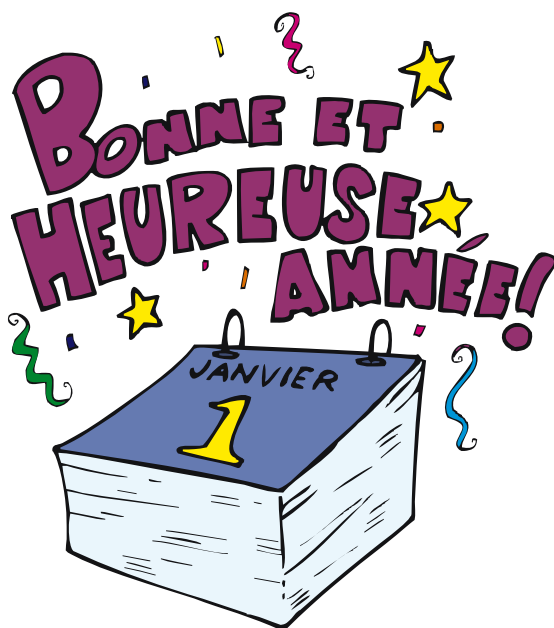
C. Payen

C. Pulce

F. Testud

T. Vial

Centre Antipoison - Centre de Pharmacovigilance
162, avenue Lacassagne - 69424 Lyon Cedex 03



*Toute l'équipe
de VIGItoX
vous souhaite une
bonne année
2009*

Intoxication par la glycyrrhizine

La glycyrrhizine est un terpène extrait de la racine de la réglisse (*Glycyrrhiza glabra*). Le suc naturel de réglisse en contient de 5 à 20%. Elle est principalement connue comme édulcorant (pouvoir sucrant 30 à 50 fois supérieur à celui du saccharose) d'où son utilisation dans les confiseries et boissons. La teneur en glycyrrhizine des produits "alimentaires" disponibles dans le commerce est extrêmement variable. Elle dépend de la teneur intrinsèque du suc naturel de réglisse et de la quantité de suc naturel introduite dans ses produits. Certains produits solides d'aspect rigide ("cachou Lajaunie", "Zan") contiennent de 4.6 à 10% de glycyrrhizine. La boisson dont la concentration en est la plus élevée est l'Antésite (23 g/l). Quant au pastis, son constituant de base est l'anéthol (essence d'anis vert, d'anis étoilé et de fenouil) mais la singularité de chaque pastis est fonction de l'adjonction d'extraits aromatiques divers dont le réglisse. La concentration en glycyrrhizine est donc, là

encore, extrêmement variable. Les pastis avec alcool en contiennent de l'ordre de 0.07 à 0.2 g/l alors que les pastis sans alcool peuvent en contenir de 0.057 à 1.27 g/l (soit une concentration pouvant être 6 fois plus élevée).

Les premiers cas rapportés d'intoxication à la glycyrrhizine ont été secondaires à l'utilisation de pansements gastriques à base de réglisse. Par la suite, les médicaments contenant de la réglisse et destinés à traiter des pathologies chroniques ont été déglycyrrhizinés. Les intoxications sont, à l'heure actuelle, principalement le fait d'une consommation excessive et prolongée de confiseries à base de réglisse ou de pastis sans alcool édulcoré au réglisse. Cette surconsommation est favorisée par un sevrage tabagique ou éthylique. Le seuil toxique généralement admis serait de 700 mg à 1.4 g d'apport journalier de glycyrrhizine pendant plusieurs mois mais des intoxications ont été rapportées pour

Dans ce numéro :

Editorial	1
Intoxication par la glycyrrhizine	1-2
Interaction médicamenteuse par inhibition enzymatique : une possible cause de diminution d'efficacité ?	2-3
Médicaments antivertigineux et allaitement	3-4
Les benzodiazépines : un mésusage à plusieurs visages	4
Fiche technique : Cristallurites d'origine toxique	

des consommations de 250 à 380 mg/j sur une durée de 10 jours à 2 mois chez des patients cirrhotiques.

L'intoxication par la glycyrrhizine entraîne un pseudo-hyperaldostéronisme primaire. La glycyrrhizine n'a pas d'activité minéralocorticoïde directe (affinité pour les récepteurs minéralocorticoïdes, 10 mille fois plus faible que celle de l'aldostérone). Elle exerce sa toxicité par le biais d'une inhibition enzymatique portant sur la 11- β -hydroxystéroïde déshydrogénase. Le cortisol qui ne peut alors être converti en cortisone au niveau rénal, se lie aux récepteurs minéralocorticoïdes reproduisant les symptômes de l'hyperaldostéronisme (élimination rénale de potassium et rétention hydro-sodée) alors qu'il existe une freination globale du système rénine-angiotensine-aldostérone plasmatique.

L'intoxication est souvent suspectée lors de la découverte d'une *hypertension artérielle* chez des patients consommateurs chroniques de glycyrrhizine. Cette hypertension est généralement modérée et son retentissement souvent minime. Son traitement par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) est classiquement considéré comme inefficace en raison du faible niveau de l'activité rénine plasmatique mais, l'action des IEC sur l'angiotensine II tissulaire et une modification éventuelle de la sensibilité des récepteurs à l'angiotensine II, pourraient faire reconsidérer cette approche. Les diurétiques hypokaliémisants sont à proscrire car ils sont susceptibles d'aggraver *l'hypokaliémie constamment associée à ces intoxications*. Une étude expérimentale menée sur 14 volontaires sains recevant des doses quotidiennes de 100 à 200 g de réglisse (concentration en glycyrrhizine non précisée) sur une durée de

1 à 4 semaines a mis en évidence une chute de la kaliémie de 0.7 à 1.4 mEq/l. Cette hypokaliémie pouvant être profonde (< 2 mEq/l), elle est susceptible d'être révélée par des complications neurologiques (crampes, paresthésies pouvant évoluer vers la paralysie notamment chez l'alcoolique chronique) ou cardiaque (troubles de la repolarisation, torsade de pointe). L'hypernatrémie et l'alcalose métabolique sont plus inconstantes. Le dosage des électrolytes urinaires (rapport Na/K) et surtout de l'aldostérone et de l'activité rénine plasmatique affirment le diagnostic. L'évolution est généralement favorable dans le mois suivant l'arrêt de l'intoxication mais la suppression de l'axe rénine-aldostérone peut persister plusieurs mois.

La concentration exacte en glycyrrhizine des confiseries et boissons n'étant jamais mentionnée, la législation française impose certains repères permettant de guider le consommateur, mais aussi le médecin confronter à l'évaluation étiologique d'une symptomatologie évocatrice. Les fabricants doivent apposer la mention "réglisse" sur tout produit alimentaire contenant de la glycyrrhizine à une concentration supérieure ou égale à 100 mg/kg ou 10 mg/l, et doivent y ajouter une "alerte", destinée (uniquement !) aux personnes hypertendues, lorsque cette concentration est supérieure ou égale à 4 g/kg pour les confiseries et à 50 mg/l pour les boissons contenant moins de 1.2% en volume d'alcool (pour les boissons alcoolisées, cette alerte n'est requise que pour des concentrations en glycyrrhizine supérieure ou égale à 300 mg/l).

C. Payen

Interaction médicamenteuse par inhibition enzymatique : une possible cause de diminution d'efficacité thérapeutique ?

Les interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs enzymatiques (par exemple, certains macrolides, des antifongiques imidazolés...) sont redoutées principalement parce qu'elles diminuent la dégradation du médicament associé et favorisent le risque de toxicité par surdosage. Phénomène plus inattendu, cette inhibition peut à l'inverse conduire à une baisse d'efficacité thérapeutique du médicament associé. Ce type d'interaction peut s'expliquer si l'activité de ce médicament nécessite son activation métabolique, ce qui est le cas de certains médicaments, notamment ceux qui sont administrés sous la forme d'une pro-drogue.

Un exemple en est représenté par le risque possible d'une baisse d'efficacité du tamoxifène (Nolvadex®) dans le traitement du cancer du sein lors de son association à un inhibiteur de son métabolisme. Le tamoxifène est actif après métabolisation en endoxifène par le cytochrome P450 2D6. Ce métabolite a une activité anti-estrogène très supérieure à celle de la molécule mère. On a d'abord montré que des inhibiteurs puissants du CYP2D6, comme la paroxétine ou la fluoxétine, diminuaient significativement la formation d'endoxifène. Plus récemment, des auteurs ont confirmé que le taux de survie sans rechute chez les patientes recevant du tamoxifène en traitement adjuvant d'un cancer du sein était significativement plus faible chez celles porteuses d'une mutation du CYP2D6 à

l'origine d'une inefficacité de ce cytochrome ou qui recevaient un traitement associé comportant un inhibiteur puissant de ce même cytochrome. Les inhibiteurs puissants du CYP2D6 sont la fluoxétine, la paroxétine, et la quinidine. En conséquence, ces médicaments sont déconseillés chez des femmes traitées par tamoxifène (Thésaurus des interactions médicamenteuses, Afssaps, juillet 2008, disponible sur <http://afssaps.sante.fr/htm/10/iam/indiam.htm>).

Des publications récentes soulèvent aussi la question d'une baisse d'efficacité du clopidogrel (Plavix®) lorsqu'il est associé aux inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Le clopidogrel est un anti-agrégant plaquettaire largement prescrit en association avec l'aspirine dans la prévention des thromboses coronaires, notamment après la pose d'un stent. Pour prévenir les hémorragies digestives en relation avec l'aspirine, un grand nombre de patients reçoivent de façon systématique un traitement associé par IPP, sans que le bénéfice réel de cette association n'ait été clairement démontré. L'association clopidogrel-IPP est donc très fréquente et son innocuité a été remise en cause sur la base d'une hypothèse renforcée par les données biologiques d'une étude *ex vivo* et celles de 2 études rétrospectives. Le clopidogrel est une pro-drogue et le CYP2C19 semble jouer un rôle important dans la formation de son métabolite actif. En théorie, une faible

activité de ce cytochrome pourrait diminuer la réponse thérapeutique du clopidogrel. Plusieurs éléments tendent à montrer que certains IPP (comme l'oméprazole) sont associés à un tel risque :

- Des IPP sont des substrats et des inhibiteurs du CYP2C19 ; ils sont donc susceptibles de réduire l'activation métabolique du clopidogrel.

- Le métabolite actif du clopidogrel exerce son action anti-agrégante plaquettaire par déphosphorylation de la VASP (vasodilator-stimulated phosphoprotein). Une étude a évalué l'index de réactivité plaquettaire (IRP) en mesurant la phosphorylation de la VASP chez 124 patients recevant l'association aspirine-clopidogrel et à qui l'oméprazole ou un placebo était administré en double aveugle. Après 7 jours de traitement, la fréquence des mauvais répondeurs au clopidogrel (IRP > 50%) était significativement plus élevée dans le groupe traité par oméprazole par rapport au placebo (60.9% contre 26.7%).

- Une étude rétrospective est venue conforter l'hypothèse d'une baisse clinique d'efficacité du clopidogrel chez les patients traités par IPP. Cette étude a évalué la fréquence des infarctus du myocarde (IDM) dans l'année suivant le début d'un traitement par clopidogrel chez des patients âgés de moins de 65 ans et répartis en 3 groupes selon l'existence d'une co-prescription d'IPP et la dose (pas d'IPP, doses faibles ou élevées d'IPP). La fréquence des IDM étaient significativement plus élevée dans les groupes associant au clopidogrel un IPP à fortes ou faibles doses par rapport au groupe n'ayant pas de co-prescription par IPP (respectivement 5.03%, 3.08% et 1.38%). Une autre étude ayant évalué, parmi les adhérents à une mutuelle de santé américaine, le devenir à

un an de 16 690 patients traités par clopidogrel dans les suites de la pose d'un stent ou d'une angioplastie coronaire percutanée, a mis en évidence un surcroît d'accidents cardiaques de l'ordre de 75% chez les 6 828 patients ayant une co-prescription d'IPP. Ces études (comme toutes études rétrospectives!) nécessitent d'être confirmées en raison de biais inévitables.

A ce jour, le risque potentiel de réduction de l'efficacité du clopidogrel doit essentiellement être pris en compte pour l'oméprazole pour lequel les différentes données disponibles sont concordantes. L'hypothèse d'un effet de classe avec l'ensemble des IPP n'est pas démontrée. Une étude très récente indique en effet que le pantoprazole ou l'esoméprazole n'auraient pas d'impact négatif sur l'activité antiagrégante plaquettaire du clopidogrel.

Dans ce contexte, il convient d'insister sur les recommandations de l'Afssaps (novembre 2007) indiquant que *"il n'y a pas d'argument suffisant pour recommander l'association systématique d'un gastroprotecteur lors de l'utilisation d'aspirine à faible dose (AFD) et bien que l'association AFD-clopidogrel augmente le risque digestif, il n'y a pas de preuve d'efficacité des IPP : l'association est recommandée pour les patients ayant eu un antécédent d'hémorragie digestive sous AFD"*.

Contrairement aux manifestations toxiques d'une interaction médicamenteuse impliquant un inhibiteur enzymatique, les baisses d'efficacité (aux conséquences tout autant redoutables !) sont difficiles à évaluer. Ainsi, lors de l'évaluation clinique d'un médicament, il est nécessaire de conduire des essais évaluant l'impact des co-administrations attendus *a fortiori* lorsqu'il existe des arguments théoriques d'interaction.

T. Vial, C. Payen

Médicaments antivertigineux et allaitement

La possibilité de prescrire un médicament antivertigineux chez une femme qui allaite est une question régulière. La réponse ne peut malheureusement être apportée sur la base de données scientifiques rigoureuses. En effet, aucune des spécialités indiquées dans le traitement symptomatique des vertiges n'a fait l'objet d'études spécifiques quant à leur compatibilité avec l'allaitement. L'évaluation de leur passage dans le lait est donc théorique, basée sur les données de pharmacocinétique disponibles chez l'adulte, alors que la tolérance chez le nourrisson allaité ne peut qu'être extrapolée à partir des effets indésirables et toxiques décrits chez l'adulte traité.

Parmi les antihistaminiques H1 anticholinergiques, classiquement utilisés comme antivertigineux, seule la **méclozine** (Agyrax®) possède, en France, cette indication. Son utilisation prolongée peut théoriquement exposer le nourrisson allaité à une sédation avec mauvaise prise de poids et à des troubles atropiniques. Pour la mère, il faut aussi prendre en compte une possible diminution de la lactation.

La **trimétazidine** (Vastarel®) est un traitement symptomatique d'appoint des vertiges et des acouphènes. Après administration orale d'une dose de 20 mg de trimétazidine, la concentration plasmatique maximale est de l'ordre de 55 ng/mL. Ainsi, en faisant l'hypothèse que la trimétazidine passe dans le lait avec

un rapport lait / plasma maternel égal à 1, un enfant allaité ingérerait une dose de 8 µg/kg/jour, ce qui est extrêmement faible et ne devrait pas entraîner d'effet indésirable.

Le **piracétam** (Nootropyl®) est une molécule de petite taille (142 Da), qui passe aisément les barrières placentaire et hémato-encéphalique. On peut donc supposer un passage significatif dans le lait. Après administration d'une dose de 3.2 g, la concentration plasmatique maximale a été mesurée à 84 µg/mL. Ainsi, en cas d'équilibre entre les concentrations plasmatique et lactée, un enfant allaité recevrait en théorie 12.6 mg/kg/jour de piracétam, ce qui est environ 4 fois inférieur à la dose thérapeutique chez l'adulte (2.4 g/jour) rapportée au poids. Ce médicament expose à des risques modérés, digestifs et neurologiques centraux, qui peuvent facilement faire l'objet d'une surveillance du nourrisson.

La **N-acétylleucine** (Tanganil®) est éliminée rapidement (demi-vie plasmatique : 1 heure) : une accumulation dans le lait est donc peu probable.

On ne retrouve aucune donnée cinétique sur la **bétahistine** (Serc®), ni sur les différents principes actifs présents dans les spécialités à base d'extrait de **Ginkgo biloba**.

L'utilisation de la spécialité homéopathique **Abbé Chaupitre n°6**, qui contient uniquement des dilutions infinitésimales et dont la tolérance n'est pas remise en question, peut être envisagée sans restriction pendant l'allaitement...

En définitive, n'ayant pas réellement fait la preuve de leur efficacité, et du fait de l'absence de données concernant l'allaitement, les antivertigineux doivent être prescrits dans les seuls cas où la mère en aurait ressenti un bénéfice jugé "indéniable", en l'absence de traitement étiologique efficace. Ce cas de figure n'est sans doute pas très courant et la prescription reste une prescription de confort... Hormis la méclozine dont l'utilisation doit être limitée à des prises

ponctuelles, les autres molécules ont un profil de tolérance a priori très satisfaisant exposant tout au plus à des troubles digestifs ou neurologiques centraux mineurs bien que des signalements d'éruption cutanée aient impliqué la N-acétyl-leucine. La préférence doit se porter sur les médicaments passant probablement peu dans le lait (trimétazidine, piracétam, N-acétyl-leucine), en privilégiant un traitement de courte durée et en surveillant d'éventuels effets indésirables chez le nourrisson.

N. Bernard

Les benzodiazépines : un mésusage à plusieurs visages.

Depuis leur arrivée sur le marché dans les années 60, les benzodiazépines ont connu un essor indéniable. Leur marge thérapeutique large et leur sécurité d'emploi incontestable en regard de celles des barbituriques notamment, ont largement contribué à cette hégémonie. Leurs actions pharmacodynamiques variées leur confèrent des indications multiples. Elles sont aujourd'hui prescrites dans de multiples situations telles que, entre autres, les troubles anxieux, les troubles du sommeil, certaines formes d'épilepsie, les contractures musculaires, la prémédication en chirurgie...

Les benzodiazépines sont cependant dotées d'un potentiel d'abus et de dépendance certain, et le revers de la médaille n'a pas tardé à se manifester. Dès 1961 apparaissent les premières descriptions de signes de sevrage à l'arrêt de traitements par chlordiazépoxyde (Librium®), tandis que les années 80 foisonnent de publications relatives à ce syndrome de sevrage avec mise en exergue de facteurs de risques : principalement la durée du traitement et les doses utilisées.

De nos jours, il est d'usage de distinguer trois grands types de patients concernés par l'abus, voire la dépendance aux benzodiazépines.

- Le premier groupe, le plus important en termes d'effectif, concerne des patients traités au long cours à doses thérapeutiques, devenus dépendants à leur traitement au fil des mois et des années. Ils ont peu à peu éprouvé le besoin d'en consommer régulièrement afin de pouvoir mener à bien leurs activités quotidiennes. Ces patients ont ainsi poursuivi leur traitement alors même que l'indication initiale avait disparu, les tentatives d'arrêt ou de réduction de posologie s'accompagnant de signes de sevrage. Il s'agit le plus souvent de sujets relativement âgés. On estime ainsi qu'un français de plus de

70 ans sur 2, fait usage de psychotropes : 20% des 10 millions de personnes âgées consommeraient de façon chronique des anxiolytiques, majoritairement des benzodiazépines. Ce nombre est estimé à environ 1 million de personnes au Royaume-Uni, contre 4 millions aux Etats-Unis.

- La seconde catégorie regroupe des patients qui vont rapidement augmenter les doses initialement prescrites. Cette escalade de posologie peut aboutir à un nomadisme médical et/ou pharmaceutique à la recherche de doses suprathérapeutiques. Cette forme d'automédication s'observe chez des patients présentant un terrain psychiatrique fragile, notamment anxieux et dépressif, avec une consommation excessive d'alcool souvent associée.

- Le dernier groupe concerne le mésusage dit récréatif de benzodiazépines. L'utilisation concomitante avec des drogues illicites est un phénomène croissant ces dernières années. Les benzodiazépines s'intègrent désormais dans le schéma de polyconsommation de produits d'abus. Elles sont utilisées avec les opiacés pour en renforcer les effets ou en atténuer le syndrome de sevrage ou avec les stimulants (cocaïne ou amphétaminiques) pour accompagner la "descente" et la rendre plus supportable. Généralement absorbées *per os* à doses élevées, elles font parfois l'objet d'un mésusage par voie intraveineuse et sont alors consommées seules, à la recherche d'effets positifs.

Chez la plupart de ces patients (sinon tous...), l'arrêt brutal des benzodiazépines s'accompagne de signes de sevrage, parfois sévères. Son diagnostic clinique, les diagnostics différentiels à évoquer, ainsi que sa prise en charge (prévention et protocoles de sevrage) feront l'objet d'un article dans un prochain numéro de VIGItox.

A. Boucher

Ecrivez-nous

**Centre Antipoison
Centre de Pharmacovigilance
162, avenue Lacassagne
69424 Lyon Cedex 03
Tél. : 04 72 11 94 11 - Fax : 04 72 11 69 85**

Appelez-nous

**Centre Antipoison
04 72 11 69 11**

**Toxicovigilance
04 72 11 94 03**

**Pharmacovigilance
04 72 11 69 97**

**Pharmaco
Dépendance
04 72 11 69 92**

Cristalluries d'origine toxique

Fiche Technique de
Pharmaco-Toxicovigilance

La cristallurie correspond à la précipitation dans les voies urinaires (tubules, bassinets, uretères, voire vessie) de substances issues d'anomalies innées ou acquises du métabolisme, mais parfois aussi d'origine exogène. Méconnue, la cristallurie peut conduire au développement de lithiases symptomatiques, voire d'une néphropathie obstructive. Les causes toxiques de cristallurie sont peu nombreuses : dans ce contexte, ce sont les médicaments qui sont le plus volontiers responsables. Les facteurs de risque sont liés au terrain (antécédents lithiasiques, stase urinaire, diurèse insuffisante, pH urinaire, anomalies métaboliques notamment chez le nouveau-né) et/ou à la molécule impliquée : dose élevée, forte élimination urinaire, demi-vie courte générant une sursaturation urinaire, faible solubilité, taille et forme des cristaux, exposition prolongée. L'analyse des cristaux en spectrophotométrie infrarouge peut permettre de confirmer leur éventuelle origine toxique ou médicamenteuse.

1. Les causes médicamenteuses

En France, les lithiases médicamenteuses constitueraient environ 1-2% des lithiases urinaires. Elles sont réparties en deux groupes : celles pour lesquelles le calcul contient le médicament suspect (2/3 des cas) et celles pour lesquelles le calcul est induit par le médicament.

a) Calculs urinaires de composition médicamenteuse

L'indinavir, le triamtèrene, les sulfamides, la silice opaline et les amino-4-quinoléines sont les médicaments les plus couramment identifiés dans la composition des cristaux urinaires iatrogènes. Quelques cas de calculs urinaires contenant de l'amoxicilline, de la ceftriaxone, de l'allopurinol et de l'acide méfénamique ont aussi été rapportés. Les 2/3 de ces calculs se forment exclusivement sous l'action de la prise médicamenteuse alors que dans le tiers restant, le médicament se dépose sur un calcul préexistant.

- Ainsi, l'**indinavir** (Crixivan®) peut-être retrouvé mélangé à des protéines dans le calcul. Sa demi-vie courte et sa solubilité limitée au pH urinaire (pH_u) favorisent un état de sursaturation du principe actif. Ceci explique le délai rapide de formation du calcul (de 1 semaine à dix mois).

- Quant au **triamtèrene** (Prestole®), l'analyse des calculs retrouve la molécule mère et ses métabolites sulfoconjugués en proportion variable, ce qui révèle l'état du métabolisme hépatique du patient. De la même manière, du fait des anomalies fréquentes du métabolisme de l'acide urique chez ces patients, celui-ci peut aussi être retrouvé dans ces calculs.

- Les **sulfamides** ont été les premiers médicaments suspectés dans la formation de cristaux urinaires à cause du délai d'apparition rapide de cet effet et de leur large prescription. De nos jours, parmi les sulfamides de 1^{ère} génération, seule la sulfadiazine (Adiazine®) reste utilisée dans le traitement de la toxoplasmose cérébrale chez les patients immunodéprimés (transplantés, VIH positifs...). Ses dérivés N-acétylés (métabolites hépatiques majeurs) sont à l'origine de cristaux en baguettes plus ou moins longues étant données leur faible solubilité et leur élimination essentiellement urinaire. Quant aux sulfamides plus récents (Bactrim®, Salazopyrine®), ils sont moins lithogènes.

- Une dizaine de cas de lithiase urinaire contenant de la **silice opaline** ont été rapportés chez des nourrissons au bout de quelques mois d'utilisation de Gélopectose® comme épaississant du lait de biberon pour limiter les régurgitations. Le mécanisme de formation de ces cristaux peut s'expliquer par l'immaturation tubulaire du nouveau-né. En effet, celle-ci peut se traduire par une acidose métabolique incomplète transitoire, protéinurie et hypercalciurie, à l'origine de la formation de ces calculs. Fort heureusement, cette complication ne touche qu'un petit nombre d'enfants. Par ailleurs, chez l'adulte, des calculs de silice opaline ont aussi été identifiés suite à l'utilisation prolongée d'un pansement digestif à base de trisilicate de magnésium (Gélusil®).

- La **floctafénine** (Idarac®) reste la seule amino-quinoléine commercialisée. Elle paraît peu lithogène et le produit identifié dans les calculs est un dérivé glucuroconjugué. A l'inverse, la **glafénine** (Glifanan®), retirée du marché en 1992, était plus fréquemment retrouvée avec sa forme hydroxylée libre dans les cristaux urinaires préformés de composés infectieux. Ceci s'explique par le terrain particulier des malades : automédication abusive chez des femmes âgées (diurèse réduite) et déconjugaison du métabolite de la glafénine par une enzyme bactérienne.

b) Calculs urinaires induits par le médicament

Ces calculs urinaires sont de deux types : calciques ou puriques.

- Les calculs calciques (radio-opaques) peuvent être induits par une supplémentation en calcium et en vitamine D ou par les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (acétazolamide/Diamox®, dorzolamide/Trusopt® et topiramate/Epitomax®). Il est difficile d'évaluer la responsabilité médicamenteuse d'un apport de calcium et de vitamine D à cause du délai d'apparition très long (plusieurs années) et de la présence fréquente de ces calculs dans la population générale. Concernant le Diamox®, ce délai est variable : rapide (une semaine) ou retardé comme précédemment.

Les calculs calciques sont de nature différente en fonction du médicament inducteur. La whewellite (calcul d'oxalate de calcium monohydraté) peut être mélangée avec des protéines et est toujours la conséquence d'une hyperoxalurie rencontrée en cas d'insuffisance rénale (IR) terminale nécessitant un apport de vitamine D ou de calcium. A l'opposer, la weddellite (calcul d'oxalate de calcium dihydraté), plus fréquente, résulte d'une hypercalciurie chez les patients normo-rénaux et qui ont un excès d'apport de calcium et de vitamine D. La carapatite (calcul phosphocalcique) est formée du fait d'une alcalinisation des urines et d'une baisse de la citraturie (le citrate étant un chélateur du calcium) provoquée par les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. Par ailleurs, quelques cas de calculs de phosphate de calcium ou d'oxalate de calcium ont été identifiés chez des prématurés ou des nourrissons traités par furosémide pour des pathologies pulmonaires ou cardiaques. Le mécanisme suspecté serait une hypercalciurie provoquée par le médicament.

- Les calculs puriques (radiotransparents) peuvent être induits par l'hydroxyde d'aluminium, hypophosphorémiant utilisé chez les IR terminaux ou par des laxatifs utilisés de manière abusive chez les sujets anorexiques ou par des uricosuriques (benzbromarone : Désuric®). La précipitation des calculs puriques est fonction du pH_u . Ils sont essentiellement composés d'acide urique (pH_u acide) ou d'urate (pH_u alcalin). Suite à la prise d'hydroxyde d'aluminium, des cristaux d'urate mixtes d'aluminium, de magnésium et de potassium ont été retrouvés.

2. Les causes non médicamenteuses

a) Ethylène glycol

Liquide incolore miscible à l'eau, l'éthylène glycol (EG) est le constituant des fluides antigels. Sa toxicité aiguë est faible ; en revanche, celle de ses métabolites acides issus de sa biotransformation par l'alcool- puis l'aldéhyde déshydrogénase est majeure : chez l'homme, l'ingestion de plus de 1 ml/kg provoque une intoxication sévère retardée associant une hyperosmolalité, une acidose métabolique profonde (acides glycolique et lactique), un coma convulsif (œdème cérébral), une myocardite (troubles de l'excitabilité et/ou de la conduction), une hypocalcémie (acide oxalique) et une insuffisance rénale aiguë (IRA) s'installant 36 à 72 heures après la prise.

L'IRA est de nature obstructive, résultant de la précipitation intratubulaire de cristaux d'oxalate de calcium : l'acide oxalique généré par la métabolisation de l'EG est en effet un puissant chélateur du calcium. L'hémodialyse (une séance de huit heures ou jusqu'à normalisation de la concentration sanguine) est le traitement de choix des formes vues tardivement, situation fréquente en pratique : elle épure l'EG circulant et les métabolites acides, corrige l'hyperosmolalité et traite l'IRA. La prise en charge des formes vues plus précocement repose sur l'administration de fomépipzole (voir VIGItox n°35), l'alcalinisation et la correction d'une éventuelle hypocalcémie.

L'intoxication par l'EG s'observe après l'ingestion d'antigel, en général dans un contexte suicidaire, mais aussi parfois

accidentel en raison de la saveur sucrée du glycol ; les antigels contiennent maintenant des agents amérissants. L'EG étant très peu volatil et ne traversant pas la peau saine, aucune intoxication n'a jamais été signalée en milieu professionnel.

b) Mélamine

La mélamine ou 1,3,5-triazine-2,4,6-triamine ou encore cyanuramide est une substance de synthèse utilisée depuis les années 30', essentiellement comme monomère de résines aminoplastes et phénoplastes. Avant l'épidémie toxique du printemps 2008 en Chine, aucune intoxication humaine, aiguë et/ou chronique, par ce composé n'avait été publiée. Ajoutée délibérément au lait pour falsifier sa teneur apparente en protéines (la mélamine est une molécule très riche en azote et bon marché), elle s'est avérée contaminer fortement du lait et des produits manufacturés à base de lait, notamment du lait en poudre destiné aux nourrissons.

La toxicité aiguë de la mélamine est très faible : la DL_{50} chez le rat par voie orale est comprise entre 3000 et 4000 mg/kg. Le noyau triazine de la molécule étant très stable, la mélamine est éliminée à plus de 90% sans transformation par voie urinaire avec une demi-vie de l'ordre de 3 heures ; il n'y a pas d'accumulation dans les tissus. En raison de sa très faible hydrosolubilité, l'absorption de fortes doses conduit à une cristallurie, se compliquant de lithiases des voies excrétrices basses si l'exposition est prolongée. Ainsi chez le rat, l'administration réitérée de 250 à 1500 mg/kg de mélamine pendant 13 semaines provoque la formation de calculs vésicaux entraînant ulcérations vésicales et hématurie ; le nombre et la taille des calculs sont dose dépendants ; la dose sans effet (*NOAEL*) est de 63 mg/kg/jour.

En Chine, près de 40 000 enfants ont été intoxiqués entre mars et août 2008, 13 000 ont été hospitalisés (plus de 100 dans un état critique) et quatre (?) décès ont été annoncés par les autorités. Le tableau clinique était celui de coliques néphrétiques bilatérales avec douleurs lombaires, hématurie macroscopique et élimination de « sable ». Dans une proportion importante de cas, les enfants étaient admis en insuffisance rénale avec oligoanurie, œdèmes et HTA. L'échographie montrait une obstruction urétérale le plus souvent bilatérale par des calculs non radio-opaques, accumulés à la jonction urétérovésicale. Dans les formes évoluées, il existait une dilatation sus-jacente des uretères et des cavités, ainsi qu'une augmentation de la taille des reins, voire une véritable urétérohydronéphrose. L'analyse des calculs montrait la présence d'un conglomérat mélamine/acide urique/protéines/phosphates. Le traitement est exclusivement chirurgical par urétéroscopie rétrograde.

A. Mirkou, F. Testud

Classez la Fiche Technique de
chaque numéro de VIGItox