



Les néphropathies induites par l'usage de drogues

Orateur : Zaru. M (Med 23) et Dr Guillen. M (Néphrologue)

Modérateur: Dr Ballout.A (Néphrologue)

La tendance...

- L'utilisation des drogues est en nette augmentation, surtout chez les jeunes adultes.
- Dans certains pays d'Europe (Grèce, Roumanie, France...), propagation du VIH à cause des échanges de seringues
- France: Pays où la consommation de cannabis est la plus forte et un des pays où celle de la cocaïne augmente

Drogues : Douces ou Dures

Drogues douces	Drogues dures
<ul style="list-style-type: none">✓ pas (ou peu) toxiques en aigu et sur le long terme✓ Faible dépendance mentale et physique ➔ Le terme « drogue douce » désigne presque exclusivement le cannabis ➔ A priori, risque de décès par surdose nul	<p>Le terme « drogue dure » qualifie les substances à même de provoquer une dépendance psychique et physique forte.</p> <p>➔ Ce terme désigne généralement les dérivés de cocaïne, d'héroïne</p>

Drogues	Prise	Sensation procurée/effets	Surdosage	Sevrage
Cannabis	<ul style="list-style-type: none"> - Fumer - Prise orale - Inhalation 	<ul style="list-style-type: none"> - Désorientation - Euphorie - Détente - Anxiété diminuée - Troubles humeur 	<ul style="list-style-type: none"> - Confusion - Excitation - Anxiété - Paranoïa - Psychose 	<ul style="list-style-type: none"> - Fatigue - Concentration diminuée - Anxiété - Dépression - Trouble appétit et sommeil
Stimulants majeurs (amphétamines, MDMA, cocaïne)	<ul style="list-style-type: none"> - Prise orale - Fumer - Injection - Sniffer 	<ul style="list-style-type: none"> - Excitation - Diminution faim - Augmentation de l'éveil - Augmentation force musculaire et sensation puissance 	<ul style="list-style-type: none"> - Dyspnée - Hallucination, paranoïa - Troubles cardiaques: infarctus - Convulsion, coma - AVC 	<ul style="list-style-type: none"> - Anxiété, irritabilité - Dépression, idées suicidaires - Fatigue, faiblesse - Nausées
Opiacés (Héroïne, morphine,...)	<ul style="list-style-type: none"> - Prise orale - Fumer - Injection - Sniffer 	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution douloureuse - Impression de chaleur - Sensation de bien-être 	<ul style="list-style-type: none"> - Trouble coordination - Dépression respiratoire - Troubles cardiaques - Trouble de la conscience (coma, mort) 	<ul style="list-style-type: none"> - Nausées, vomissements - Douleur abdo, diarrhée - Dilatation pupillaire - Anxiété, irritabilité

3. Le cannabis



Le cannabis : Généralités

- Drogue la plus fréquemment consommée et trafiquée dans le monde
 - Le savez-vous? La production de cannabis représente plus de 2 Kilos/seconde. En Europe, le cannabis représente 80% des saisies de drogues effectuées par la police
 - La consommation touche plus les hommes (4H>1F) mais décroît avec l'âge
- Ensemble de substances: appelés cannabinoïdes
- Le principal ingrédient actif* du cannabis est le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC), découvert en 1964
 - ➔ La teneur en principe actif en THC x2 en 10 ans

Les modes de présentation du cannabis

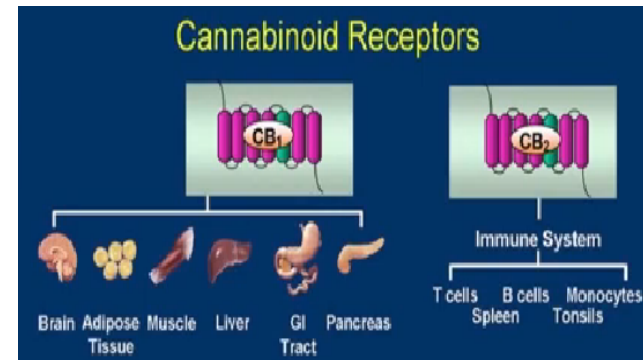
- Sous deux formes
 - Herbes (ou Marijuana): feuilles et fleurs de la plante séchées pour être fumées. Teneur en THC: 0,5 à 15 %
 - Hashisch: résine de la plante mélangées avec la paraffine ou du henné pour être compactée en barrette: Teneur en THC : 2- 20%

Le THC

- Biodisponibilité : 30%
- 95-99% du THC : liaison aux protéines (lipoprotéines)
- Pic plasmatique obtenu après 10 min
- Décroissance plasmatique rapide (70% par les tissus et 30% métabolisé)
- Excrétion (pendant plusieurs jours voire semaines)
 - 20-35% dans les urines
 - 65-80% dans les selles

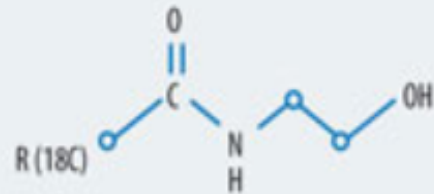
Récepteurs cannabinoïdes

- Récepteurs couplés aux protéines G
- Activés par :
 - Cannabinoïdes endogènes
 - Plantes cannabinoïdes
 - Cannabinoïdes synthétiques
- 2 récepteurs connus:
 - CB1 essentiellement au niveau du SNC (cervelet, cortex, structure limbique, amygdale,...) et certains sites périphériques (dont les cellules immunitaires, le rein, le foie)
 - CB2 exprimés surtout au niveau des cellules immunitaires et cellules hématopoïétiques mais absent au niveau du rein

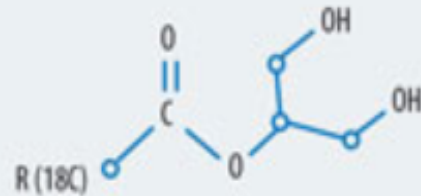


Cannabinoïde endogène

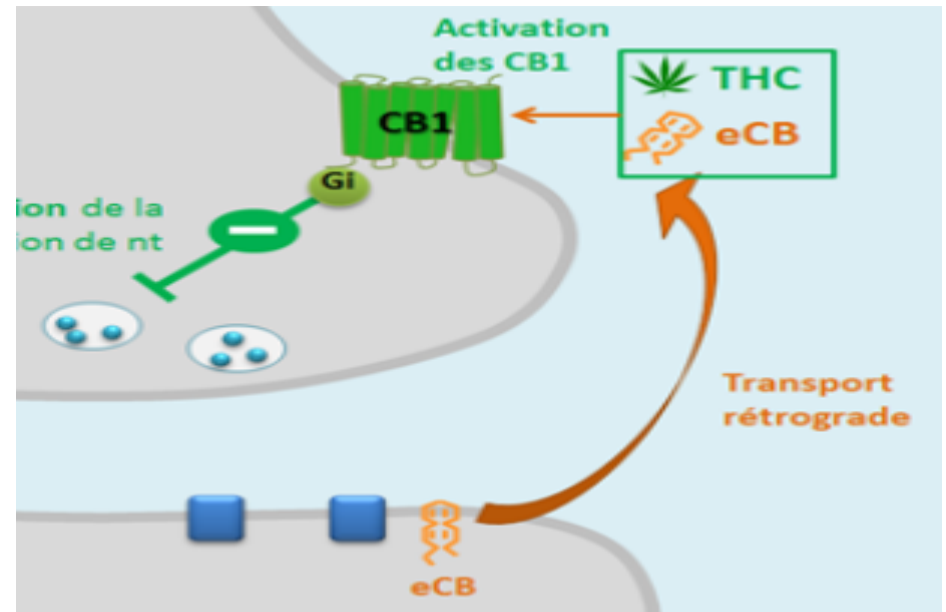
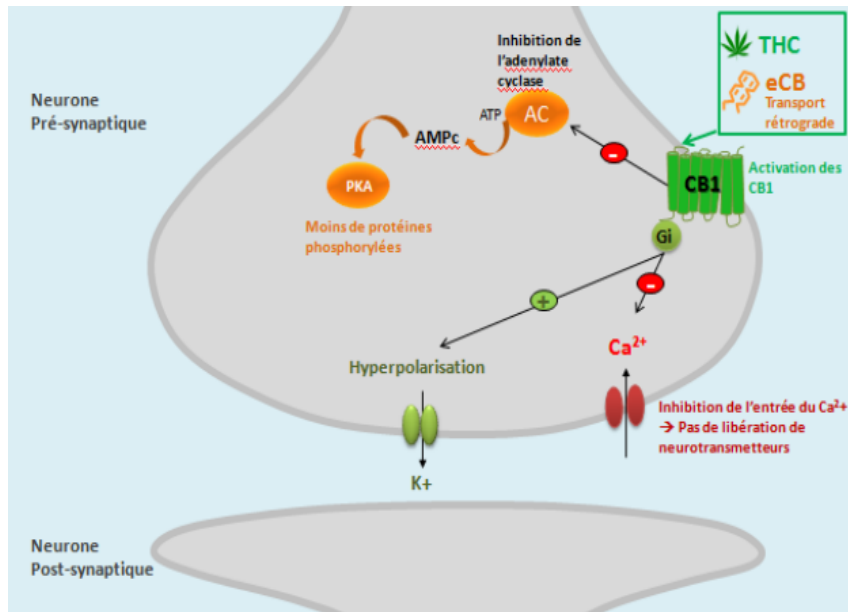
Anandamide
= N arachidonoyl éthanolamine



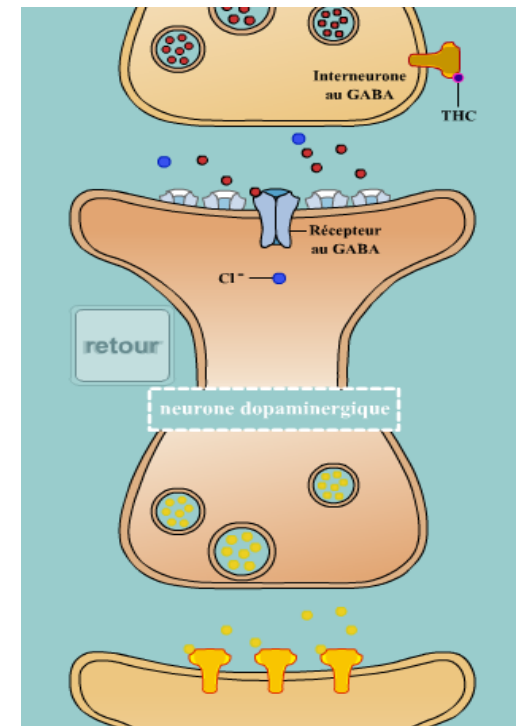
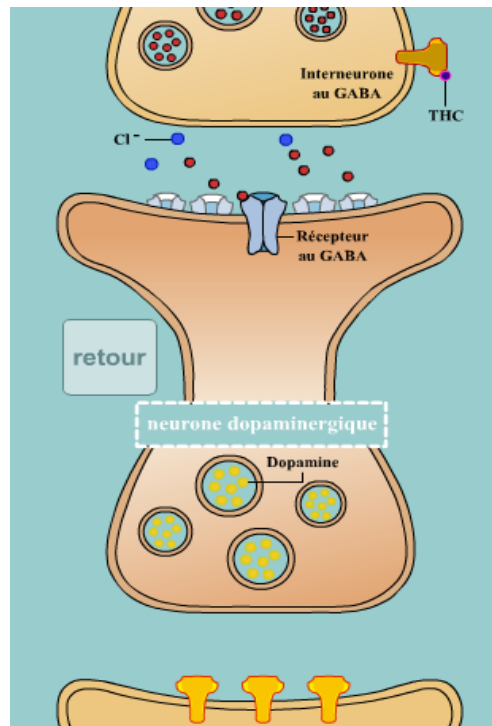
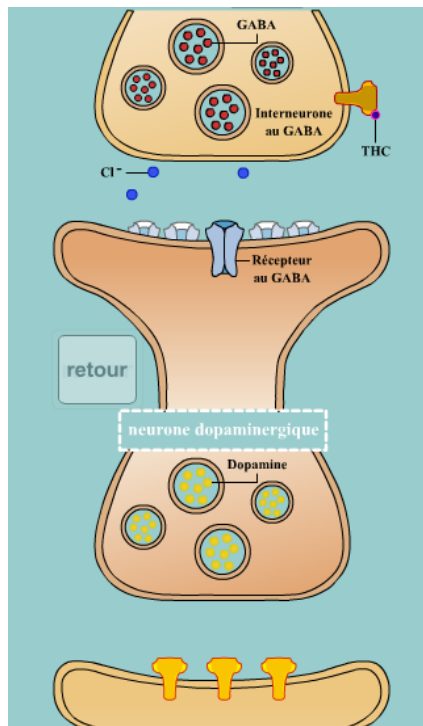
2 arachidonoyl glycérol
= 2AG



Anandamide : CB1 + et
CB2-2-AG : CB1 + et CB2 +



Mécanisme du THC



Cannabis thérapeutique

- Médications à base de cannabis souvent utilisées à des fins thérapeutiques dans de nombreuses cultures depuis des siècles
- Effets psychotropes bien connus uniquement sur le récepteur CB1, essentiellement présent au niveau du SNC
- Propriétés:
 - Antiémétique
 - Antispastique
 - Analgésique
 - Anti-inflammatoire

Mais aussi...

- Les cannabinoïdes sont efficaces dans le traitement de la perte d'appétit et de perte de poids chez les patients atteints de maladies tumorales et maladie d'Alzheimer
- Effets positifs sur:
 - Dysfonctionnement de la vessie
 - Tics dans le syndrome de Gilles de la Tourette
 - Dyskinésie induite par la lévodopa dans la maladie de Parkinson

Effets secondaires possibles des médicaments avec cannabinoïdes

- Altération de la mémoire, réduction des performances psychomotrices et cognitives
- Dysphorie, anxiété voire panique
- Augmentation du risque de schizophrénie à l'adolescence
→ Contre-indiqué en cas de psychose
- Fatigue
- Etourdissements
- Transpiration
- Accélération du développement de la cirrhose si hépatite C
- Accroissement du risque d'infarctus du myocarde chez les patients prédisposés
- ...

Et le rein dans tout cela?

Cannabinoïde synthétique (Spice)

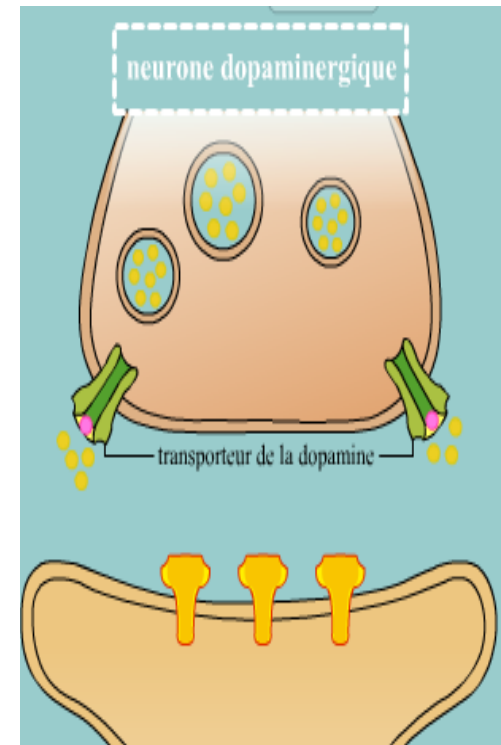
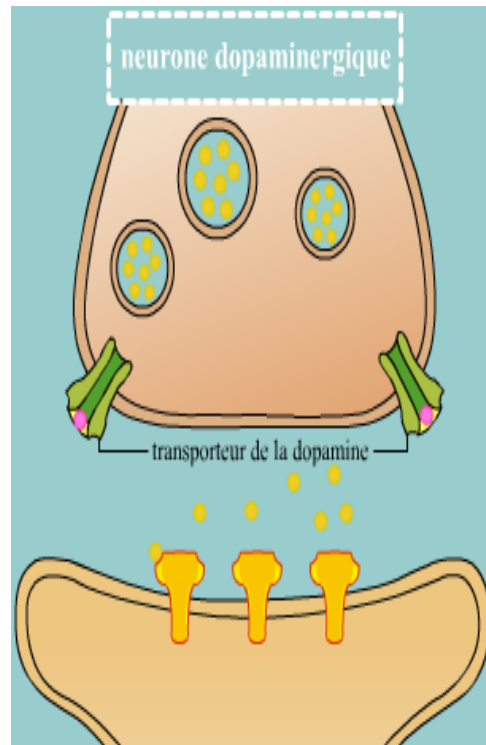
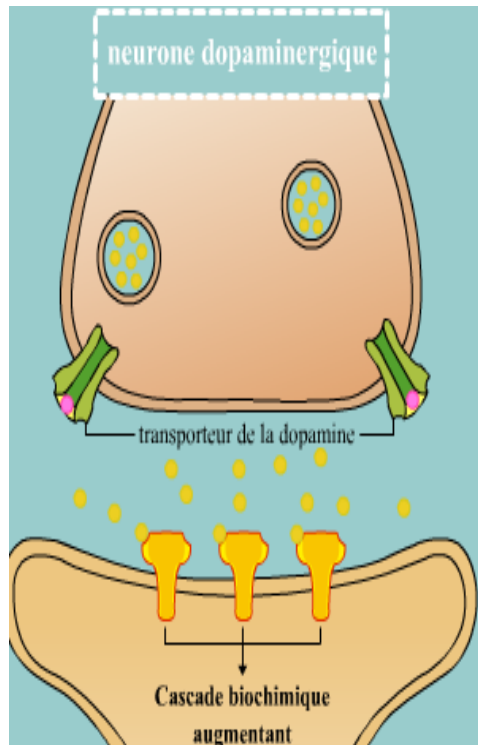
- Agissent sur les récepteurs CB1 présents au niveau des podocytes glomérulaires
 - Cas reportés d'IRA chez des patients présentant nausées, vomissements incoercibles* et douleur abdominale
- Après biopsie: Nécrose tubulaire aïgue le plus fréquemment (parfois NIA)
- Pas d'atteinte glomérulaire
- R/ Corticothérapie ou dialyse
- ➔ Y songer chez des jeunes en bonne santé qui développent une IRA inexpliquée

4. Cocaïne



La cocaïne

- Alcaloïde dérivé des feuilles de plante de coca
- En IV, en IM, fumée, il y en a pour tous les goûts...
- Existe sous 2 formes: Chlorhydrate de cocaïne et le crack
- Demie vie: 30-90 min
- Bonne absorption au niveau des muqueuses: Début d'action lent, pic sanguin tardif et longue durée d'action (Per os et voie nasale > voie IV)
- 80-90% est métabolisé et le reste excrété dans les urines de façon inchangée
- Elimination rénale : métabolites détectés dans les urines dans les 36-48h



Physiopathologie au niveau rénal

- Vasoconstricteur par majoration de la production de l'endothéline 1 par l'endothélium : \searrow du flux sanguin rénal et \searrow de la filtration glomérulaire
- Activation plaquettaire: Divers mécanismes
 - Surexpression facteur IV plaquettaire et thromboglobuline
 - Stimulation de microagrégats plaquettaire
 - ...
- Diminution de la concentration des PGD E2 (vasodilatateur de l'AA) et de prostacycline
- Stress oxydatif: Formation de radicaux libres

Mécanismes physiopathologiques de la cocaïne sur le rein

=multifactoriels :

- Aïgu

- Stress oxydatif
- Induction de modification de l'hémodynamique rénale

- Chronique

- Changement dans la synthèse de la matrice glomérulaire
- Athérogenèse au niveau vasculaire rénal

La cocaïne et l'IRA

1. Rhabdomyolyse par toxicité directe de la cocaïne

→ Myoglobine relâchée induit une IRA

2. Vasculite: cas reporté en cas lors d'association de cocaïne et de lévamisole...

→ Cette association est responsable d'autres complications telles que agranulocytose, arthralgie, nécrose cutanée...

La cocaïne et l'IRA (2)

3. Infarctus rénal
4. Microangiopathie thrombotique et hypertension maligne
5. Néphrite interstitielle aigue

RESUME

IRA induite par la cocaïne

- Infarctus : favorisé par les évènements thrombotiques
- HTA maligne
- Rhabdomyolyse : Toxicité myoglobine
- Vasculite: Association avec lévamisole
- Néphrite interstitielle aigue

Pas que chez l'adulte...

Selon une étude rétrospective... in utéro:

- ↗ incidence d'hypospadias
- ↗ incidence d'anomalies du tractus urinaire:
 - Rein en fer à cheval
 - Dilatation des voies urinaires
 - Duplication rénale
 - ...

Chez la souris, injection intrapéritonéale de cocaïne :

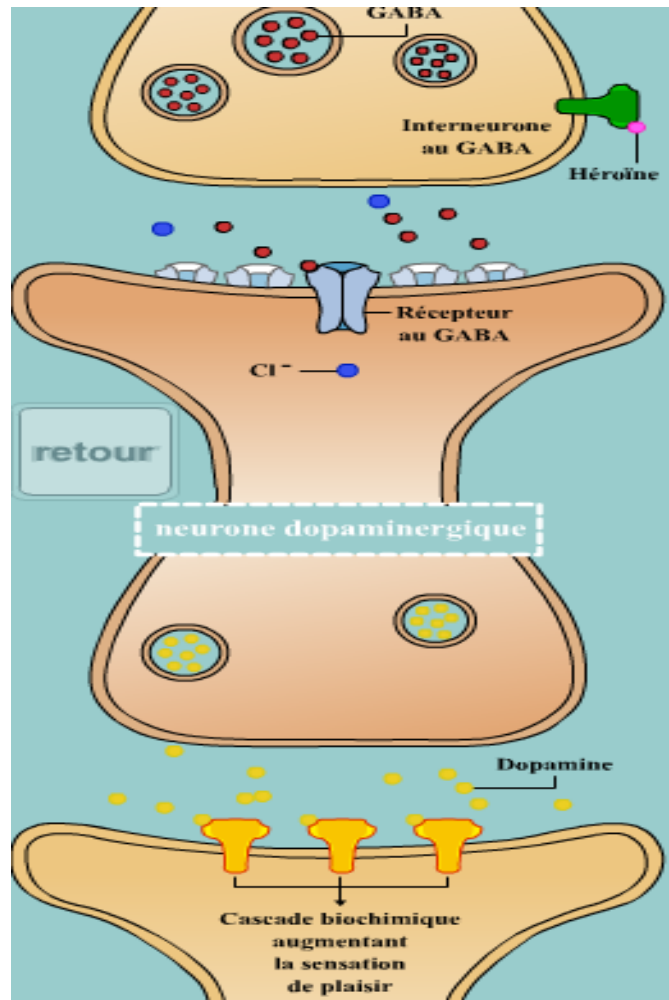
- ✓ Dilatation des uretères
- ✓ Hydronéphrose
- ✓ Distension vésicale
- ✓ Cryptorchidie

5. L'héroïne



L'héroïne

- Famille des opiacés
- Dérivé semi-synthétique de l'opium
- Mode d'administration diversifié: Inhalée, fumée, injection sous cutanée ou IV
- Peut être combinée avec de la cocaïne
- Demi-vie brève : 3-10 min
- Liposolubilité importante
- Taux de liaison aux protéines: 40%
- Métabolisation en morphine (métabolite actif) et élimination rénale
 - Morphine : cytotoxicité directe sur le parenchyme rénale (cellule mésangiale et hyperplasie des cellules épithéliales glomérulaires)*
- Complications rénales multiples



Complications rénales

- Directes:
 - Glomérulo-sclérose segmentaire et focale
 - Pathogénie: antigène formant des complexes immuns qui se déposeraient au niveau glomérulaire: Syndrome néphrotique avec évolution IRCT
- Indirectes:
 - Injection IV (absence de métabolisation par by-pass du premier passage: excrétion urinaire d'héroïne):
 - Infection virale, bactérienne et fongique :
 - ✓ Endocardite bactérienne et fongique : GN par dépôts de CI
 - ✓ Hépatite virale B: Risque GEM
 - ✓ Hépatite virale C: GN mésangio capillaire avec cryoglobulinémie
 - ✓ VIH:HSF (surtout chez les personnes d'origine africaine): Syndrome néphrotique évoluant rapidement vers IRCT; Cas de régression sous traitement antirétrovirale
 - Injection sous cutanée: Amylose AA
 - Overdose: Rhabdomyolyse (par effet toxique de l'héroïne ou par réaction allergique): NTA

Selon des études...

- Atteinte la plus fréquente en cas d'abus de consommation d'héroïne:
 - HSF chez les personnes d'origine africaine
 - GMP chez les personnes caucasiennes

MAIS... biopsies réalisées sur des patients atteints concomitamment d'hépatite C ou VIH: Incrimination du rôle de la composante infectieuse plutôt que de l'impact de la drogue?

glomérulonéphrite segmentaire et focale

- Le plus souvent causée par une atteinte de la barrière de filtration par un facteur circulant
- 10 % des syndromes néphrotiques de l'adulte. Fonction rénale souvent conservée.
- Symptômes:
 - ✓ **SN brusque avec constitution rapide d'œdème**
- Biologie urinaire
 - ✓ **Protéinurie importante (>20g/24h)**
 - ✓ **Microhématurie possible mais inconstante**
- Autres caractéristiques:
 - Cortico-résistance
 - Evolution vers l'IRC (survie rénale: 60% à 10 ans)
- **Traitement peu efficace (Corticothérapie de 1^{ère} ligne , immunothérapie en seconde ligne)**

Glomérulonéphrite membrano-proliférative

- Maladie proliférative (position endomembraneuse)
- Physiopathologie :
 - ✓ Dépôts Ig et C3 en position endomembraneuse
- Causes: Inconnue dans la majorité des cas, associé à une infection
- Présentation clinique et biologique:
 - ✓ **HTA fréquente,**
 - ✓ **Protéinurie parfois sévère,**
 - ✓ **hématurie constante** (parfois macroscopique),
 - ✓ diminution du C3 dans 75% des cas
- Associée à : Infection chronique (hépatite C, Endocardite lente,...), LED,...
- Evolution:
 - ✓ 10% rémission,
 - ✓ 40% fluctuante,
 - ✓ 50 % progressive vers l'insuffisance rénale
- **Pas de traitement spécifique**

Les cristaux d'héroïne

- Dépôts de cristaux d'héroïne décrits: dépendent de l'intégrité des cellules épithéliales tubulaires rénales et du taux d'acidité dans les urines
 - Dépôts de cristaux dans la lumière tubulaire à condition de l'existence d'une lésion épithéliale tubulaire rénale initiale
 - Cytotoxicité directe sur l'épithélium tubulaire rénal
- ... Selon certains cas reportés : absence d'atteinte glomérulaire...



→ Importance du microscope dans le diagnostic

Facteurs favorisant la formation de cristaux

- Concentration du produit majoré dans les urines
- Déplétion volémique
- Diminution du DFG
- pH urinaire approprié (solubilité de l'héroïne \searrow quand pH = 7,95 → formation de précipitats)
 - Héroïne couplée à un agent alcalinisant (p.ex: bicarbonate de sodium) favoriserait ces cristaux

Management IRA sur cristaux d'héroïne

= Mesure supportive qui retarde voire inhibe le processus de cristallisation

- Hydratation IV en cas d'absence de surcharge volumique → \nearrow DFG et \nearrow élimination de cristaux
- Acidification urinaire : pas recommandé
- Diurétique afin d'augmenter le flux tubulaire : débattu
- Dialyse : incertain

6. Les amphétamines



Amphétamines

- Puissant stimulant du système nerveux central : < libération dopaminergique cérébrale
- Originellement prescrit comme coupe-faim dans l'obésité

MAIS... l'usage répété induit une dépendance et des désordres émotionnels

Quelques effets des amphets...

- Sur le psyché:
 - Puissance et maîtrise de soi
 - Impression de force physique accrue
 - Se sent couronné de succès
 - Accentuation des sens et du désir sexuel...



L'ecstasy

- Drogue synthétique, dérivé amphétaminique
- Prise orale fréquente
- Absorption rapide : Pic sanguin max après 2 heures
- Demi-vie : 8h
- Métabolisation par le foie et excrétion rénale

Dérivés amphétaminiques (Ecstasy)

- Mécanisme d'insuffisance rénale induit par l'ecstasy:
 - CIVD résultant de divers degrés d'obstruction microvasculaire dû à des dépôts de fibrine-plaquettes
 - Rhabdomyolyse et myoglobinurie:
 - ✓ Avec coma prolongé: immobilité (compression musculaire) et faible perfusion musculaire
 - ✓ Sans coma prolongé
 - Effet direct de l'ecstasy sans atteinte musculaire
 - ✓ Néphrite interstitielle aïgue

Troubles vasculaires induits par ingestion d'ecstasy (MDMA)

- HTA
- Vasconstriction cutanée
- Vasoconstriction des artères coronaires
- Vasculopathie nécrosante
- Thrombus cérébraux (céphalées et photophobie) < CIVD
- Thrombus rénaux < CIVD mais aussi déshydratation
 - ➔ Biopsie: atteinte des petites veines intra-rénales et préservation de l'intégrité des veines de plus grand calibre

Biologie attendue après prise d'ecstasy

- Hyperthermie
- Hyperkaliémie
- Hyponatrémie
- Hypocalcémie
- ↗ créatinine et urée
- ↗ CPK
- CIVD

Hyponatrémie et Ecstasy

- Cas reportés d'hyponatrémie dont les hypothèses sont:
 - SIADH induit par l'ecstasy
 - Prise excessive d'eau

Traitement:

- Symptomatique: par solution saline (NaCl 3%)
- Asymptomatique: restriction hydrique (500-1000 ml/j) si normovolémie

En résumé

Take home message

- Abus de drogues: problème social majeur
- Drogues ont un tropisme cérébral mais aussi rénal
- Mécanismes d'atteinte rénale multiples
- Une même drogue peut affecter la fonction rénale par divers modes d'action
- Différentes structures rénales impliquées (glomérules, interstitium, vasculaire,...)
- Prise en charge en fonction de la drogue consommée, du mécanisme intriqué et de l'état clinique
- Eviter l'abus de drogues : meilleure façon de prévenir les complications rénales
- Cependant, certaines drogues: vertus thérapeutiques (cfr cannabinoïdes)

Ce qu'il serait bon de proposer

- Réunion interdisciplinaire afin de s'assurer du suivi d'un patient toxicomane compliant ou non...
- Dépistage de maladies rénales chez un toxicomane suivi chez un médecin généraliste
- Avis psychiatrique après une prise en charge difficile d'un patient toxicomane réfractaire aux soins médicaux
- ...

En conclusion

Les drogues ont un tropisme pour les reins par des mécanismes différents qui peuvent aboutir à une dysfonction rénale

DONC,

Gardons à l'esprit que le meilleur moyen de prévenir une atteinte rénale reste l'abstention de toutes drogues...

MERCI DE VOTRE ATTENTION

