

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année 2004 - Thèse n°

**TOXICITE RENALE DES AINS, DE L'ETHYLENE
GLYCOL ET DES VEGETAUX CHEZ LES
CARNIVORES DOMESTIQUES**

Etude bibliographique et épidémiologique d'après les données du
CNITV de Lyon entre 1991 et 2002

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

GRUCKER Sébastien

Né le 22 juillet 1978
à Strasbourg (67)



ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année 2004 - Thèse n°

**TOXICITE RENALE DES AINS, DE L'ETHYLENE
GLYCOL ET DES VEGETAUX CHEZ LES
CARNIVORES DOMESTIQUES**

Etude bibliographique et épidémiologique d'après les données du
CNITV de Lyon entre 1991 et 2002

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

GRUCKER Sébastien

Né le 22 juillet 1978
à Strasbourg (67)



DEPARTEMENTS ET CORPS ENSEIGNANT DE L'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Directeur : Professeur J.-F. CHARY

Le 01 Septembre 2003

DEPARTEMENT	PREX	PRI	PR2	MC	Contractuel, Associé & IPAC	AERC	Chargés de consult et d'enseignement
DEPART SANTÉ PUBLIQUE VÉTÉRAIRE Microbiologie, Immunologie, Pathologie Générale		Y. RICHARD	A. LACHERETZ M. ARTOIS	V. GUERIN-FAUBLEE 80 % A. KODJO D. GREZEL J. VIALARD			
Pathologie infectieuse							
Parasitologie & Maladies parasitaires		C. CHAÛVE	G. BOURDOISEAU	MP CALLAIT CARDINAL L. ZENNER S. COLARDELLE A. GONTHIER			
Qualité et Sécurité des Aliments		G. CHANTEGRELET	P. DEMONT C. VERNZOY A. LACHERETZ				
Législation & Jurisprudence				P. SABATIER M.L. DELIGNETTE 80 % K. CHALVET-MONFRAY			
Bio-Mathématiques							
DEPART DES ANIMAUX DE COMPAGNIE							
Anatomie		E. CHATELAIN	T. ROGER	S. SAWAYA	R. DA ROCHA CARARO MC		G. CHANOIT A. MUGUET J. GUILLAUMIN C. DECOSNE JUNOT (50%) K. PORTIER
Chirurgie et Anesthésiologie		J.P. GENEVOIS	D. FAU E. VIGUIER D. REMY		S. JUNOT MCC	C. CAROZZO	
Anatomie-pathologique/Dermatologie-Cancérologie		J.P. MAGNOL		T. MARCHAL	D. WATRELOT-VIRIEUX MCC P. BELLI MCA D. PIN MCA		
Médecine interne		C. FOURNEL	J.L. CADORE	L. CHABANNE	M. HUGONNARD	F. PONCE C. ESCRIOU	I. BUBLOT (60 %)
Imagerie médicale				P. BARTHEZ			
DEPART DES PRODUCTIONS ANIMALES Zootechnie, Ethologie & Economie rurale		M. FRANCK		LETERME P. D. GRANCHER L. ALVES de OLIVEIRA G. EGRON-MORAND S. BUFF P. GUERIN S. MARTINOT R. FRIKHA M.A. ARCANGIOLI D. LE GRAND	A.DERNBURG MCC	L. MOUNIER	
Nutrition et Alimentation		F. BADINAND	M. RACHAIL-BRETIN				
Biol & Patho de la Reproduction		P. BEZILLE	T. ALOGNINOUIWA		D. LAURENT (50 %) MCA		N. GRAUD P. DEBARNOT D. LAURENT
Patho Animaux de Production							
DEPART SCIENCES BIOLOGIQUES Physiologie /thérapeutique		R. BOVIN	E. BENOIT F. GRAIN P. JAUSAUD P. BERNY	J.J. THIEBAULT J.M. BONNET-GARIN 90 % T. BURONFOSSE V. LAMBERT			
Biophysique /Biochimie		F. GARNIER					
Génétique et Biologie moléculaire		G. KECK			C. FARMER IPAC R. SULLIVAN IPAC		
Pharmacie / Toxicologie Législation du Médicament							
Langues							
DEPART HIPPIQUE Pathologie équine Clinique équine Expertise nécropsique		O. LEPAGE	J.L. CADORÉ C. FLEURY	A. LEBLOND A. BENAMOU-SMITH E. CAUVIN			

A Monsieur le Professeur André MORIN,
Professeur à la Faculté de Médecine de Claude Bernard à Lyon I

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,

Hommages respectueux.

A Monsieur Thierry BURONFOSSE,
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

Qui a dirigé ce travail, pour sa disponibilité et son aide active au cours de son élaboration,

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A Madame Jeanne-Marie BONNET,
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

Qui a accepté de faire partie de notre jury de thèse,

Sincères remerciements.

A mes parents pour les remercier d'avoir toujours su être présents quand il le fallait et de m'avoir permis d'être ce que je suis.

A mon frère.

A toute ma famille et à tous mes amis.

Aux parents d'Elodie, pour leur soutien et pour m'avoir toujours si gentiment accueilli chez eux.

A Nessie et Cannelle pour leur importante contribution à l'élaboration de cette thèse !

Un grand merci à toute l'équipe du CNITV, tout particulièrement Florence et Xavier, pour leur aide , leur gentillesse et leur bonne humeur.

TABLE DES MATIERES

Première partie : physiologie rénale et physiopathologie de l'insuffisance rénale

I. Caractères généraux	5
A. CONFORMATION INTÉRIEURE	5
1. Le cortex [78,59]	5
2. La médulla [78,59]	5
B. STRUCTURE D'UN NÉPHRON	6
1. Corpuscule rénal	6
a) Glomérule (voir figure 3)	6
b) Capsule de Bowman (voir figure 3)	7
2. Tubule rénal	9
3. Tube collecteur	9
4. Vaisseaux sanguins rénaux (voir figure 2)	9
a) Système artériel	9
b) Système veineux	10
c) Débit sanguin	10
C. PHYSIOLOGIE [78,29,27]	10
1. Filtration glomérulaire	10
a) Les facteurs de la filtration	10
b) Mesure de la clairance	10
2. Réabsorption et sécrétion des solutés par le tubule rénal	11
a) Le sodium	12
b) Le potassium	12
c) Autres électrolytes et solutés (voir figure 4)	13
3. Réabsorption d'eau	13
4. Régulation de l'équilibre acido-basique (voir figure 6)	14
5. Fonction endocrine	16
a) Erythropoïétine	16
b) Calcitriol	16
c) Prostaglandines	16
d) Le système rénine-angiotensine-aldostérone	16
II. Physiopathologie et diagnostic de l'insuffisance rénale d'origine toxique	17
A. NÉPHRITE TUBULO-INTERSTITIELLE AIGÜE (NTIA)	17
1. Généralités	17
a) Définition	17
b) Mécanisme anatomo-pathologique [81]	18
c) Etiologie [17]	18
2. Etude clinique	18
a) NTIA oligo-anuriques	18
b) NTIA à diurèse conservée	19
3. Pathogénie de la phase oligoanurique dans la NTIA	19
a) une perturbation de l'hémodynamique rénale	19
b) Une baisse du coefficient de perméabilité	20
c) Une obstruction tubulaire	20

d) <u>Une rétrodiffusion de l'urine tubulaire</u>	20
4. <u>Pathogénie des autres IRA</u>	20
a) <u>IRA pré-rénale</u>	20
b) <u>IRA post-rénale</u>	20
B. <u>DIAGNOSTIC</u>	21
1. <u>Diagnostic d'IRA</u>	21
2. <u>Diagnostic différentiel des trois formes d'IRA</u>	22
a) <u>IRA pré-rénale</u>	22
b) <u>IRA post-rénale</u>	23
c) <u>IRA rénale</u>	23
3. <u>Diagnostic des NTIA</u>	24
III. <u>Traitement de l'IRA rénale</u>	25
A. <u>CORRECTION DES DÉSÉQUILIBRES HYDROÉLECTROLYTIQUES ET ACIDO-BASIQUES</u>	25
1. <u>Les désordres électrolytiques</u>	25
a) <u>Hyperkaliémie</u>	25
b) <u>Hypercalcémie</u>	27
2. <u>Acidose métabolique</u>	28
B. <u>EPURATION DES DÉCHETS AZOTÉS</u>	28
1. <u>Fluidothérapie</u>	28
2. <u>Diurèse forcée</u>	28
3. <u>dialyse péritonéale</u>	30
C. <u>MAINTIEN DE L'ÉQUILIBRE NUTRITIONNEL</u>	31
D. <u>TRAITEMENT DES COMPLICATIONS</u>	31

Deuxième partie: Toxicité rénale des AINS

I. <u>Présentation des AINS</u>	35
A. <u>CLASSIFICATION</u>	35
B. <u>ELIMINATION</u>	36
1. <u>Elimination rénale</u>	36
2. <u>Elimination biliaire</u>	37
II. <u>Activité et mode d'action des AINS [15,76,99]</u>	38
A. <u>RAPPEL DES MÉCANISMES DE L'INFLAMMATION</u>	38
1. <u>Libération d'acide arachidonique</u>	38
2. <u>La voie de la cyclo-oxygénase (COX)</u>	38
3. <u>La voie de la lipooxygénase</u>	39
B. <u>MODE D'ACTION AU NIVEAU RÉNAL</u>	40
1. <u>Rôle des prostaglandines dans la physiologie rénale</u>	40
a) <u>Localisation des synthèses</u>	40
b) <u>Stimuli de synthèse des prostaglandines</u>	40
c) <u>Mécanismes d'action des prostaglandines sur le rein</u>	41
2. <u>Les AINS et le rein</u>	42
a) <u>L'insuffisance rénale aiguë hémodynamique</u>	42
b) <u>La nécrose papillaire</u>	43
c) <u>La rétention hydrosodée</u>	43
d) <u>La néphrite interstitielle</u>	43
e) <u>La nécrose tubulaire aiguë</u>	43
3. <u>Les 2 isoformes de la COX au niveau rénal</u>	44
a) <u>Généralités</u>	44
b) <u>Sélectivité anti COX-1 / anti-COX-2</u>	44

c) <u>Vers une nouvelle classification d'AINS [25]</u>	44
III. <u>Epidémiologie descriptive de la toxicité rénale des AINS à usage humain, chez les carnivores domestiques, à partir des données du CNITV : 1991-2002</u>	45
A. <u>PRÉSENTATION DU CNITV</u>	45
B. <u>CRITÈRES D'INCLUSION POUR L'ÉTUDE</u>	46
C. <u>LA TOXICITÉ RÉNALE DES AINS CHEZ LE CHIEN</u>	47
1. <u>Répartition par toxique</u>	47
2. <u>Répartition par toxique lors d'atteinte rénale</u>	48
3. <u>Evaluation de la toxicité rénale des différents AINS</u>	49
4. <u>Etude de la toxicité rénale</u>	50
a) <u>Toxicité rénale de l'ibuprofène chez le chien</u>	50
b) <u>Intoxication par le diclofénac chez le chien</u>	52
c) <u>Intoxication par le flurbiprofène chez le chien</u>	54
d) <u>Intoxication par le piroxicam chez le chien</u>	55
e) <u>Intoxication par l'acide acétylsalicylique chez le chien</u>	55
D. <u>TOXICITÉ RÉNALE DES AINS CHEZ LE CHAT</u>	56
1. <u>Répartition par toxique</u>	57
2. <u>Répartition par toxique lors d'atteinte rénale</u>	58
3. <u>Evaluation de la toxicité rénale des différents AINS</u>	59
4. <u>Etude de la toxicité rénale</u>	59
a) <u>Acide acétylsalicylique</u>	59
b) <u>Ibuprofène</u>	60
c) <u>Autres AINS</u>	61

Troisième partie: toxicité rénale de l'éthylène glycol

I. <u>Présentation</u>	65
A. <u>USAGES</u>	65
B. <u>EPIDÉMOLOGIE DESCRIPTIVE</u>	65
II. <u>Toxicité rénale de l'éthylène glycol</u>	66
A. <u>PHARMACOCINÉTIQUE</u>	66
1. <u>La résorption</u>	66
2. <u>La distribution</u>	66
3. <u>Les biotransformations</u>	66
4. <u>L'élimination</u>	67
B. <u>PATHOGENIE RÉNALE</u>	68
C. <u>ANALYSE DU CULOT URINAIRE</u>	69
1. <u>Cylindrurie</u>	69
2. <u>Cristaux</u>	70
a) <u>Cristaux d'oxalates de calcium</u>	70
b) <u>Cristaux d'acide hippurique</u>	72
III. <u>Epidémiologie descriptive de la toxicité rénale de l'éthylène glycol chez les carnivores domestiques, à partir des données du CNITV : 1991-2002</u>	73
A. <u>ETUDE CHEZ LE CHIEN</u>	73
1. <u>Incidence de l'atteinte rénale</u>	73
2. <u>Moyenne d'âge des chiens avec atteinte rénale</u>	74
3. <u>Délai d'apparition des symptômes</u>	74
4. <u>Evaluation de l'atteinte rénale</u>	75
B. <u>ETUDE CHEZ LE CHAT</u>	76
1. <u>Incidence de l'atteinte rénale</u>	76

2.	<u>Répartition en fonction de l'âge</u>	77
3.	<u>Délais d'apparition</u>	77
4.	<u>Evaluation de l'atteinte rénale</u>	78
IV.	<u>Traitement</u>	79
A.	<u>TRAITEMENT ÉLIMINATOIRE ET SYMPTOMATIQUE</u>	79
1.	<u>Traitement éliminatoire</u>	79
2.	<u>Traitement symptomatique</u>	79
B.	<u>TRAITEMENTS ANTIDOTIQUES</u>	81

Quatrième partie: toxicité rénale de certaines plantes

I.	<u>Généralités</u>	87
A.	<u>PRINCIPALES PLANTES EN CAUSE [79]</u>	87
B.	<u>DESCRIPTION BOTANIQUE</u>	87
1.	<u>Aracées</u>	87
a)	<u>Dieffenbachia [31], [41], [49], [102]</u>	88
b)	<u>Philodendron [23], [105]</u>	89
c)	<u>Anthurium [23], [105]</u>	89
2.	<u>Ficacées [23] [41] [82] [57] [108]</u>	90
3.	<u>Euphorbiacées [1] [4]</u>	92
II.	<u>Mécanisme d'action de la toxicité rénale des plantes</u>	93
A.	<u>LES ARACÉES</u>	93
B.	<u>LES FICACÉES</u>	94
C.	<u>RICIN</u>	94
III.	<u>Epidémiologie descriptive de la toxicité rénale des plantes chez les carnivores domestiques à partir des données du CNITV : 1991-2002</u>	95
A.	<u>LES ARACÉES</u>	95
1.	<u>Incidence de l'atteinte rénale</u>	95
a)	<u>Dieffenbachia</u>	95
b)	<u>Philodendron</u>	95
c)	<u>Anthurium</u>	96
2.	<u>Evaluation de la toxicité rénale du dieffenbachia chez le chat</u>	96
3.	<u>Traitement</u>	97
B.	<u>LE RICIN</u>	98
1.	<u>Incidence de l'atteinte rénale</u>	98
2.	<u>Evaluation de la toxicité rénale du ricin chez le chien (tableau 20)</u>	98
3.	<u>Traitement</u>	99
	<u>CONCLUSION</u>	101
	<u>Liste des figures</u>	103
	<u>Liste des tableaux</u>	105
	<u>Liste des photos</u>	107
	<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	109

INTRODUCTION

Le rein joue un rôle majeur dans l'homéostasie, en permettant à l'individu d'adapter ses échanges avec l'environnement en fonction de ses besoins. Parmi toutes les fonctions qu'assure le rein, la principale consiste à contrôler la composition du liquide extracellulaire, dans des limites compatibles avec un fonctionnement cellulaire normal. Le rein est également un acteur essentiel de l'équilibre acido-basique et surtout un émonctoire des déchets métaboliques. Il élimine entre autre l'urée et tous les composés organiques détoxifiés et rendus hydrosolubles par le foie. Il constitue avec le foie **un organe filtre** et par la même est plus exposé aux intoxications.

Il nous a semblé intéressant d'analyser les renseignements fournis par le Centre National d'Information Toxicologique Vétérinaire (CNITV) de Lyon afin d'avoir des indications précises sur le potentiel néphrotoxique des différents toxiques chez nos carnivores domestiques. Il en ressort, qu'entre 1991 et 2002, il y a eu 370 cas d'intoxications avec atteinte rénale chez le chien, réparties comme suit : 17% résultait d'une pathologie non toxique, 17% d'une intoxication par l'éthylène glycol, 13% d'une intoxication par les anti-inflammatoires non stéroïdiens et 5,4 % par les végétaux, le reste répartie entre une multitude de toxiques différents (3,5% pour la vitamine D, envenimations, détergents, fioul, mazout, white spirit...). Chez le chat, on retrouve, entre 1991 et 2002, 111 cas d'intoxications avec atteinte rénale dont 20% provenait d'une intoxication par les végétaux, 14% était d'origine non toxique, 10 % provenait d'une intoxication par les anti-inflammatoires non stéroïdiens, 10 % d'une intoxication à l'éthylène glycol, et le reste par une multitudes de toxiques différents (fioul, mazout, gazoil, white spirit, plomb, détergents...). Les substances les plus néphrotoxiques, d'après les analyses du CNITV, sont donc les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'éthylène glycol et les végétaux (surtout chez le chat).

Après un rappel sur la physiologie rénale et la physiopathologie de l'insuffisance rénale, nous considérerons les données d'épidémiologie descriptive fournies par le CNITV. Nous verrons ainsi la toxicité rénale des anti-inflammatoires non stéroïdiens, de l'éthylène glycol et des végétaux.

Première partie :

Physiologie rénale et physiopathologie de l'insuffisance
rénale

I. Caractères généraux

A. Conformation intérieure

Une coupe transversale du rein révèle un parenchyme divisé en 2 parties, le cortex qui est la zone externe et la médulla qui est la partie interne.

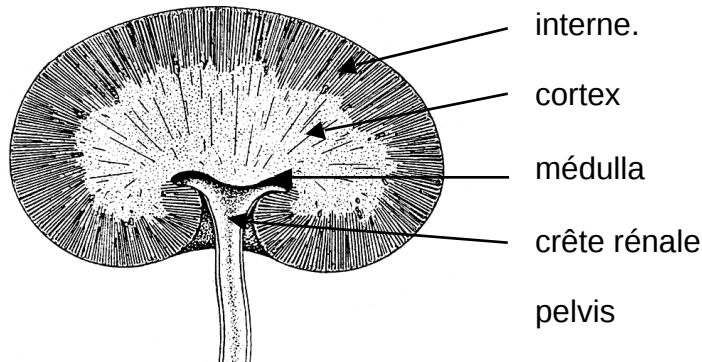


Fig 1 : rein de carnivores [59]

1. Le cortex [78,59]

D'aspect rouge sombre, le cortex peut être subdivisé en 2 parties : une partie externe à l'aspect granuleux et piqueté, appelée partie contournée. Elle contient les corpuscules rénaux et les tubes contournés. Une partie interne à l'aspect strié et rayonnant, appelée partie radiée, qui contient les tubes droits.

2. La médulla [78,59]

D'aspect plus claire et striée [59], la médulla peut également être divisée en 2 parties : la zone externe située près du cortex qui contient les anses de Henlé et la zone interne qui contient la papille et la crête rénales (voir figure 2).

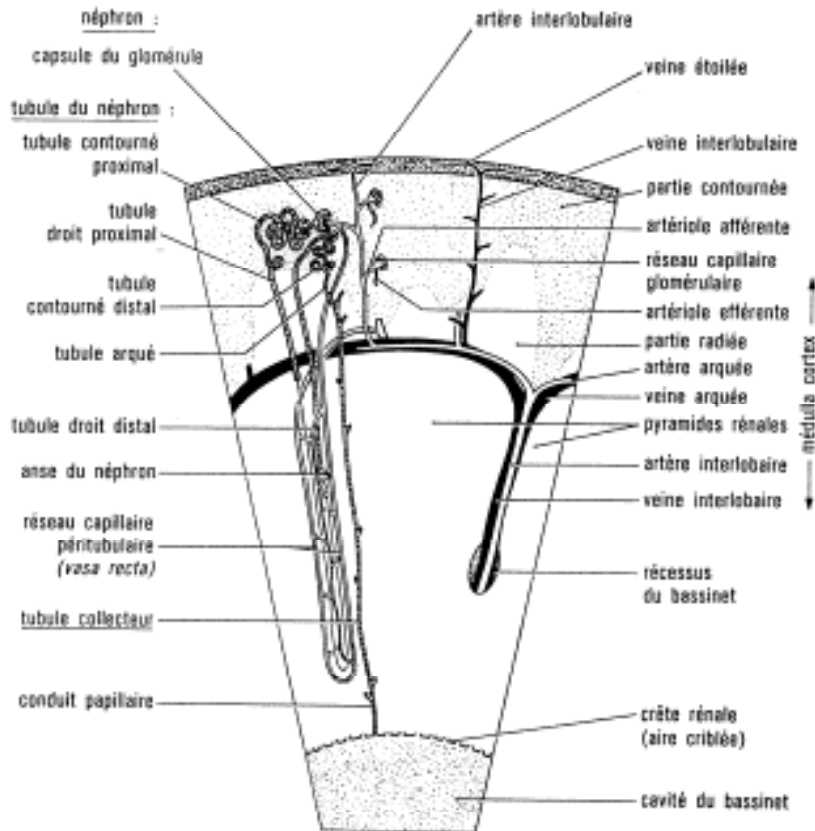


Figure 2 : structure schématique du rein (coupe longitudinale) [78]

B. Structure d'un néphron

Le néphron est l'unité fonctionnelle élémentaire du rein. On en trouve beaucoup, environ 400000 sur un rein de chien et 200000 pour un chat [59].

Le néphron débute par le corpuscule de Malpighi, se continue par le tube contourné proximal constitué d'une portion contournée, suivie d'une portion droite ; ensuite il y a les branches descendante et ascendante de l'anse de Henlé, et enfin le tube contourné distal qui se jette dans le tube collecteur.

1. Corpuscule rénal

Il est constitué du glomérule et de sa capsule (capsule de Bowman)

a) Glomérule (voir figure 3)

Le glomérule est un ensemble de vaisseaux très circonvolutionnés englobés par la capsule de Bowman. Le sang arrive au glomérule par une artériole afférente et repart par une artériole efférente. Il s'agit d'un réseau capillaire admirable (artère-artère).

Un appareil cellulaire intervient là dans la régulation de la pression artérielle, il s'agit de l'**appareil juxtaglomérulaire** constitué par :

- **les cellules à rénine ou endocrinocytes myoïdes**, logées dans la paroi des artérioles afférentes où il existe des terminaisons nerveuses du système ortho-sympathique.
- **Les cellules mésangiales** situées dans les interstices des glomérules et dont le rôle est incertain. Certaines d'entre elles sécrèteraient l'érythropoïétine en réponse à une baisse de l'oxygène artériolaire [72].
- **Les cellules de la macula densa**, au contact du segment initial du tube contourné distal du même néphron. Elles ont pour rôle d'informer les cellules à rénine des variations de la teneur en sodium dans l'urine tubulaire. Elles stimulent les cellules à rénine lors d'une augmentation de la quantité de sodium filtré [71].

b) Capsule de Bowman (voir figure 3)

Elle est constituée d'une paroi externe formée par un épithélium simple et plat, et d'une paroi interne formée par les podocytes dont les trabécules et les cytopodes enveloppent les capillaires glomérulaires [104]

La barrière hémato-urinaire est constituée de l'endothélium capillaire fenestré, de la membrane basale (chargée négativement) et des prolongements des podocytes. Seules des molécules de poids inférieur à 68 000 D peuvent passer cette barrière, le facteur limitant étant la membrane basale. Les macromolécules protéiques sont repoussées de par leur taille et leurs charges négatives.

2. Tubule rénal

Il est constitué d'un épithélium simple et fait plusieurs centimètres de long. Il débute par **le tube contourné proximal** où sont réabsorbés les trois quarts de l'eau et des électrolytes ultrafiltrés dans la capsule. On trouve ensuite **l'anse de Henlé**, au niveau de laquelle se forme le gradient cortico-papillaire. Enfin, le tubule rénal se termine par **le tube contourné distal**, siège d'une réabsorption active de sodium vers l'interstitium.

3. Tube collecteur

L'épithélium est simple et cubique, imperméable à l'eau, sauf sous l'action de l'hormone hypophysaire anti-diurétique (ou ADH ou vasopressine) qui permet le retour de l'eau tubulaire vers le milieu intérieur, grâce au gradient cortico-papillaire [9].

4. Vaisseaux sanguins rénaux (voir figure 2)

a) Système artériel

Le sang est amené aux reins par deux grosses **artères rénales**, qui donnent naissance aux **artères interlobaires** qui s'irradient dans la médulla, entre les pyramides rénales [63]. Parvenues à la limite médullo-corticale, les artères interlobaires se divisent en **artères arquées** qui donnent les **artères interlobulaires** qui elles-mêmes donnent naissance aux **artérioles glomérulaires afférentes** [59,36]. Elles permettent donc la distribution du sang aux glomérules. Des glomérules partent les **artérioles glomérulaires efférentes**, on a ainsi un système artère-capillaire-artère.

En ce qui concerne la vascularisation du reste du rein, la situation est différente selon la position du corpuscule de Malpighi. Si ce corpuscule est situé dans la zone externe du cortex, les artérioles efférentes forment un **réseau capillaire péri-tubulaire** [59]. Si ce corpuscule est situé à la limite cortex-médulla, des artérioles efférentes naissent les **vasa recta** qui irriguent les anses de Henlé et forment un système à contre-courant au rôle très important dans le maintien du gradient cortico-papillaire. Tous ces systèmes capillaires sont fenestrés [59].

Les artères du rein sont terminales (pas de suppléance en cas d'obstruction et d'infarctus rénal) [78]. Par exemple, si une artère arquée est obstruée, un grand territoire rénal, incluant cortex et médulla va être affecté [59]. Il existe 2 réseaux capillaires : le **réseau glomérulaire** (pression élevée) permet **la filtration** ; le **réseau péri-tubulaire** (basse pression) permet **la réabsorption rénale** et réalise avec les anses de Henlé et les tubes collecteurs, un système de concentration de l'urine à contre-courant [78].

L'irrigation de la zone corticale est plus importante que celle de la zone médullaire car la filtration a lieu dans le cortex.

b) Système veineux

Les veines du rein sont partiellement satellites des artères. Les veines interlobulaires reçoivent les veinules étoilées, affluents capsulaires. Les veines interlobulaires rejoignent ensuite les veines arquées puis les veines interlobaires qui constituent la racine de la veine rénale[59,78]. Chez le chat, les veines capsulaires convergent vers le hile et se jettent directement dans la veine rénale [59].

c) Débit sanguin

Le débit rénal est très important, il correspond à 20% du débit cardiaque, soit environ 300 litres en 24h pour un chien de 10 kg [29]. S'il y a un fort débit, c'est parce que le rein a besoin de beaucoup de sang pour la filtration, l'activité métabolique du rein est en revanche relativement faible.

C. Physiologie [78,29,27]

1. Filtration glomérulaire

a) Les facteurs de la filtration

La filtration au niveau des capillaires glomérulaires est un phénomène passif, mais elle nécessite des forces dont la résultante tend à faire passer les substances du sang vers l'espace urinaire. Cette résultante est appelée **pression d'ultrafiltration** (Puf), elle dépend de 3 forces :

$$\text{Puf} = \text{Ps} - \text{Po} - \text{Pu}$$

Ps = pression sanguine dans les capillaires rénaux. Cette pression tend à faire passer l'eau et les molécules dans l'espace urinaire. L'artériole efférente est de calibre inférieur à celui de l'artériole afférente pour augmenter la pression de filtration [78].

Po = pression oncotique. Elle est due à la présence de protéines dans le plasma, alors qu'elles sont absentes dans l'espace urinaire. Ces protéines sont à l'origine de la rétention d'eau dans le secteur vasculaire.

Pu = pression hydrostatique urinaire qui est constante sauf s'il y a une obstruction dans les voies urinaires (calculs dans le bassinet, l'uretère ou l'urètre), ce qui entraîne une augmentation de Pu jusqu'à ce qu'elle devienne supérieure ou égale à Ps-Po ; il y a dans ce cas un arrêt de la filtration, il s'agit d'une insuffisance rénale post-rénale.

b) Mesure de la clairance

La clairance d'une substance est définie comme le volume hypothétique de plasma qui a complètement été épuré de cette substance par unité de temps [52]. Elle permet **d'évaluer le débit de filtration glomérulaire**. Pour cela, on utilise des méthodes

indirectes. On choisit une molécule qui n'est pas métabolisée dans l'organisme, ni par le foie, ni par le rein. Il faut que cette molécule puisse franchir librement le filtre glomérulaire. **Elle ne doit être ni sécrétée, ni réabsorbée par le rein, simplement filtrée.**

La molécule qui répond le mieux à tous ces critères est **l'inuline**, mais en pratique courante, on utilise la **créatinine**. La créatinine serait cependant un peu sécrétée par les tubules chez le chien [52].

$$Cl = U \cdot V / P \text{ [52]}$$

Cl = clairance

U = concentration urinaire du traceur en UI/mL

V = débit urinaire en mL/mn

P = concentration plasmatique du traceur en UI/mL

- **Si le traceur est l'inuline, la clairance correspond au débit de filtration glomérulaire.**

- Si le traceur est filtré et sécrété (cas de la créatinine chez le chien), la clairance est supérieure au débit de filtration glomérulaire (donc supérieure à la clairance de l'inuline)

- Si le traceur est réabsorbé, la clairance est inférieure au débit de filtration glomérulaire [7].

La clairance de l'inuline est :

f chien : 3,3 - 3,8 mL/min/kg [39]

f chat : 3 - 3,5 mL/min/kg [39]

La clairance de la créatinine endogène est comprise entre 2 et 5 mL/min/kg chez le chien et le chat [39].

2. Réabsorption et sécrétion des solutés par le tubule rénal

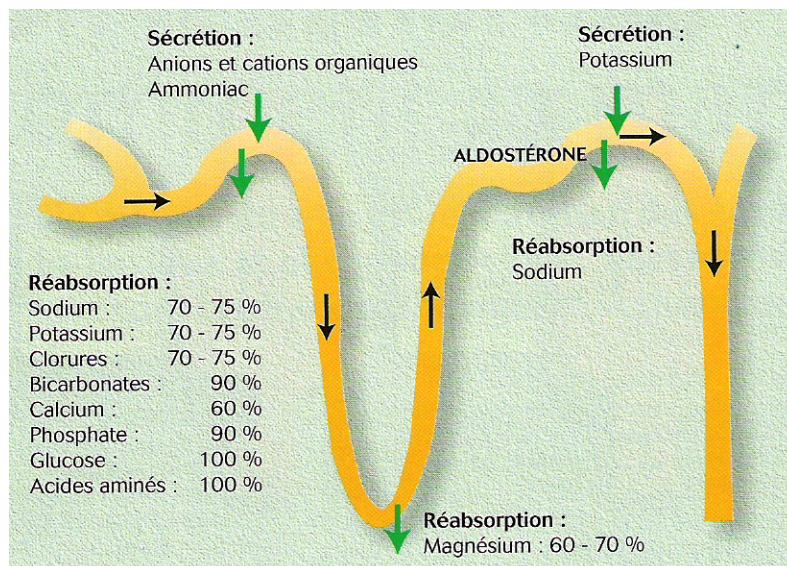


Fig 4 : réabsorption tubulaire des principaux électrolytes [29]

a) Le sodium

Le sodium diffuse passivement, par un gradient de concentration favorable, à partir de la lumière tubulaire à travers la membrane apicale de la cellule tubulaire proximale, où la concentration en sodium est maintenue basse par les pompes Na^+ , K^+ ATPase des membranes basolatérales, qui rejettent le sodium dans le secteur extracellulaire. Entre la branche descendante et la branche ascendante de l'anse de Henlé, on observe des mouvements de sodium qui sont très importants car ils permettent **la création d'un gradient osmotique cortico-papillaire**, lui-même à l'origine de la concentration des urines. La branche ascendante est perméable au sodium mais imperméable à l'eau : à ce niveau, il y a réabsorption active de sodium de la lumière du tubule vers les cellules par l'intermédiaire de pompes $\text{Na}^+/\text{Cl}^-/\text{K}^+$ (qui sont des symports) et Na^+/H^+ (antiports permettant aussi la sécrétion de H^+). Une fois dans les cellules, le sodium est évacué vers les capillaires par les pompes Na^+/K^+ ATP dépendantes, ce qui permet de maintenir une concentration en sodium basse dans les cellules épithéliales de la branche ascendante. La branche descendante est perméable à l'eau et au sodium. Il y a entrée de sodium dans la lumière tubulaire depuis le tissu interstitiel par phénomène d'osmose. Cette branche s'enrichit donc du sodium sorti de la branche ascendante et perd de l'eau.

Ainsi, l'urine devient hypertonique dans la branche descendante (2400 mosmol/L [29]). A la sortie de la branche ascendante, elle est en revanche hypotonique par rapport au plasma (150 mosmol/L [29]) à cause de la réabsorption de sodium dans cette branche sans réabsorption d'eau [8].

La réabsorption de sodium est déterminante pour la réabsorption de l'eau, des ions chlorures, du glucose et des acides aminés [29].

b) Le potassium

Le potassium est le principal électrolyte intracellulaire. Le rein joue un rôle majeur dans la régulation de la kaliémie. L'hyperkaliémie (lors d'insuffisance rénale aiguë oligo-anurique) ou l'hypokaliémie (lors d'insuffisance rénale chronique par exemple chez le chat) sont fréquemment observées. L'essentiel du potassium filtré par le glomérule est réabsorbé dans le tubule contourné proximal (environ 70%) par des mécanismes Na^+ -dépendants et indépendants. Dans l'anse de Henlé, une faible fraction est également réabsorbée (environ 20%) et certaines molécules, comme le furosémide ou le mannitol, peuvent diminuer la réabsorption et ainsi accroître la kaliurèse. **Le potassium présent dans l'urine définitive est pour l'essentiel sécrété par le tubule contourné distal et par le tube collecteur par un mécanisme $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ -dépendant, sous contrôle de l'aldostérone.** Une diminution de la quantité de sodium filtré induit ainsi une diminution de la sécrétion distale de potassium, au profit d'une réabsorption. Le tube contourné distal et le tube collecteur ont donc la capacité de réabsorber et de sécréter le potassium [10].

Les déséquilibres acido-basiques peuvent modifier également la sécrétion potassique. Une acidose métabolique peut diminuer l'excrétion urinaire du potassium (et inversement pour une alcalose métabolique) [29] [10].

Les diurétiques anti-aldostérone comme les spironolactones sont hyperkaliémants par diminution de la sécrétion de potassium au niveau du tube contourné distal.

c) Autres électrolytes et solutés (voir figure 4)

L'essentiel du glucose, des acides aminés et des autres électrolytes (Ca^{++} , Mg^{++} , P) est également réabsorbé au niveau du tube contourné proximal et de l'anse de Henlé. La réabsorption du glucose est saturable. Chez le chien, on observe une glycosurie si la glycémie dépasse 10 à 12 mmol/L (1,8 à 2,2 g/L) [29] [10].

L'urée est synthétisée par le foie à partir d'ammoniac et de bicarbonates, sa quantité est fonction de l'apport alimentaire en protéines et du catabolisme des protéines endogènes (augmentée lors d'anorexie ou de syndrome fébrile). L'urée est réabsorbée de façon passive au niveau du tube contourné proximal. La branche descendante de l'anse de Henlé et le tube contourné distal sont peu perméables. L'urée est réabsorbée dans le canal collecteur, s'accumule dans le milieu interstitiel médullaire et rediffuse dans la branche ascendante de l'anse de Henlé. Il participe à la formation du gradient cortico-papillaire [9].

3. Réabsorption d'eau

L'eau est réabsorbée à 75% par le tube contourné proximal, à 5% par l'anse de Henlé, à 15% par le tube contourné distal et à plus de 4% par le tube collecteur (soit au total 99% de l'eau filtrée est réabsorbée). La réabsorption d'eau est liée à celle des solutés (en particulier le sodium), elle est passive. Dans le tube collecteur, elle est sous dépendance de l'hormone anti-diurétique (ADH) sécrétée par la post-hypophyse après stimulation de récepteurs sensibles à une **augmentation de l'osmolarité sanguine** (dans les noyaux supra-optiques et para-ventriculaires de l'hypothalamus) ou de récepteurs sensibles à une **diminution du volume plasmatique** (récepteurs situés dans les oreillettes, les grandes veines de la circulation pulmonaire et les grosses artères comme les carotides et l'aorte). L'ADH provoque une augmentation de la réabsorption d'eau dans les tubes collecteurs et les tubes contournés distaux [29].

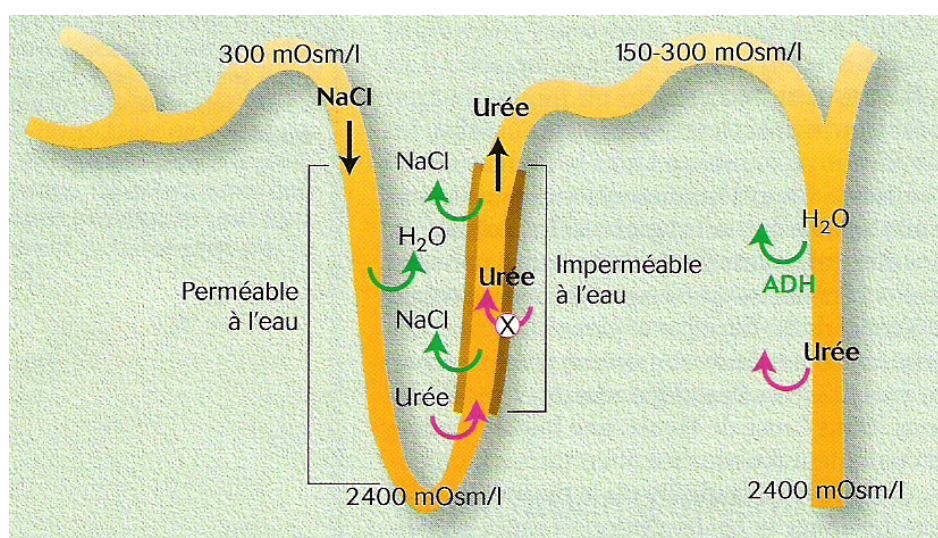


Fig 5 : Mécanismes de concentration de l'urine dans l'anse de Henlé et le canal collecteur [29]

4. Régulation de l'équilibre acido-basique (voir figure 6)

L'élimination d'ions H^+ et la réabsorption de HCO_3^- sous forme de bicarbonate de sodium au niveau des cellules tubulaires du tube contourné proximal et distal par le rein, permet la régulation du pH du milieu intérieur en éliminant des acides produits par la plupart des réactions de l'organisme. L'élimination des H^+ est possible grâce à l'existence d'une enzyme, **l'anhydrase carbonique (AC)**, présente dans les cellules tubulaires et qui favorise très fortement la réaction d'hydratation du CO_2 . La vitesse de la réaction est multipliée par 13000. [2]



Les ions H^+ diffusent ensuite dans la lumière du tubule en échange de la réabsorption d'un ion Na^+ qui provient d'un sel de sodium qui a filtré au niveau du glomérule et se retrouve dans la lumière du tubule.

Il y a 3 modalités selon la nature de ce sel, mais dans tous les cas, c'est Na^+ et HCO_3^- qui sont réabsorbés :

- modalité 1 : réabsorption des bicarbonates

H^+ est éliminé sous forme d'acide carbonique H_2CO_3

- modalité 2 : excrétion d'acidité titrable

H^+ est éliminé sous forme de NaH_2PO_4

- modalité 3 : ammoniogenèse rénale

La désamination de la glutamine ou de l'acide glutamique libère un NH_3 qui se combine avec le H^+ et est éliminé sous forme de NH_4^+ , qui se combine avec Cl^- , SO_4^{2-} .

Cette modalité est la seule qui soit réglable : la régulation se fait sur la désamination plus ou moins importante de la glutamine ou de l'acide glutamique, ce qui permet une adaptation à l'acidose métabolique chronique car c'est une régulation qui est lente à se mettre en place (24 à 48 heures).

Ces phénomènes permettent l'acidification de l'urine : elle est très importante chez les carnivores qui sont prédisposés à l'acidose.

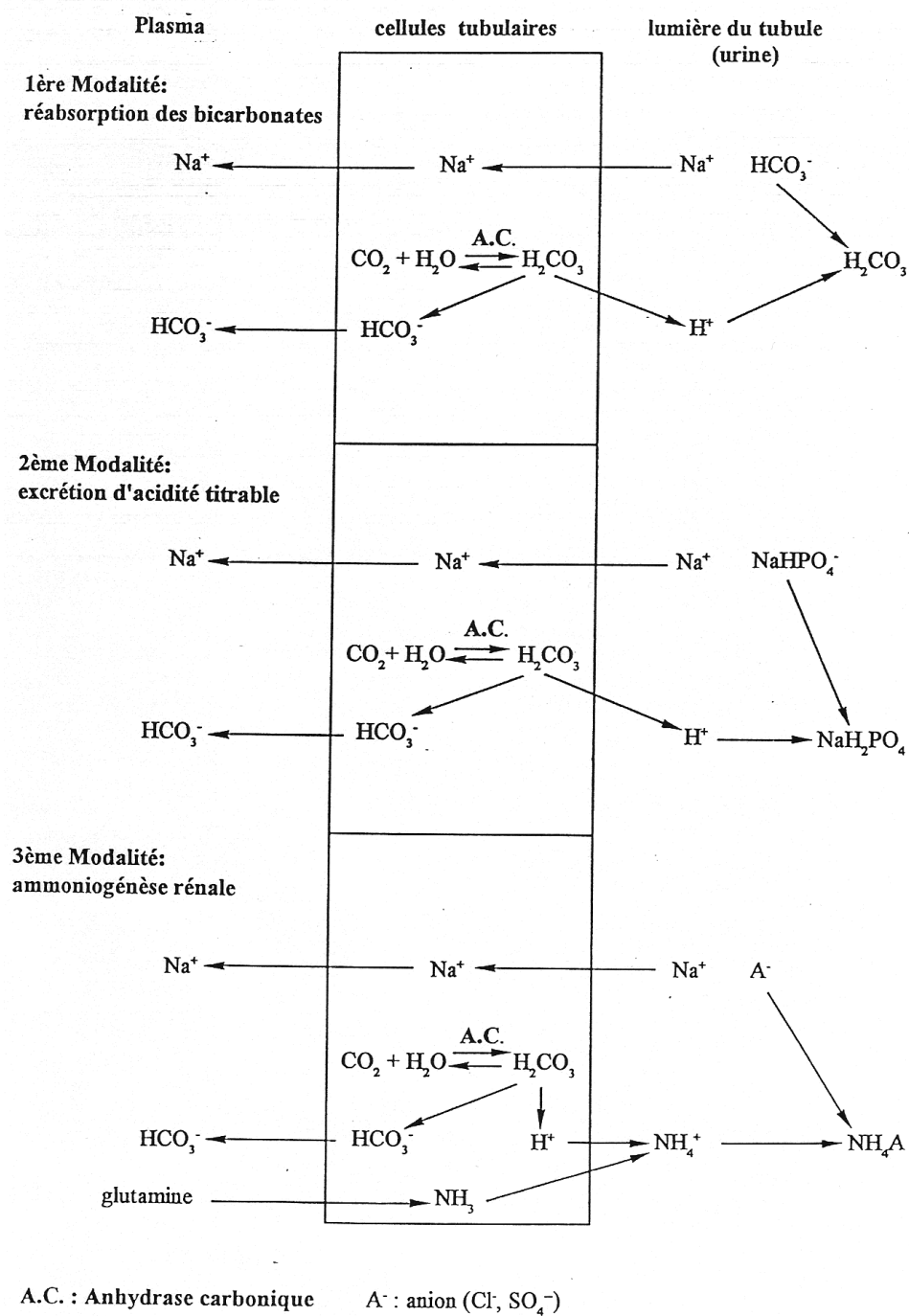


Fig 6 : Mécanismes d'acidification de l'urine. Rôle de l'anhydrase carbonique [96]

5. Fonction endocrine

a) Erythropoïétine

Le rein est la principale origine de l'érythropoïétine, le foie constituant un site plus accessoire avec environ 15% de la production. L'érythropoïétine est produite par des cellules mésangiales et peut-être par des cellules tubulaires qui sont stimulées par divers types d'hypoxie : anémie, diminution de la pression partielle en oxygène, intoxication par l'oxyde de carbone [5].

L'érythropoïétine active la formation des érythrocytes à partir de leurs cellules souches. Lors d'insuffisance rénale chronique, on observe une anémie normochrome normocytaire liée au déficit de production de cette hormone.

b) Calcitriol

Le rein est le lieu de production du métabolite actif de la vitamine D3 : le calcitriol ou 1,25-(OH)₂ D₃. La première hydroxylation, en 25, a lieu dans le foie ; la deuxième a lieu dans le rein et rend la molécule active. Le site de cette hydroxylation se trouve dans les mitochondries des tubes contournés proximaux. La production de 1,25-(OH)₂ D₃ est activée lors des situations nécessitant un apport accru de calcium : croissance, gestation, lactation. La parathormone (PTH) stimule l'activité 1_α-hydroxylase rénale ; il est probable que l'action stimulante du déficit en calcium passe par son intermédiaire. Le 1,25-(OH)₂ D₃ a pour actions biologiques essentielles d'activer l'absorption intestinale du calcium, de mobiliser le calcium osseux et de diminuer les pertes urinaires en calcium ; il augmente ainsi la calcémie et, de ce fait, inhibe la sécrétion de PTH [33]. Lors d'insuffisance rénale chronique, cette fonction rénale peut également se trouver affectée.

c) Prostaglandines

Ce sont principalement les PGE₂ et les PGI₂. Elles sont synthétisées dans le cortex et dans la médulla. Elles agissent localement et sont dégradées dans le rein, même si une faible proportion des prostaglandines produites est éliminée dans les urines. Elles ont **une action vasodilatatrice sur l'artériole afférente**, elles augmentent également la natriurèse et l'élimination de l'eau. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibent la synthèse des prostaglandines et possèdent ainsi des propriétés potentiellement néphrotoxiques. Le risque le plus important est une chute de la perfusion rénale par inhibition de la vasodilatation de l'artériole afférente. Ce risque apparaît surtout lorsque l'on a déjà une perfusion minimale du rein lors d'une hypotension systémique.

d) Le système rénine-angiotensine-aldostérone

Les cellules de l'artériole afférente du système juxtaglomérulaire synthétisent la rénine, à l'origine de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone. Les principaux facteurs de libération de la rénine par le rein sont une diminution de la perfusion rénale, une augmentation de la quantité de sodium arrivant au contact de la macula densa et une stimulation des afférences sympathiques rénales. La rénine transforme l'angiotensinogène hépatique en angiotensine I (inactive), elle-même transformée en

angiotensine II par l'enzyme de conversion présente en grande quantité dans l'endothélium vasculaire pulmonaire. L'angiotensine II a une puissante action vasoconstrictrice, stimule le système sympathique, permet la libération d'aldostérone par la zone glomérulée du cortex surrénalien et stimule le comportement dipsique. L'angiotensine II diminue préférentiellement le diamètre des artérioles efférentes du glomérule, ce qui augmente le débit de filtration.

Ce système, utile dans les baisses brutales de la perfusion rénale, contribue lorsqu'il est stimulé de façon chronique au développement d'une sclérose glomérulaire déterminante dans la progression de l'insuffisance rénale chronique [29].

Conclusion

La diversité des fonctions rénales se traduit par le fait qu'il n'existe pas de moyens diagnostiques simples qui permettent une exploration fonctionnelle rénale complète, même si le débit de filtration glomérulaire reste considéré comme le meilleur indicateur global. La connaissance de la physiologie rénale est néanmoins capitale pour comprendre la physiopathologie rénale et les possibilités d'interventions thérapeutiques.

II. Physiopathologie et diagnostic de l'insuffisance rénale d'origine toxique

Il existe 3 formes d'IRA : l'IRA pré-rénale consécutive à une hypovolémie, l'IRA rénale avec atteinte glomérulaire et/ou tubulaire et l'IRA-post-rénale consécutive à l'obstruction des voies urinaires. **Les toxiques rénaux entraînent une IRA rénale avec atteinte tubulaire ou tubulo-interstitielle.**

A. Néphrite tubulo-interstitielle aiguë (NTIA)

1. Généralités

a) Définition

La NTIA est un syndrome rénal majeur qui se définit par une diminution brutale de la filtration glomérulaire secondaire à l'hypoperfusion rénale et non immédiatement réversible (contrairement à l'insuffisance pré-rénale), avec lésions tubulaires [81].

Les synonymes utilisés sont nombreux : insuffisance rénale aiguë intrinsèque, nécrose tubulaire aiguë, néphropathie tubulo-interstitielle aiguë ou tubulo-néphrite aiguë. Ce dernier terme a l'avantage d'introduire une corrélation anatomo-clinique.

b) Mécanisme anatomo-pathologique [81]

Il peut se schématiser de la façon suivante :

- les tubes : leur lumière est anormalement visible et l'épithélium tubulaire apparaît aplati
- le tissu interstitiel n'est pas indemne de lésions : il est le siège d'un œdème et d'un infiltrat mononucléé, en général d'intensité modérée.

c) Etiologie [17]

On distingue 3 grandes causes à l'origine de NTIA :

- les causes infectieuses : leptospirose, septicémie à E.coli ou à staphylocoques
- les causes ischémiques : choc hypovolémiques (accident, maladie grave, anesthésie générale, chirurgie...), chocs septiques (toxi-infectieux), et chocs cardiogéniques (insuffisance cardiaque)
- les causes toxiques : ce sont celles qui nous intéressent et qui seront détaillées par la suite.

2. Etude clinique

a) NTIA oligo-anuriques

Les formes oligo-anuriques des NTIA évoluent en 3 phases :

À la phase initiale est caractérisée par la rétention dans le sang des produits du catabolisme azoté. Le volume urinaire peut être conservé. Ses mécanismes pathogéniques sont encore mal connus [28]. La symptomatologie rénale se résume souvent à une simple douleur rénale.

Ça une phase d'état oligo-anurique. Elle survient assez rapidement et reste redoutable. La diurèse chute brutalement et l'urine se charge de protéines et de cellules épithéliales ; la densité reste inférieure à 1,020- 1,030 malgré la déshydratation. La durée de l'anurie conditionne le pronostic. A ce stade, les troubles digestifs sont fréquents (vomissements, ulcères digestifs, hémorragies digestives et diarrhées) et peuvent être accompagnés de symptômes respiratoires (dyspnée, jetage, polypnée de l'acidose métabolique) [17] [81]. L'anurie ne devra pas conduire à une hyperhydratation (intra-cellulaire) iatrogène. Les troubles cardiaques seront prévenus par un suivi électrocardiographique régulier et le dosage de la kaliémie. Face à une mauvaise régulation des déséquilibres acido-basiques et hydro-électrolytiques, des troubles neurologiques peuvent survenir. En effet, l'acidose métabolique doit être corrigée progressivement sinon des crises de tétanie peuvent apparaître ; elles sont la conséquence d'une hypocalcémie provoquée par le déplacement de la forme ionisée du calcium sanguin (forme active) vers la forme non ionisée par augmentation du pH avec l'administration des bicarbonates. De même, la perfusion de solutés ne doit pas conduire à une hyperhydratation, notamment si la diurèse n'est pas restaurée. L'intensité de l'atteinte lésionnelle rénale peut être mesurée par le dosage de l'urée et de la créatinine sanguines.

Le clinicien s'attachera également à mesurer régulièrement la natrémie (reflet de l'hydratation), la kaliémie et les bicarbonates (reflet de l'équilibre acido-basique). On notera parfois une hypercalcémie associée à une hyperphosphorémie.

É **une phase de convalescence**. Elle se traduit par une reprise de la diurèse et apparaît 2 à 10 jours après le début des symptômes [17]. Une polyurie peut être parfois notée, elle est la conséquence d'une perte de la capacité du rein à concentrer les urines.

b) NTIA à diurèse conservée

Dans ces formes, la perméabilité de la lumière tubulaire est maintenue aux phases $\tilde{A}$ et ζ de l'IRA. La diurèse est non seulement maintenue, mais souvent abondante dans la mesure où des molécules produites au cours du syndrome urémique, à pouvoir osmotique élevé, sont éliminées en grande quantité [28]. De plus, au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé, le défaut de réabsorption de sodium abolit le gradient corticopapillaire indispensable à la réabsorption d'eau au niveau du tube collecteur [13] [28]. Dans les tubes contournés proximal et distal, les réabsorptions actives ou passives d'électrolytes étant déprimées, la réabsorption passive d'eau qui les accompagne diminue. Enfin, l'aldostérone et l'hormone antidiurétique, ne peuvent plus agir si leurs récepteurs tubulaires sont lésés [13]. Il s'ensuit donc une polyurie.

3. Pathogénie de la phase oligoanurique dans la NTIA

L'oligoanurie résulte de différents mécanismes :

a) une perturbation de l'hémodynamique rénale

Une **vasoconstriction** de l'artériole rénale afférente est à l'origine de la chute du débit de filtration rénal. Cette vasoconstriction résulte de :

- l'action directe de la toxine (amphotéricine B par exemple) [17]
- déficit de la réabsorption proximale de sodium lié aux lésions tubulaires. On a alors une charge sodée plus importante qui arrive au niveau de la macula densa, ce **qui stimule le système rénine-angiotensine-aldostérone local** et provoque la vasoconstriction. C'est sans doute le mécanisme le plus important qui explique l'oligo-anurie [13]
- une obstruction tubulaire par des cylindres et des débris cellulaires provenant des lésions tubulaires. L'augmentation de la pression hydrostatique intratubulaire qui en résulte, provoque une vasoconstriction artériolaire réflexe [81].
- un déficit de synthèse, par les cellules interstitielles médullaires lésées, de **prostaglandines rénales vasodilatatrices** (prostaglandine E) qui, dans les conditions normales, limitent les effets de l'aldostérone [98].

b) Une baisse du coefficient de perméabilité

Elle résulte de l'altération des cellules épithéliales et endothéliales glomérulaires. Elle entraîne une chute du débit de filtration rénal et donc participe à l'oligoanurie.

c) Une obstruction tubulaire

Elle se fait par des débris cellulaires et des cylindres provenant des lésions tubulaires.

d) Une rétrodiffusion de l'urine tubulaire

L'obstruction tubulaire conduit à la survenue d'une rétrodiffusion de l'ultrafiltrat glomérulaire au travers de l'épithélium tubulaire endommagé : le fluide tubulaire passe de la lumière des tubules vers les capillaires [81].

4. Pathogénie des autres IRA

a) IRA pré-rénale

Elle résulte de désordres circulatoires aigus (hémorragies, déshydratation) ou de désordres hydro-électrolytiques (hyponatrémie lors d'hypoadénocorticisme par exemple qui aboutit à une déshydratation). Ces désordres entraînent une baisse du débit sanguin rénal qui a pour effet de stimuler le système rénine-angiotensine-aldostérone, de dériver le débit sanguin rénal des néphrons juxtamédullaires à anse de Henlé longue permettant une réabsorption accrue de sodium et d'eau pour maintenir une volémie et une perfusion rénale proches de la normale. Cette absorption d'eau et d'électrolytes explique la chute de la diurèse et l'oligo-anurie [6].

b) IRA post-rénale

L'IRA post-rénale, ou obstructive, résulte d'obstacles localisés sur les voies excrétrices communes, le plus souvent l'urètre. Les lithiases urétrales constituent la cause la plus fréquente d'IRA post-rénale surtout chez le chat (en particulier les mâles castrés). L'accumulation d'urine au-dessus de l'obstacle entraîne une augmentation des pressions d'amont qui retentit sur la fonction tubulaire, le débit de filtration glomérulaire et le débit sanguin rénal, qui chutent. Les fonctions de sécrétion et de réabsorption tubulaires sont altérées, tandis que le flux sanguin rénal et la filtration glomérulaire sont diminués [67].

B. Diagnostic

1. Diagnostic d'IRA

- Les animaux atteints d'IRA sont présentés pour des symptômes peu spécifiques tels que de l'anorexie, de l'abattement, des vomissements, de la diarrhée et un état de déshydratation. Le recueil des commémoratifs et l'examen clinique permettent de soupçonner l'existence d'une IRA. L'examen clinique peut mettre en évidence des signes d'hypoperfusion, d'anomalies sur les voies excrétrices urinaires ou d'autres affections susceptibles de provoquer une atteinte rénale (pyomètre, occlusion...)
- Il convient aussi de réaliser un bilan biochimique et hématologique complet. **Le dosage de l'urémie et de la créatininémie** permet de confirmer l'atteinte rénale. Les valeurs normales d'urée et de créatinine sont présentées avec le tableau 2. L'urémie peut être influencée par des facteurs extra-rénaux. Elle augmente après un repas (apport protéique) ou lors d'anorexie prolongée, de fièvre, d'infection, d'hémorragie digestive ou d'administration de corticoïdes (augmentation du catabolisme protéique). Cette augmentation n'excède pas une amplitude de 0,2 g/L en général. Une insuffisance hépatique majeure peut, au contraire, diminuer l'urémie. Il convient donc de doser urémie et créatininémie ensemble car la créatininémie est moins influencée par les facteurs extra-rénaux et elle permet de suivre l'évolution du débit de filtration glomérulaire (plus sa concentration augmente et plus le taux de filtration diminue). La distinction entre le caractère aigu ou chronique de l'insuffisance rénale est parfois difficile, notamment entre l'IRA parenchymateuse et la phase terminale de l'IRC (cf tableau 2). Un épisode aigu peut en outre cacher une affection chronique. Les caractères de chronicité s'appuient sur l'examen clinique et sur des critères biologiques (cf tableau 1 et 2). Si un doute subsiste, une biopsie est réalisée [44].
- La **densité urinaire normale** est comprise entre 1,025 et 1,035 chez le chien et entre 1,035 et 1,060 chez le chat [35]. Elle doit être mesurée au réfractomètre. Lorsque l'azotémie est augmentée (urémie > 0,6 g/L et créatininémie > 12 mg/L) et que la densité urinaire est supérieure à 1,030 chez le chien et 1,035 chez le chat, l'atteinte est pré-rénale [39].
Lorsque l'azotémie est augmentée, mais que la densité urinaire est abaissée (< 1,025), l'atteinte est parenchymateuse.
Lorsque l'on a une densité urinaire abaissée (< 1,025) et une azotémie normale, l'atteinte peut-être parenchymateuse ou métabolique (diabète insipide où la densité urinaire est très faible, autour de 1,005 : urine « eau de roche ») ou comportementale (potomanie). Une diminution de la densité urinaire intervient si plus de 2/3 des néphrons sont détruits. L'urée et la créatinine peuvent être dans les valeurs usuelles car ils augmentent seulement quand plus des _ des néphrons sont détruits [39]. Donc, dès que l'on a une diminution de la densité urinaire avec azotémie normale, il faut explorer la fonction rénale, en évaluant le débit de filtration glomérulaire par évaluation de la clearance de la créatinine endogène par exemple.
- La **bandelette urinaire** est un examen complémentaire intéressant. On observe toujours une protéinurie plus ou moins importante lors d'atteinte parenchymateuse. Elle est massive lors d'amyloïdose ou d'atteintes glomérulaires (glomérulonéphrites) et est liée à l'albuminurie. Il est à noter qu'une à deux croix de protéines sur une bandelette urinaire est significatif d'une protéinurie importante si la densité urinaire est faible

(< 1,020). La protéinurie peut être évaluée quantitativement par la mesure du rapport protéine/créatinine urinaire. Ce rapport doit être inférieur à 0,5. Un rapport supérieur à 1 est anormal. Il est évident que l'interprétation de ce rapport n'est possible qu'en l'absence d'hématurie, d'inflammation ou d'infection du tractus urinaire car tous ces facteurs augmentent évidemment ce rapport [85]. Pour minimiser les risques de contamination, il faut prélever les urines par cystocentèse. Lors de glomérulonéphrites, ce rapport est multiplié par 5 ou 6, lors d'amyloïdose, il est multiplié par 22 à 25. Enfin, lors de néphrite interstitielle chronique, il est multiplié par 2 ou 3 [85]. On peut parfois observer une glycosurie lors d'atteinte du tube contourné proximal, ce qui est assez fréquent avec les toxiques (car la sécrétion des xénobiotiques est importante au niveau du tube contourné proximal).

• Enfin, l'**analyse du culot urinaire** nous montre une cylindrurie. L'urine d'un chien sain ne contient pas de cylindres ou très peu (moins de un à deux cylindres par champ à faible grossissement dans une urine moyennement concentrée). La présence de ces cylindres signe une atteinte tubulaire. On peut également observer une cristallurie lors de certaines intoxications : cristaux d'oxalates de calcium lors d'intoxications au dieffenbachia (uniquement chez le chat) ou à l'éthylène glycol.

	Insuffisance rénale chronique	Insuffisance rénale aiguë
Commémoratifs	Animal > 6 ans Amaigrissement progressif Polyuro-polydipsie	Animal de tout âge Exposition à une substance néphrotoxique Anurie, oligurie, polyurie
Etat général	Poil terne Muqueuses pâles	Bon avant la crise Dégradation brutale
Clinique	Modérée à sévère Anémie non régénérative Hématocrite diminué	Sévère Hématocrite normal ou augmenté
Culot urinaire	Parfois cylindres	Nombreux cylindres
reins	Petits et irréguliers	Normaux à larges, douloureux
kaliémie	Normo ou hypokaliémie	Hyperkaliémie sévère
Acidose métabolique	modérée	sévère

Tableau 1 : éléments de distinction simplifiés entre l'IRA et l'IRC [21]

2. Diagnostic différentiel des trois formes d'IRA

L'anamnèse et l'examen clinique permettent de distinguer facilement une atteinte pré et post-rénale

a) IRA prérénale

- examen clinique : oligo-anurie, déshydratation

- densité urinaire élevée : $d > 1030$ chez le chien et $d > 1035$ chez le chat, sauf lors d'affection telles que l'hypoadénocorticisme, le pyomètre, une affection hépatique, un diabète céto-acidosique qui s'accompagnent d'azotémie pré-rénale avec diminution de la concentration urinaire [21]
- bandelette urinaire : normale
- culot urinaire : normal
- biochimie urinaire : le sodium est réabsorbé afin de maintenir une volémie satisfaisante, d'où une fraction de sodium excrétée (ou clearance fractionnée du sodium) inférieure à 1%. [85]
- biochimie sanguine : urée augmentée (n'excédant pas, en général, 1,2 g/L), créatinine en général augmentée mais pouvant être normale, hématoците augmenté

b) IRA postrénale

- examen clinique : anurie, dysurie, strangurie, présence d'un globe vésical, difficultés au sondage
- densité urinaire : normale à diminuée
- bandelette urinaire : normale
- culot urinaire : présence possible de nombreux cristaux
- biochimie urinaire : clairance fractionnée du sodium supérieure à 1%
- biochimie sanguine : urée et créatinine très augmentées

c) IRA rénale

- densité urinaire : diminuée
- bandelette urinaire : protéinurie présente, glycosurie possible
- culot urinaire : présence de cylindres (granuleux, épithéliaux, hématiques). On peut voir les cristaux d'oxalate de calcium lors d'intoxication à l'éthylène glycol
- biochimie urinaire : clairance fractionnée du sodium supérieure à 1%
- biochimie sanguine : urée et créatinine très augmentées

	IRA prérénale	IRA rénale	IRA post rénale	IRA à diurèse conservée	IRC phase d'état	IRA oligo- anurique	IRC phase terminale
Anamnèse	oligurie	oligurie	oligurie anurie dysurie pollakiurie	diurèse normale ou augmentée	PUPD	oligurie	oligurie
Taille des reins	normale	normale/ augmentée	normale/ augmentée	normale	normale/ diminuée/ augmentée	normale/ augmentée	diminuée/ augmentée
Urée/ créatinine sanguines	Urée ↑↑↑ créatinine ↑	↑↑↑ ↑↑↑	↑↑↑ ↑↑↑	↑↑ ↑↑	↑ à ↑↑ ↑ à ↑↑	↑↑↑ ↑↑↑	↑↑↑ ↑↑↑
K ⁺	normal	normal à ↑	normal à ↑	normal	normal/ diminué	normal à ↑	↑
HCO ₃ ⁻	normal/ diminué	diminué/ normal	diminué/ normal	diminué/ normal	normal/ diminué	diminué/ normal	diminué
PO ₄ ⁻⁻	normal à ↑	↑↑	↑↑	↑	↑ à ↑↑	↑↑	↑↑
Volume urinaire	oligurie	oligurie/ anurie	anurie/ oligurie	normal/ polyurie	polyurie/ normal	oligurie/ anurie	oligurie/ anurie
Densité urinaire	augmentée	diminuée	diminuée	diminuée	isosthéurie	diminuée	diminuée
Ucr/Pcr	> 20	< 10	—	< 10	< 10	< 10	< 5
Na ⁺ urinaire mmol/l	< 20	> 40	—	> 40	> 40	> 40	
Clairance fractionnée du Na ⁺	< 1	> 1	—	> 1	> 1	> 1 [*]	

**Normes d'urée
et de créatinine
sanguines
chez le chien
et le chat [18]:**

Urée :
0,2 à 0,6 g/L
3 à 9 mmole/L

Créatinine :
< 12 mg/L
< 110 μmole/L

Tableau 2 : diagnostic différentiel des 3 formes d'IRA [28]

3. Diagnostic des NTIA

Il faut dans un premier temps reconnaître l'insuffisance rénale aiguë (cf paragraphe précédent). Ensuite l'interrogatoire du propriétaire, l'appréciation du contexte dans lequel survient l'IRA et l'examen clinique, sont essentiels pour poser le diagnostic de NTIA d'origine toxique. Ils permettent en effet d'exclure toute autre cause d'IRA (prérénale ou post-rénale). Ensuite au sein de l'IRA rénale, il faut exclure des causes infectieuses ou ischémiques et vérifier que l'atteinte est tubulaire et non glomérulaire (glomérulo-néphrites). Les atteintes glomérulaires n'ont pas d'origine toxique. Les commémoratifs et l'anamnèse sont donc très importants pour orienter le diagnostic. Si les propriétaires ont, par exemple, surpris l'animal en train de manger une plante réputée néphrotoxique, et que l'animal souffre d'une IRA quelques jours après, il est presque certain qu'il s'agit d'une NTIA toxique. L'analyse du culot urinaire peut nous

donner des indications précieuses en fonction du toxique (cristaux d'oxalates de calcium lors d'intoxications à l'éthylène glycol).
Si le doute subsiste quant à l'origine de l'IRA, une biopsie rénale peut être proposée.

III. Traitement de l'IRA rénale

En dehors de la thérapeutique causale, la thérapeutique de l'IRA rénale, quelle que soit sa forme clinique, oligo-anurique ou à diurèse conservée, comporte aux stades $\tilde{A}$ et ζ , 3 volets : le contrôle de l'équilibre hydroélectrolytique et acidobasique, l'épuration des déchets azotés, et le maintien de l'équilibre nutritionnel. Au stade $\tilde{E}$, la correction des déséquilibres hydroélectrolytiques, en particulier l'hypokaliémie, doit être effectuée.

A. Correction des déséquilibres hydroélectrolytiques et acido-basiques

1. Les désordres électrolytiques

a) Hyperkaliémie

Elle est fréquemment observée dans les formes oliguriques. Elle se traduit par des faiblesses musculaires et des perturbations électrocardiographiques (aplatissement de l'onde P, élargissement des QRS, augmentation de l'intervalle QT). Lorsqu'elle est modérée (entre 6 et 8 mmol/L), la simple restauration de la diurèse par l'administration d'un soluté dépourvu de potassium ramène la concentration vers la normale. Elle se traite spécifiquement (cf tableaux 3 et 4) lorsqu'elle est sévère (supérieure à 8 mmol/L) avec des répercussions cardiaques (bradycardie, trouble de la conduction, fibrillation ventriculaire, arrêt cardiaque).

	Concentration en potassium approximative	Anomalies électrocardiographiques possibles	Mesures thérapeutiques
Hyperkaliémie mineure	5,5 – 6,5 mEq/L	aucune	Mesures de réhydratation entreprises suffisantes (utilisation de solutés dépourvus de potassium)
Hyperkaliémie modérée	6,6- 7,5 mEq/L	Bradycardie Ondes T pointues Allongement espace PR Elargissement QRS	Bicarbonate de sodium (1à 2 mEq/kg IV) ou insuline rapide (0,25 à 0,5 UI/kg IV) et glucose (2 g/unité d'insuline injectée IV lente)
Hyperkaliémie sévère	> 7,5 mEq/L	Disparition de l'onde P Rythme idioventriculaire Tachycardie ventriculaire	Gluconate de calcium 10% (0,1 à 1 mL/kg IV) puis traitement de l'hyperkaliémie modérée

Tableau 3 : caractéristiques et traitement des hyperkaliémies [86]

Traitement	Propriétés	Doses	Début et durée de l'effet
calcium (gluconate)	antagonise les effets cardiotoxiques du K	sol 10 % 0,5-1,0 ml/kg/par voie intraveineuse en 10 à 15 min (peut être renouvelée au bout de 15 min)	début de l'effet : immédiat durée : 10-30 min
insuline/glucose	favorise le transfert intracellulaire du K ; abaisse la kaliémie	chat : insuline rapide 0,5 UI/kg par voie intraveineuse + glucose 2 g/unité d'insuline injectée chien : insuline rapide 5-10 UI/kg par voie intraveineuse + glucose 2 g/unité d'insuline injectée	début de l'effet : 15-30 min après injection insuline/ glucose durée : quelques heures
bicarbonate de sodium	antagonise les effets cardiotoxiques du K ; favorise le transfert intracellulaire du K	chien/chat : 1-2 mEq/kg par voie intraveineuse en 10-15 min (ne pas injecter chez l'animal hypocalcémique)	début de l'effet : 5-10 min durée : 1-2 h
NaCl isotonique	augmentation de la kaliurèse ; dilution du K extracellulaire ; réhydratation	fonction du degré de déshydratation voie : intraveineuse	début de l'effet : 5-15 min durée : quelques heures
minéralo-corticoïdes	stimulent la kaliurèse	désoxycorticostérone (Syncortyl®) 10 mg/m ² /j par voie intraveineuse	début de l'effet : 2 heures après injection durée : 24 h
furosémide	stimule la kaliurèse	2-4 mg/kg par voie intraveineuse	début de l'effet : immédiat durée : 30-60 min
résine échangeuse d'ions	augmente l'excrétion fécale	polystyrène sulfonate de sodium (Kayexalate®) 2 g/kg, mélangé à de l'eau (3-4 ml/g de résine) ; 3 prises quotidiennes ; voie : orale ou lavement	début de l'effet : 1 heure durée : quelques heures

Tableau 4 : traitement de l'hyperkaliémie [28]

b) Hypercalcémie

L'hypercalcémie fréquente dans les IRA est souvent asymptomatique et se corrige à la reprise de la diurèse et par l'administration de diurétiques de type furosémide. Lorsqu'elle est sévère (> 130 mg/L), elle résulte rarement de l'IRA et une cause primaire doit être recherchée (ex : lymphosarcome).

Une hypocalcémie est parfois observée (lors d'intoxications à l'éthylène glycol notamment). Elle s'aggrave avec la correction de l'acidose métabolique (par un mécanisme complexe de passage de la forme ionisée active à la forme non ionisée en présence d'HCO₃⁻) et des convulsions peuvent survenir. Elle se traite par l'administration de gluconate de calcium (0,5- 1,5 mL/kg IV lente) avec le risque de

précipitations et de minéralisations des tissus mous en cas d'hyperphosphatémie conjointe [74].

2. Acidose métabolique

Une acidose modérée se corrige spontanément avec la fluidothérapie. L'ajout de bicarbonates est à envisager uniquement lors d'acidose métabolique sévère. A partir de l'analyse des gaz sanguins, l'apport à effectuer sur quelques heures est : Meq bicarbonates à ajouter = $(12 - \text{HCO}_3 \text{ mesuré}) \times 0,4 \times \text{poids (en kg)}$.

Lorsque l'analyse des gaz sanguins n'est pas disponible, l'ajout est de 6 à 9 meq/kg en 24 heures selon la gravité de l'acidose. Il faut toujours être prudent, ne pas surévaluer l'acidose et ne traiter que les cas sévères car un surdosage en bicarbonates entraîne une alcalose iatrogène (avec dépression respiratoire et déplacement de la courbe de dissociation de l'hémoglobine), une diminution du calcium ionisé, une hypokaliémie, une acidose paradoxale du système nerveux central et des convulsions [21].

B. Epuration des déchets azotés

1. Fluidothérapie

Les fluides doivent être administrés par voie intraveineuse. Le déficit hydrique doit être corrigé en 4 à 6 heures. Il est calculé, en litres, en multipliant le pourcentage de déshydratation estimé par le poids du patient en kg. Le fluide de choix est le NaCl 0,9 % sauf lors d'hypernatrémie ou d'insuffisance cardiaque congestive où le NaCl 0,45% - glucose 2,5 % est préférable [74]. L'administration d'un volume supplémentaire correspondant à 3 % du poids du corps est recommandée pour accroître le volume vasculaire et stimuler la filtration glomérulaire [42].

Après rétablissement de la diurèse (débit urinaire de 1 à 2 mL/kg/h), l'administration de soluté (NaCl 0,45 % - glucose 2,5%) couvre les besoins d'entretien ($30 \times \text{poids} + 70$ en litres) et les pertes anormales persistantes. Elle est poursuivie jusqu'à ce que urémie et créatininémie soient stabilisées et que l'animal puisse s'alimenter per os, puis stoppée progressivement. En cas de non stabilisation au bout de 4 ou 5 jours, la dialyse péritonéale ou l'euthanasie sont à envisager [28].

2. Diurèse forcée

Si la production urinaire reste inférieure à 1-2 mL/kg/h après correction du déficit hydrique et expansion du volume vasculaire, l'utilisation de diurétiques ou de vasodilatateurs est recommandée.

- **Le mannitol (solution à 10 ou 20 %)** est administré à raison de 0,25-0,5 g/kg en bolus lent sur 10 min. La production d'urine doit s'accroître en une heure. L'administration d'un second bolus en cas d'oligurie persistante est risquée en raison des risques de surhydratation par appel d'eau du secteur extravasculaire et d'œdème pulmonaire. Le mannitol est un agent osmotique qui accroît le flux tubulaire et réduit les risques de collapsus des tubules. Il augmente le débit de

filtration glomérulaire et diminue la réabsorption de sodium et d'eau au niveau du tube proximal et dans l'anse de Henlé. Il a une action vasodilatatrice locale pouvant impliquer les prostaglandines ou le facteur peptidique natriurétique. Il agit enfin comme inhibiteur des radicaux libres [28, 54]. Le protocole présenté dans la figure 7 peut être proposé :

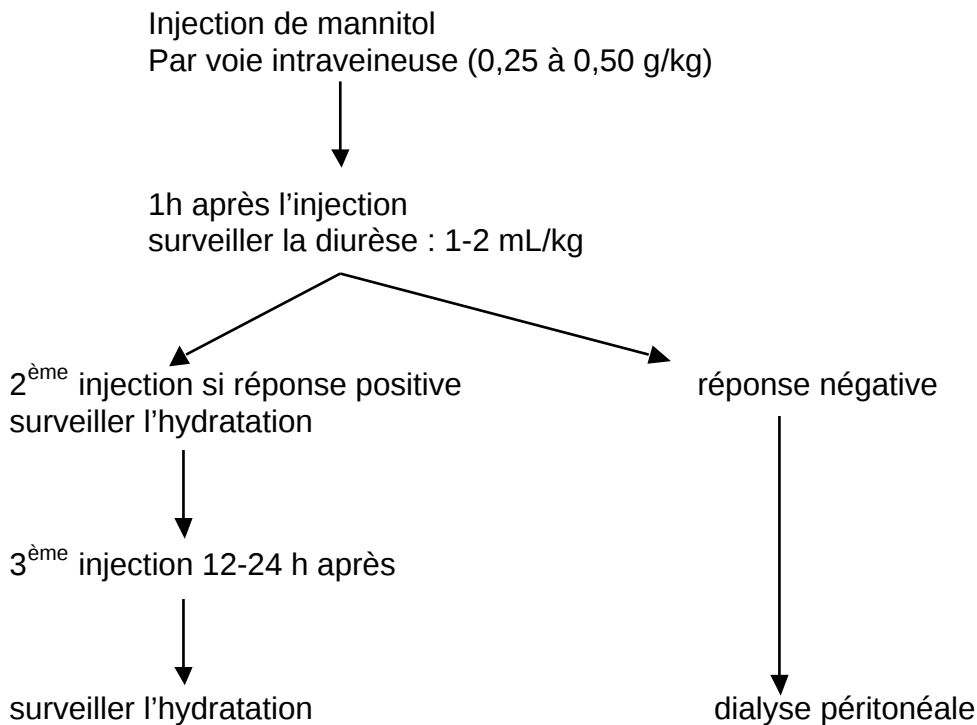


Figure 7 : protocole d'utilisation du mannitol dans le traitement de l'IRA rénale [28]

- **Le furosémide** augmente le débit urinaire en inhibant la réabsorption de NaCl dans la branche ascendante de l'anse de Henlé mais n'augmente pas le débit de filtration glomérulaire. Il potentialise la toxicité de la gentamicine. Il peut être associé à la dopamine qui, à de faibles doses (1-5 μ g/kg/min en infusion constante), est vasodilatatrice rénale. A des doses supérieures, elle est vasoconstrictrice. Elle accroît le débit de filtration glomérulaire et l'excrétion sodique. Elle est arythmogène (donc à utiliser sous contrôle électrocardiographique) et contre-indiquée en cas d'hyperkaliémie. Une dose de 40 mg de dopamine dans un flacon de 500 mL de soluté donne une concentration de 80 μ g/mL. Le débit de perfusion est alors de 2 à 5 gouttes/kg/min [42].

Le protocole présenté dans la figure 8 peut être proposé.

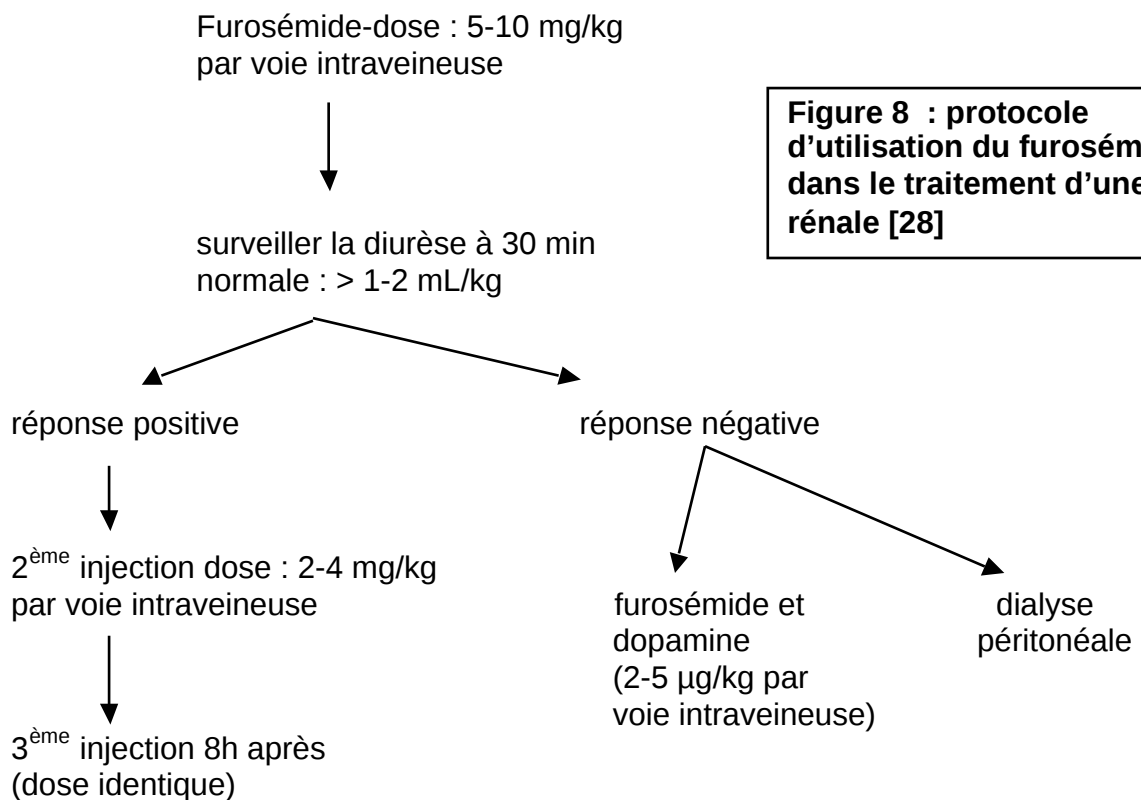


Figure 8 : protocole d'utilisation du furosémide dans le traitement d'une IRA rénale [28]

3. dialyse péritonéale

Elle doit être envisagée lors d'échec de la fluidothérapie associée aux diurétiques et à des substances vasodilatatrices pour traiter l'oligurie et l'azotémie. Elle est également recommandée dans le traitement des surhydratations et précocément lors d'intoxications pour accélérer l'élimination du toxique et de ses métabolites (ex : éthylène glycol). Elle doit être envisagée assez tôt dans le programme thérapeutique de l'IRA avant une dégradation majeure de l'état général. C'est une méthode d'extraction de solutés ou d'eau d'une solution (plasma) vers une autre (dialysat) selon des gradients osmotiques en utilisant la grande surface du péritoine comme une membrane semi-perméable. Le matériel nécessaire se compose de cathéters à dialyse péritonéale et de bains dont il existe plusieurs types selon la concentration en dextrose. Le cathéter est placé dans l'abdomen en position para-médiane par voie transcutanée ou par une laparotomie minimale avec omentectomie partielle. Une dialyse efficace abaisse l'urée sanguine de 0,1 à 0,3 g/L/h. La baisse de la créatininémie est plus lente. La durée de la dialyse est en moyenne de 5 à 10 jours. Il est parfois nécessaire de la prolonger jusqu'à 3 ou 4 semaines. Les contre-indications absolues sont une atteinte traumatique de la paroi abdominale, une péritonite. Les contre-indications relatives sont une ascite sévère, l'obésité, la présence d'une masse abdominale, la dilatation importante du tractus digestif [28] [54].

C. Maintien de l'équilibre nutritionnel

Lors d'IRA, les besoins énergétiques sont élevés, compte tenu du catabolisme intense. Les calories consommées sont principalement fournies par les protéines. L'hypercatabolisme protéique produit des déchets azotés qui exacerbent le syndrome urémique. Le besoin énergétique pour un chien en IRA est estimé à : $BEE \text{ (kcal EM/j)} = 156 * P^{0,67}$ chez le chien et chez le chat : $BEE \text{ (kcal EM/j)} = 60 * P \text{ (kg)}$.

L'aliment de choix utilisé est le Fortol®. Cependant le rapport protido-calorique (RPC) souhaitable dans le cadre d'urémie est de 60 g prot/Mcal pour le chat et de 40 pour le chien. Le Fortol® a un RPC de 80. Il convient donc de remplacer _ du volume total de fortol par du glucose 30% (de même valeur énergétique, mais avec un RPC nul) chez le chien et 50% chez le chat [86].

D. Traitement des complications

Il convient de traiter de façon symptomatique toutes les complications qui peuvent survenir lors du syndrome urémique, comme les vomissements et autres désordres digestifs. Les animaux atteints d'IRA présentent également des risques important de complications infectieuses. Une antibiothérapie préventive peut être entreprise.

Conclusion :

Le pronostic des IRA parenchymateuses est réservé, la mortalité est estimée à 70%. La présence de cellules de régénéscence de l'épithélium basal, visibles à l'histologie, est un élément essentiel du pronostic. Le traitement est long et coûteux et des séquelles (passage à la chronicité) sont possibles.

L'observation clinique tend à montrer que les IRA avec une diurèse conservée ont un meilleur pronostic.

Le passage d'une IRA à une IRC est tout à fait possible. Le traitement consiste alors à donner une diète spéciale appauvrie en phosphore et en calcium, et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale.

DEUXIEME PARTIE :

TOXICITE RENALE DES AINS

I. Présentation des AINS

Les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens regroupent un nombre important de composés de structures chimiques diverses mais de propriétés similaires. Tous ces composés agissent par inhibition enzymatique de la cyclo-oxygénase qui intervient dans les mécanismes de l'inflammation. Ils possèdent donc des propriétés anti-inflammatoires, mais également des propriétés antipyrétique et analgésique.

A. Classification

Les AINS peuvent être classés par familles de molécules ayant des similitudes structurales.

FAMILLE	PRINCIPAUX AINS	NOMS VETERINAIRES POUR LES CARNIVORES DOMESTIQUES
SALICYLES	Acide acétylsalicylique	PYREVALGINE
	Sels de lysine	VETALGINE
PYRAZOLES	Phénylbutazone Oxyphenbutazone Azapropazone Phénazone=antipyrine Noramidopyrine Isopyrine amidopyrine	PHENYLARTHRITE ARTHRI-DOG ARTHRIKAN DEXAPHENYLARTHRITE DIFLAMIX
FENAMATES	Acide niflumique Acide méclofénamique Acide méfénamique Acide flufénamique Acide tolfénamique Flunixin-méglumine glafénine	FELALGYL SEPVADOL canin TOLFEDINE FINADYNE
OXICAMS	Piroxicam Méloxicam Ténoxicam	METACAM
SULFONE-ANILIDES	nimésulide	SULIDENE
Derives phénotiaziniques	Acide métiazinique Acide protizinique	

s'explique par une déficience en glucuronoconjugaison, voie classique de détoxification de l'aspirine par l'hépatocyte chez le chien et chez l'homme [69] [75]. Cette déficience est donc à l'origine d'un temps de demi-vie plasmatique beaucoup plus élevé chez le chat (22 heures contre 9 heures chez le chien)[76] [99] [25].

	HOMME	CHIEN	CHAT	BOVIN
Salicylates	3 h	9 h	22 h	0 à 5 h
Acide tolfénamique	2 h	7 h	8 h	11 h
Phénylbutazone	72 h	3-6 h		37 h
Méloxicam	20 à 50h	12 à 36 h		13 h
Ibuprofène	3	3-6		

Tableau 6 : temps de demi-vie de quelques AINS en fonction de l'espèce cible [76]

Ainsi, deux paramètres majeurs rentrent en ligne de compte dans la clairance totale des AINS :

f **la clairance métabolique hépatique** : le foie assure la biotransformation des AINS en métabolites hydrosolubles qui sont ensuite éliminés par voie rénale. C'est le facteur limitant chez le chat pour les salicylates car le foie est déficient en enzymes de glucuronoconjugaison.

f **la clairance rénale** avec une réabsorption tubulaire passive chez les carnivores qui ont un pH urinaire acide, et des sécrétions tubulaires actives qui dépendent de l'espèce et de l'AINS.

Ces différents résultats montrent l'importance du respect des rythmes d'administration propres à chaque AINS. Les différences interspécifiques dans la cinétique d'élimination rappellent qu'il peut être hasardeux d'administrer un AINS à usage humain ou destiné à une autre espèce sur les carnivores. Même si les doses sont respectées, une administration trop fréquente peut finalement conduire à un surdosage. L'exemple classique est l'acide acétylsalicylique qui est administré 2 fois par jour chez le chien avec une posologie de 20 mg/kg par prise, alors que chez le chat il est administré qu'une seule fois par jour à une dose de 10 mg/kg. Le chat y est très sensible du fait d'un déficit en glucuronoconjugaison, d'où un temps de demi-vie très élevé (22 h).

2. Elimination biliaire

Certains AINS ont une élimination biliaire et subissent un cycle entérohépatique. Ce mécanisme se retrouve particulièrement avec l'indométacine et les fénamates. Le cycle entérohépatique est répété jusqu'à l'élimination finale de l'AINS par les reins. Par conséquent, l'effet pharmacodynamique, et le contact parfois irritant avec la muqueuse intestinale s'en trouvent prolongés. Ceci explique la forte toxicité de l'indométhacine chez le chien, dont la dose thérapeutique est supérieure à la dose ulcérogène.

II. Activité et mode d'action des AINS **[15,76,99]**

A. Rappel des mécanismes de l'inflammation

L'inflammation est une réaction de défense de l'organisme. Elle se traduit par les symptômes suivants : douleur, chaleur, rougeur, tumeur, qui mettent en jeu des processus biochimiques aboutissant à la formation des médiateurs de l'inflammation.

1. Libération d'acide arachidonique

Une lésion cellulaire, initiée par des agents infectieux, physiques ou chimiques induit l'activation d'une enzyme : la phospholipase A2 sous l'action de divers stimuli de l'inflammation. Elle entraîne la libération d'un acide gras insaturé : l'acide arachidonique à partir de la fraction phospholipidique des membranes cellulaires concernées.

L'acide arachidonique libre possède lui-même une faible activité mais il est le substrat des enzymes des 2 voies métaboliques de l'inflammation : la cyclo-oxygénase et la lipo-oxygénase.

2. La voie de la cyclo-oxygénase (COX)

La cyclo-oxygénase est une enzyme présente dans toutes les cellules de l'organisme sauf dans les globules rouges matures [69]. Elle convertit l'acide arachidonique en intermédiaires endoperoxydes cycliques (les prostaglandines G₂, réduites en prostaglandines H₂) qui sont ensuite métabolisés en diverses prostaglandines (PGD₂, PGE₂, PGF₂), prostacyclines (PGI₂) et thromboxanes (TXB₂ et TXA₂). Ces produits, les prostanoïdes, sont impliqués dans toutes les phases de l'inflammation. Ce sont des médiateurs particulièrement importants de la phase vasculaire de la réaction inflammatoire aiguë. Ainsi, les PGE₂ et PGI₂ renforcent les effets producteurs de douleur des bradykinines et de l'histamine [14]. Les prostaglandines PGE₁ et PGE₂ synthétisées dans la région préoptique de l'hypothalamus sont à l'origine d'une hyperthermie [14].

Plus récemment, l'existence de 2 sortes de cyclo-oxygénases a été mise en évidence :

- **la COX 1 dite constitutive** : elle est enchâssée dans la membrane de toutes les cellules (en particulier dans les poumons, la prostate, la médulla rénale, l'estomac, le foie et la rate). Elle comporte 2 sites enzymatiques : un site cyclo-oxygénase qui produit les PGG₂ et un site peroxydase qui réduit les PGG₂ en PGH₂, substrat utilisé ensuite pour produire les autres prostaglandines et les thromboxanes [25].
- **La COX2 dite inducible** : elle est peu exprimée à l'état physiologique, mais est très rapidement synthétisée sous l'effet de stimuli inflammatoires ou mitogènes [25]. On la retrouve néanmoins exprimée de façon constitutive dans certains organes comme les reins chez certaines espèces (en particulier le chien) ou le système nerveux central où son activité n'a pas entièrement été élucidée [80]

3. La voie de la lipo-oxygénase

La lipo-oxygénase est retrouvée dans les poumons, les plaquettes et les cellules sanguines blanches [69]. Elle convertit l'acide arachidonique en acide hydroperoxyeicosatétraénoate qui est ensuite métabolisé en eicosanoïdes non cycliques : les leucotriènes (LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 et LTE_4), impliqués dans la phase vasculaire mais aussi dans la phase cellulaire de l'inflammation [15] [69]. Les LTB_4 ont été découverts comme étant les plus puissants facteurs chimiotactiques endogènes connus : ils sont responsables de la migration des leucocytes jusqu'au site de l'inflammation et du relargage d'enzymes lysosomiales. Mais les LTB_4 potentialisent également l'exsudation vasculaire induite par les bradykinines et agissent comme médiateurs de la perméabilité vasculaire en collaboration avec les prostaglandines [15].

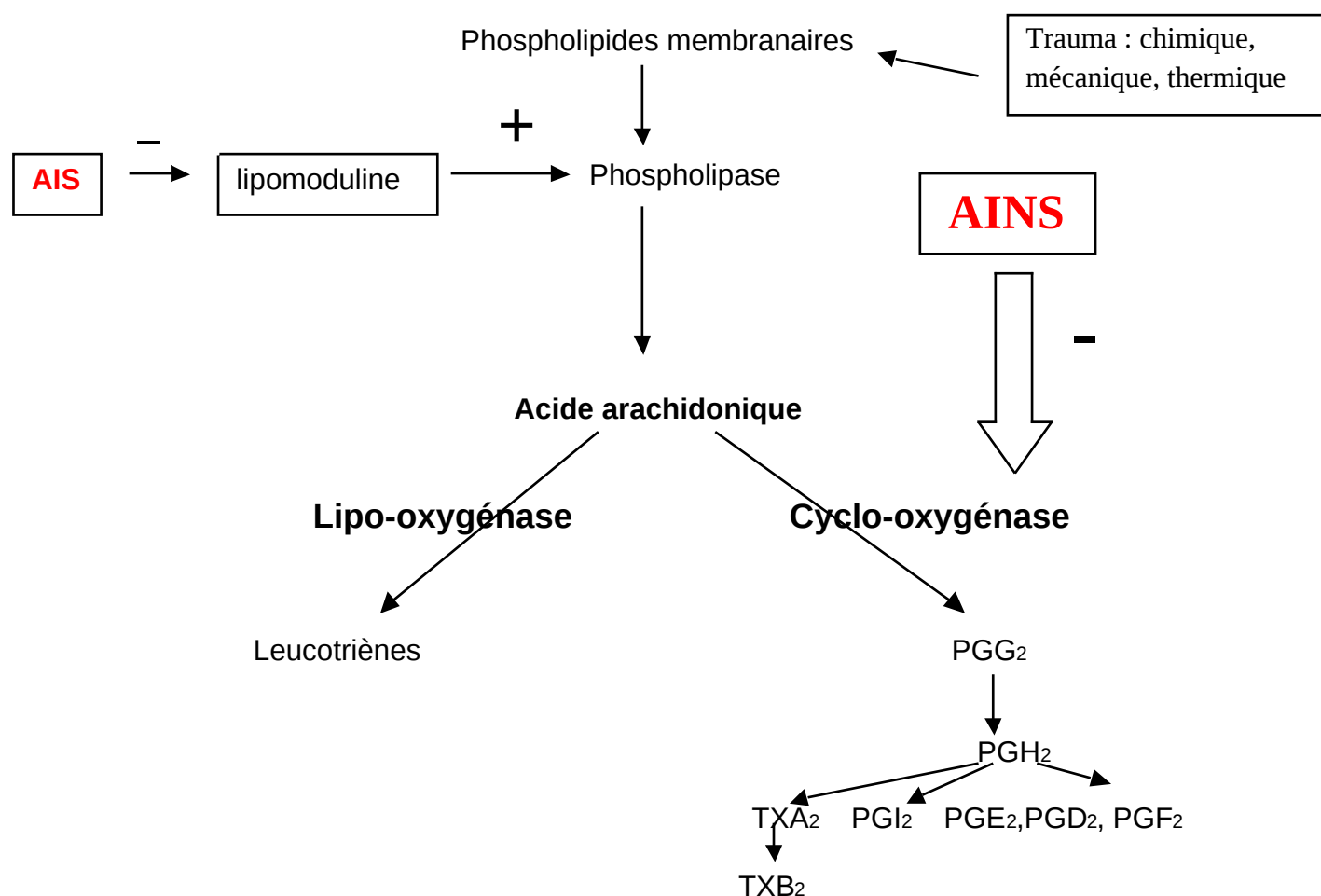


Figure 9 : cascade métabolique de l'acide arachidonique

B. Mode d'action au niveau rénal

1. Rôle des prostaglandines dans la physiologie rénale

Le rein possède la capacité particulière de maintenir son niveau de filtration glomérulaire malgré des variations importantes de la pression de perfusion rénale. Ce mécanisme d'autorégulation rénale est sous la dépendance de facteurs nerveux et hormonaux qui sont mis en jeu lors d'hypoperfusion rénale.

a) Localisation des synthèses

Les prostaglandines ont une activité importante sur le rein. Elles sont formées à proximité, voire sur leur site d'action, et elles ont peu d'effets systémiques [45]

La PGI₂, la prostaglandine majoritaire dans le cortex rénal, est fabriquée dans les glomérules, les artéioles et les tubes collecteurs corticaux.

La PGE₂, la prostaglandine majoritaire dans la médulla est fabriquée dans les tubes collecteurs et les cellules interstitielles.

La très grande partie des capacités de synthèse des PG se situe dans la médulla rénale [69].

b) Stimuli de synthèse des prostaglandines

Le rôle de ces prostaglandines semble limité dans le contrôle de la perfusion rénale sur des individus en bonne santé et euvoémiques. Leur concentration reste limitée chez ces animaux.

En revanche, lors de certaines pathologies, les prostaglandines sont indispensables au maintien de la perfusion et de la fonction rénale de façon satisfaisante. Elles sont alors synthétisées en grande quantité.

Ainsi, lors d'hémorragies entraînant une hypoperfusion rénale, lors d'une déshydratation extracellulaire due à l'utilisation de diurétiques, lors d'une anesthésie ou d'un stress chirurgical, lors de certaines pathologies cardiaques, de maladies rénales ou lors d'une cirrhose hépatique, les PG sont libérées et participent au bon fonctionnement rénal [69]. On observe également une augmentation de la synthèse des PG rénales au cours d'autres états pathologiques, comme l'hypoxie, la présence de complexes antigènes-anticorps, d'endotoxines, d'artériosclérose, de traumatismes mécaniques ou d'inflammation.

Perlumtter *et al.* (1993) ont montré que le flux sanguin et la filtration glomérulaire ne changeaient pas avec l'administration d'AINS et donc malgré l'inhibition consécutive de la synthèse des prostaglandines, chez des chiens sains. En revanche, sur un lot de chiens ayant une ligature d'un des deux uretères, une chute de ces paramètres de 35 % pour le rein concerné, était observée, alors qu'ils n'étaient pas modifiés pour l'autre rein [93].

c) Mécanismes d'action des prostaglandines sur le rein

à Contrôle de la filtration glomérulaire (figure 10)

Lorsque la pression artérielle systémique diminue, des facteurs vasoconstricteurs sont libérés et augmentent les résistances vasculaires périphériques en provoquant une vasoconstriction sélective de l'artériole efférente. Ces différents facteurs sont l'angiotensine II, l'hormone antidiurétique (ADH), le système nerveux sympathique et les catécholamines.

Les prostaglandines, en particulier la PGI₂ (prostacycline d'origine corticale) et la PGE₂ (d'origine médullaire) [25] participent également au maintien de cette perfusion rénale en provoquant une vasodilatation sélective de l'artériole glomérulaire afférente qui combinée à l'action vasoconstrictrice du système rénine angiotensine aldostérone au niveau de l'artériole efférente, permet de maintenir une pression d'ultrafiltration [13].

Cependant, au-delà d'un certain seuil, l'effet maximum est atteint et le système rénine angiotensine aldostérone provoque également une vasoconstriction de l'artériole afférente provoquant alors une chute du débit de filtration.

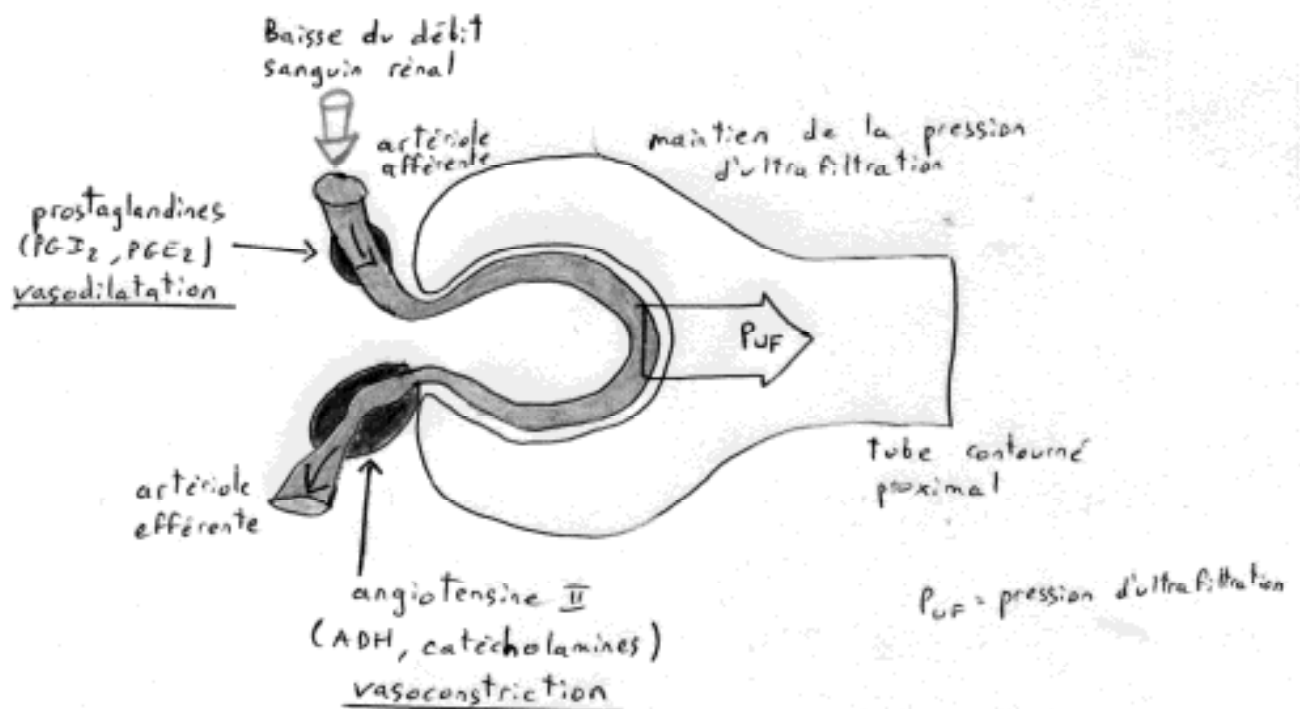


Figure 10 : facteurs de l'autorégulation rénale mis en jeu lors d'une baisse du débit sanguin rénal [adapté d'après 13]

ç contrôle du flux sanguin médullaire

Les prostaglandines sont en outre indispensables au contrôle du flux sanguin médullaire, qui alimente les anses de Henlé et les tubes collecteurs. Le débit des vaisseaux médullaires est faible à l'état basal. Il provient dans la plupart des espèces, des artérioles efférentes de certains néphrons juxtamédullaires. Par ailleurs, les nombreuses ramifications perpendiculaires que subissent les artères rénales sont à l'origine d'un appauvrissement du sang en éléments figurés, donc en globules rouges, dans la médulla. La pression partielle en oxygène y est donc toujours basse. La synthèse locale permanente de prostaglandines E₂, vasodilatatrices, est donc un élément critique de la prévention locale contre l'ischémie [25].

é contrôle de la sécrétion de rénine

Les prostaglandines (PGE₁, PGE₂ et les PGI₂) sont nécessaires à la libération de rénine par le rein. Les variations de pression sanguine et de concentration en sodium au niveau de la *macula densa* provoquent une augmentation en AMPc dans les cellules juxtaglomérulaires sous l'effet des PG rénales.

Cet AMPc stimule alors la synthèse et la libération de rénine qui, elle-même, provoque une sécrétion d'aldostérone indispensable aux échanges tubulaires en potassium.

Les prostaglandines participent donc de façon indirecte à l'homéostasie du potassium [99].

Les prostaglandines et notamment la PGE₂ et la prostacycline assurent également un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de rénine, ce mécanisme étant dose-dépendant.

è Actions tubulaires

Les PG médullaires (PGE₂) permettent l'excrétion tubulaire de sodium et d'eau. La natriurèse se fait par augmentation du débit sanguin rénal sous l'effet des PG. Elles inhibent le transport de sodium depuis la courbe ascendante de l'anse de Henlé vers le milieu interstitiel médullaire et s'opposent à l'action de la vasopressine sur les canaux collecteurs. L'ensemble diminue leur perméabilité à l'eau et donc sa réabsorption [45].

2. Les AINS et le rein

Les AINS sont des inhibiteurs de la synthèse des PG rénales. On distingue différentes affections rénales résultant de l'inhibition de la synthèse des PG et d'autres liées à une toxicité propre des AINS. On peut alors rencontrer des insuffisances rénales aiguës (IRA), une nécrose papillaire aiguë, une rétention hydrosodée, un syndrome néphrotique ou une néphrite interstitielle.

a) L'insuffisance rénale aiguë hémodynamique

L'insuffisance rénale aiguë hémodynamique constitue l'affection rénale la plus rencontrée. L'inhibition de la synthèse des PG entraîne une baisse de la pression artérielle glomérulaire. La baisse conséquente de la filtration glomérulaire entraîne une libération massive de rénine. L'angiotensine II, très fortement concentrée provoque une vasoconstriction des artérioles afférentes et efférentes conduisant à l'IRA avec oligurie, voire anurie.

b) La nécrose papillaire

La nécrose papillaire est rencontrée surtout lors de traitements chroniques ou de surdosages massifs, en présence de facteurs prédisposants. Comme nous l'avons vu, la médullaire est particulièrement sensible à l'absence de PG où elles sont majoritairement synthétisées. De plus, lors d'hypoperfusion rénale, le flux sanguin est préférentiellement dirigé vers le cortex aux dépens de la médulla [45]. La nécrose papillaire résulte de ces deux phénomènes. C'est donc une complication hémodynamique provoquée par une inhibition de la COX et dont la conséquence est une ischémie rénale médullaire [64]. Ce mécanisme a pu être reproduit expérimentalement sur des animaux dont la perfusion rénale a été déprimée par une anesthésie et à qui l'on a administré un AINS [98].

Cette affection selon Kore [69] est considérée comme irréversible.

c) La rétention hydrosodée

Les PG ont une action diurétique et natriurétique. Elles auraient également un effet « aldosterone-like » conduisant à une rétention hydrosodée. Ce phénomène est surtout rencontré chez le chat après l'utilisation d'aspirine ou de phénylbutazone.

On observe alors l'apparition d'œdèmes sous cutanés, rarement chez le chien, plus fréquemment chez le chat. Chez l'homme, on observe ce phénomène dans 3% des personnes traitées avec des AINS, et surtout lors de traitements aux longs cours.

d) La néphrite interstitielle

La néphrite interstitielle est souvent accompagnée d'un syndrome néphrotique. On peut alors observer une pyurie stérile et une hématurie. Les néphrites surviennent après une utilisation prolongée d'AINS et peuvent s'accompagner de manifestations d'hypersensibilité. L'examen histologique révèle des infiltrats lymphoplasmocytaires avec parfois des polynucléaires éosinophiles [69].

La néphrite interstitielle résulterait d'une activation de cellules T et de lésions auto-immunes secondaires. L'inhibition de la synthèse des PG orienterait le métabolisme de l'acide arachidonique vers la voie de la lipo-oxygénase favorisant la production de lymphokines et d'autres métabolites pro-inflammatoires [69].

Le retour à une fonction rénale normale est lent et difficile, mais reste possible.

e) La nécrose tubulaire aiguë

La nécrose tubulaire aiguë est liée à la néphrotoxicité directe de certains AINS ou de leurs métabolites et apparaissent lors de surdosages. On observe alors une augmentation de l'excrétion des marqueurs tubulaires (alanine aminopeptidase, _ glutamyl transferrase, _ N acétyl glucosaminidase), ce qui sous entend une souffrance de cette partie des néphrons [76]. Leurs conséquences sont moins graves que celles entraînées par une néphrite interstitielle et on observe souvent un retour à la normale avec un traitement adapté.

3. Les 2 isoformes de la COX au niveau rénal

a) Généralités

Les COX-1 et COX-2 ont des caractéristiques biochimiques similaires à 75%, mais des différences dans leur structure primaire (surtout au niveau du site catalytique) sont certainement responsables des différences pharmacologiques entre ces 2 isoenzymes. Le canal hydrophobe de la COX-2 serait plus large que celui de la COX-1. Les AINS COX-1 sélectifs sont incapables de bloquer entièrement le site COX-2. Les AINS COX-2 sélectifs pourraient agir par encombrement stérique ou modification de l'entrée du canal, ce qui empêche l'entrée de l'acide arachidonique. Les COX catalysent néanmoins les mêmes réactions et produisent les mêmes médiateurs. Ce qui varie, c'est le mode de contrôle de la synthèse de chaque enzyme et la quantité d'enzyme produite [112].

La synthèse de la COX-2 au niveau rénal et la production conséquente de prostaglandines sont induites par de nombreux stimuli différents, tels que la lipopolysaccharide (LPS), de nombreuses cytokines, les facteurs de croissance.

L'ARNm de la COX-2 après stimulation exogène devient détectable après 30 minutes et sa concentration est maximale entre 2 à 8 heures [118].

b) Sélectivité anti COX-1 / anti-COX-2

Il semble que les effets secondaires des AINS soient essentiellement dus à l'inhibition des COX-1. Plus la sélectivité anti COX-2 d'un AINS est élevée, meilleure est donc sa tolérance. Cependant, la plupart des AINS utilisés en clinique sont des inhibiteurs équivalents des COX-1 et COX-2, même s'il existe des variations concernant le ratio COX-1 / COX-2, également au sein d'une même famille chimique [25].

Sélectivité COX-1	Aspirine
Sélectivité plutôt COX-1	Kétoprofène, piroxicam
Affinité mixte COX-1/COX-2	La plupart des AINS actuels
Sélectivité plutôt COX-2	Méloxicam, nimésulide
Sélectivité COX-2	En cours de développement

Tableau 7 : classification des AINS selon leurs sélectivité anti COX

c) Vers une nouvelle classification d'AINS [25]

A l'heure actuelle, les AINS, famille hétérogène de composés chimiquement très différents, sont regroupés selon une classification chimique : salicylés, acétanilides, fénamates, acides aryl-alcanoïques, oxicams, pyrazolés et sulfonamides.

Cette classification est en passe d'être abandonnée. En effet, dans une même famille chimique, on peut trouver des substances dont les ratios COX-1/COX-2 sont très différents, voire qui bloquent les cyclo-oxygénases de façon irréversible ou réversible selon le composé, ou même ses stéréo-isomères. Par exemple, l'aspirine, surtout à faible dose, est un inhibiteur sélectif irréversible de COX-1, alors que l'acide salicylique est un inhibiteur réversible plutôt COX-2 sélectif. Le piroxicam a une affinité nettement plus importante pour COX-1, alors que le méloxicam est plutôt sélectif COX-2. On

pourrait donc penser à une classification selon la sélectivité COX-1 ou COX-2, comme le suggère le tableau 7.

Conclusion :

Les AINS qui inhibent la COX-1 et la COX-2 de façon équivalente, ou ceux qui inhibent préférentiellement la COX-2 ont moins de risques de provoquer des effets secondaires rénaux. Cependant de rares cas d'insuffisances rénales suite à l'administration de carprofène ont déjà été rapportées (Forrester et Troy, 1999), de même que des cas d'insuffisance rénale aiguë sur des chats, suite à l'injection de nimésulide après une ovariectomie (données CNITV) ont aussi été rapportées. Ceci laisse à penser que d'autres mécanismes peuvent intervenir. Il est notamment possible que la COX-2 joue un rôle important dans le maintien du flux rénal sanguin chez des animaux hypovolémiques (suite à une chirurgie, anesthésie...). En effet, l'expression de la COX-2 est faible chez un animal normovolémique, mais est grandement augmentée chez un animal hypovolémique. De ce fait l'administration d'AINS inhibiteurs préférentiels de COX-2 pourrait ne pas totalement épargner les patients des effets secondaires rénaux.

III. Epidémiologie descriptive de la toxicité rénale des AINS à usage humain, chez les carnivores domestiques, à partir des données du CNITV : 1991-2002

A. Présentation du CNITV

Le CNITV (Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires) de Lyon a été créé en 1976. Il reçoit 24 heures sur 24 des appels téléphoniques concernant divers toxiques et provenant de vétérinaires praticiens, de particuliers ou d'organismes. L'ensemble des informations recueillies au cours d'un appel est informatisé depuis 1984, ce qui constitue une base de données importante (plus de 130 000 appels enregistrés) permettant la réalisation d'études épidémiologiques et statistiques.

Le CNITV joue un rôle central en ce qui concerne à la fois la toxicovigilance et la pharmacovigilance :

- son rôle dans **la toxicovigilance** s'effectue grâce au recensement des cas d'intoxication accidentelle ou d'utilisation médicamenteuse non conforme à la notice du fabricant, c'est à dire lorsque les conditions d'emploi ne sont pas respectées, notamment lors de l'utilisation chez une espèce non cible. C'est l'aspect qui nous intéresse dans notre étude.
- Son rôle dans **la pharmacovigilance** (jusqu'en 2000) s'effectue grâce à l'étude d'effets indésirables observés dans les conditions normales d'emploi du médicament, selon les indications du fabricant.

Depuis 2000, la pharmacovigilance est traitée à part et les données sont confidentielles et ne figurent plus dans la base de données du CNITV.

La restriction de notre étude à la période 1991-2002 se justifie par le fait que le système d'imputation permettant de définir la probabilité d'une intoxication par un certain toxique a changé en 1990. En limitant notre période d'étude, nous disposons donc d'un matériel d'étude homogène composé de 131457 fiches.

Enfin, nous prendrons en compte uniquement les appels concernant les AINS destinés à l'homme car d'une part ils sont majoritaires, et d'autre part les appels concernant les médicaments à usage vétérinaire peuvent se rapporter à la toxicovigilance et la pharmacovigilance. Il serait donc difficile de différencier surdosage et effet secondaire dans les conditions normales d'utilisation. De plus, le domaine de la pharmacovigilance est confidentiel depuis 2000.

B. Critères d'inclusion pour l'étude

Ne sont pris en compte dans l'étude que les fiches concernant les chats ou les chiens, depuis 1991, avec :

- **un seul toxique par fiche** : les animaux ayant ingéré des AINS et d'autres toxiques sont donc exclus de l'étude
- **une imputation probable ou certaine** : l'imputation est la probabilité qu'une substance soit responsable de l'intoxication de l'animal. Un système d'imputation permet donc de classer les appels en différentes catégories : « improbable », « peu probable », « probable » et « certaine ». Il prend en compte la possibilité d'exposition au toxique, sa dose, le délai entre l'exposition et l'apparition des symptômes, la compatibilité du tableau clinique et l'existence d'une autre pathologie pouvant expliquer le tableau clinique. Un programme informatique permet alors, avec un système de notation, de placer l'appel dans l'une ou l'autre des catégories.
- **critères définissant l'atteinte rénale** :
 - ÿ augmentation de l'urémie
 - ÿ ou augmentation de la créatininémie
 - ÿ ou protéinurie
 - ÿ ou diminution de la densité urinaire
 - ÿ ou néphrite (lésionnelle ou clinique)
 - ÿ ou oligo-anurie

Nous ne détaillerons dans l'étude que les effets rénaux des AINS. Nous ne décrirons pas les autres effets, notamment sur la fonction digestive.

C. La toxicité rénale des AINS chez le chien

Il y a eu, depuis 1991, 622 intoxications par les AINS, chez le chien. Les circonstances d'intoxication sont pour la plupart une ingestion accidentelle. La répartition par toxique est présentée dans la figure 11.

1. Répartition par toxique

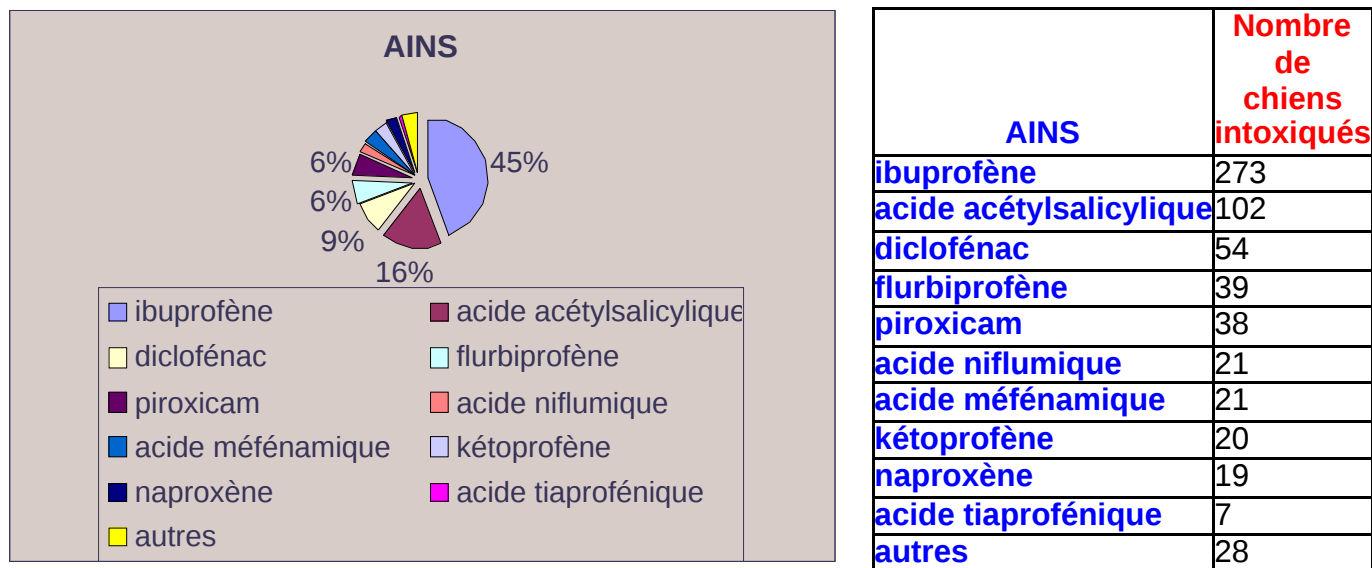
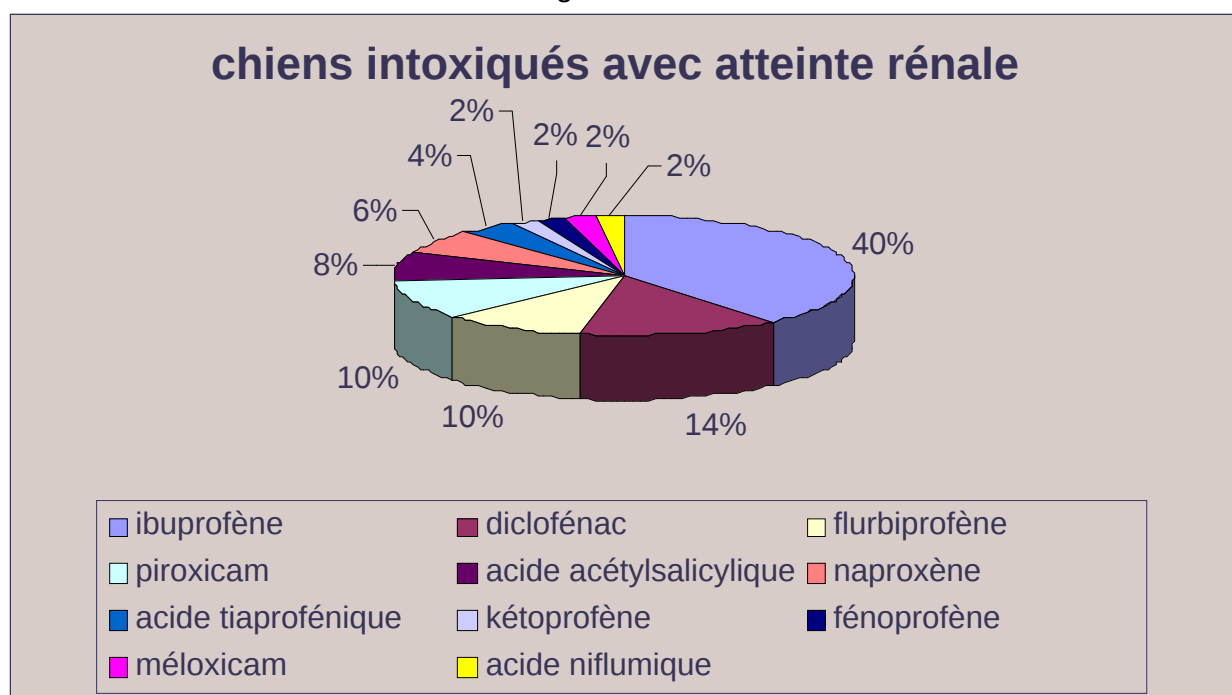


Figure 11 : répartition, par AINS, des 622 chiens intoxiqués

Les AINS les plus souvent incriminés dans les intoxications chez le chien sont l'ibuprofène en chef de file (avec 273 cas sur 622, soit 45% environ) et l'acide acétylsalicylique (avec 102 cas, soit 16 %). Ce sont tout simplement les AINS les plus communs et les plus utilisés, donc les plus facilement ingérés de façon accidentelle par le chien.

2. Répartition par toxique lors d'atteinte rénale

Sur les 622 intoxications par les AINS, seules 49 ont été rapportées comme ayant entraîné une insuffisance rénale. La figure 12 détaille les AINS incriminés.



AINS	chiens intoxiqués avec insuffisance rénale
ibuprofène	19
diclofénac	7
flurbiprofène	5
piroxicam	5
acide acétylsalicylique	4
naproxène	3
acide tiaprofénique	2
kétoprofène	1
fénoprofène	1
méloxicam	1
acide niflumique	1

Figure 12 : répartition des 49 chiens présentant une insuffisance rénale en fonction de l'AINS

Là encore, l'ibuprofène est le premier en cause, mais cette fois-ci, le diclofénac est le deuxième incriminé. Il semble donc présenter une néphrotoxicité plus importante que l'acide acétylsalicylique.

Il est intéressant et important de noter que tous les appels montrant une atteinte rénale sont des appels provenant **de vétérinaires**. En effet, les premiers symptômes de l'intoxication par les AINS sont surtout digestifs (vomissements, diarrhée, hypersalivation, ulcères, polyuro-polydipsie...), ils sont plus impressionnants et souvent se superposent avec l'atteinte rénale. Il se peut donc très bien que des symptômes rénaux passent inaperçus (surtout par les particuliers). De plus, la traduction biochimique d'une insuffisance rénale nécessite des examens complémentaires : prise de sang pour doser l'urémie et la créatininémie, bandelette urinaire pour mettre en évidence une hématurie ou une diminution de la densité urinaire... Seuls des vétérinaires peuvent réaliser ces examens, et devant un cas d'urgence où les symptômes digestifs prédominent, ces examens ne sont pas forcément réalisés **au moment de l'appel au CNITV**.

Il est d'autre part possible que les troubles rénaux apparaissent ultérieurement à l'appel. C'est la raison pour laquelle, le nombre de chiens présentant une atteinte rénale consécutive à l'ingestion d'AINS est sans doute sous-évalué.

3. Evaluation de la toxicité rénale des différents AINS

AINS	pourcentage d'insuffisance rénale	nombre total de chiens intoxiqués
ibuprofène	7%	273
diclofénac	13%	54
flurbipofène	13%	39
piroxicam	13%	38
acide acétylsalicylique	4%	102
naproxène	16%	19
acide tiaprofénique	29%	7
kétoprofène	5%	20
fénoprofène	20%	5
méloxicam	25%	4
acide niflumique	5%	21

Tableau 8 : évaluation de la toxicité rénale des différents AINS

Il convient d'interpréter ce tableau avec précaution. En effet, certains toxiques restent marginaux. Par exemple, il n'y a eu que 4 cas d'intoxications avec le méloxicam depuis 1991. Il est donc impossible d'évaluer la toxicité rénale de ce produit avec si peu de données. Il en est de même avec le fénoprofène et l'acide tiaprofénique.

4. Etude de la toxicité rénale

a) Toxicité rénale de l'ibuprofène chez le chien

Rappels sur les normes d'urée et de créatinine chez le chien et le chat :

Urée : 0,2 à 0,6 g/L
3 à 9 mmole/L

Créatinine : < 12 mg/L
< 110 μ mole/L

âge	Posologie (mg/kg)	Délai d'apparition des symptômes	Symptômes
6 ans	200	< 8 h	Polydipsie, déshydratation, hypothermie, vomissements, constipation, augmentation de la créatininémie
2 ans	200	< 24h	Augmentation de la créatininémie (40 mg/L), vomissements et diarrhée hémorragiques, anorexie, leucocytose
9 ans	400	qqh	Augmentation de l'urémie (4 g /L), augmentation de la créatininémie (50 mg/L), absence de troubles digestifs, coma, nystagmus, convulsions, acidose
adulte	50	24-48 h	Appétit normal, polydipsie, augmentation de l'urémie (0,87 g/L), créatininémie normale
10 mois	290	1-12h	Vomissements, méléna, augmentation de l'urémie (2,6 g/L), créatininémie normale
jeune	?	3-8 j	Vomissements, augmentation de la créatininémie (23 mg/L), augmentation de l'urémie (2g/L)
?	60	1-3 j	Vomissements, incontinence, diminution de la densité urinaire
1 an	280	12-24h	Vomissements, augmentation de l'urémie et de la créatininémie, anorexie, ataxie, prostration
adulte	130	1-3 j	Anorexie, augmentation de l'urémie, hyperglycémie
jeune	90	3-8 j	Vomissements, anorexie, déshydratation, augmentation de

			l'urémie, augmentation Alat
âge	Posologie (mg/kg)	Délai d'apparition des symptômes	Symptômes
âgé	10	?	Vomissements, prostration, augmentation de la créatininémie, augmentation de l'urémie, hépatite (clinique), pancréatite
?	?	1-3j	Anémie, augmentation de l'urémie, créatininémie normale
jeune	?	3-8j	Polydipsie, absence de troubles digestifs, augmentation de l'urémie (1,22 g/L à t+4j), diminution de la densité urinaire
1,5 ans	80	1-3j	Vomissements, augmentation de l'urémie (1,6 g/L), augmentation de la créatininémie (27 mg/L)
5 ans	?	?	Augmentation de l'urémie (7g/L), augmentation de la créatininémie (90 mg/L), prostration, vomissements
adulte	160	?	Augmentation de l'urémie, créatininémie normale, vomissements, diarrhée, méléna, anorexie, polydipsie, polyurie, prostration, déshydratation, leucocytose, anémie
adulte	60	3-8j	PUPD, augmentation de l'urémie, augmentation de la créatininémie
2 ans	100	12-24h	Diminution de la densité urinaire, pollakiurie, urée normale à t+2j

Tableau 9 : toxicité rénale de l'ibuprofène chez le chien. Etude clinique à partir des données du CNITV (19 cas)

- La dose thérapeutique de l'ibuprofène chez le chien est de 20 mg/kg en deux prises quotidiennes.
- Pour des doses supérieures à 100 mg/kg, le risque d'insuffisance rénale est majoré. Il est dit qu'une dose supérieure à 175-200 mg/kg d'après Villar [116], 300 mg/kg d'après Kore [70]) provoque une insuffisance rénale aiguë en plus de la toxicité gastro-intestinale. Les signes cliniques observés sont une oligurie et une azotémie, suivies par une insuffisance rénale oligurique ou non oligurique [70]. Dans le tableau ci-dessus, on trouve des cas avec une augmentation de l'urémie, mais une créatininémie normale. Il ne s'agit pas d'atteinte rénale à proprement parler, l'augmentation de l'urémie est liée à la déshydratation provoquée par les vomissements et la diarrhée, ainsi qu'aux saignements digestifs qui entraînent une augmentation du catabolisme protéique et

donc de l'urémie. Ces manifestations sont à rapprocher davantage d'une situation d'insuffisance pré-rénale réversible si elle ne dure pas trop longtemps (l'animal doit être mis sous perfusion).

- Ce sont surtout des chiens adultes à âgés qui sont les plus touchés car ce sont ceux qui présentent le plus de risques d'atteintes rénales pré-existantes qui favoriseraient la toxicité rénale.

- On a, dans le tableau, un chien âgé (> 10 ans) ayant ingéré une dose thérapeutique d'ibuprofène (10 mg/kg) avec atteinte rénale et hépatique. Il est peu probable que ces symptômes soient corrélés à la dose ingérée d'ibuprofène. Une maladie pré-existante en est sans doute la cause.

- L'insuffisance rénale apparaît souvent dans les premières 12 heures après une exposition massive, mais peut s'étendre jusqu'à 15 jours. En effet, l'insuffisance rénale peut se manifester seulement quelques jours après l'intoxication, le rein réussissant à compenser jusque là. En effet, l'urée et la créatinine n'augmentent que lorsque 75% des néphrons sont dans l'incapacité d'assurer leur fonction [3]. C'est la raison pour laquelle, il faut toujours perfuser un chien ayant ingéré de fortes quantités d'ibuprofène (> 100 mg/kg), même si au départ, il ne présente pas d'atteinte rénale. Ceci, afin de prévenir l'apparition d'une insuffisance rénale. Un dosage d'urémie et de créatininémie une semaine après l'intoxication peut se révéler intéressant à effectuer pour faire un bilan de la fonction rénale.

Le cas bibliographique d'un labrador de 18 kg ayant ingéré 333 mg/kg d'ibuprofène en une prise est ainsi rapporté : 2 jours après l'ingestion, il présente des vomissements et du méléna, du 3^{ème} au 7^{ème} jour, le chien est prostré, il souffre d'anorexie conduisant à une perte de poids, et de polyuro-polydipsie. Au cours d'un examen clinique réalisé le 7^{ème} jour, de la prostration, une déshydratation de 8%, de la cachexie, de multiples ulcères buccaux et du méléna sont observés. Des dosages sanguins indiquent des concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine augmentées ainsi qu'un déséquilibre hydro-électrolytique. La toxicité se manifeste donc bien dans ce cas par des troubles gastro-intestinaux suivis d'une insuffisance rénale non oligurique [109] [65] (d'après une étude publiée par Spyridakis et al., en 1986)

b) Intoxication par le diclofénac chez le chien

âge	Posologie (mg/kg)	Délai d'apparition	Symptômes
labrador 5 mois	13	3-8 j	augmentation de l'urémie (0,7 g/ L)
caniche 12 ans	15	24 h	vomissements hémorragiques, augmentation de l'urémie (1,52 g/ L), augmentation de la créatininémie (24 mg/ L), hypothermie, cyanose, hémorragies (poumon)
caniche 8 ans	?	< 1 semaine	vomissements, diarrhée hémorragique, hypothermie, ictère, protéinurie, hématurie, augmentation de l'urémie (2 g/ L), anémie,

			augmentation réticulocytes
âge	Posologie (mg/kg)	Délai d'apparition	Symptômes
colley 9 ans	5,7	< 24 h	augmentation de l'urémie (2,73 g/ L), augmentation de la créatininémie (77, 8 mg/ L), vomissements, anorexie
berger allemand 8 ans	1,1 mg/ kg/ jour pendant 3 jours	3 jours après début du traitement	vomissements hémorragiques, augmentation de l'urémie (2 g/ L), dyspnée
caniche 11 ans	31,3	3-8 j	hématurie, protéinurie, polyurie, polydipsie, diminution de la densité urinaire
7 ans	50	1-3 j	néphrite clinique, vomissements

Tableau 10 : Toxicité rénale du diclofénac chez le chien. Etude clinique à partir des données du CNITV (7 cas)

- Le tableau 10 montre la très forte toxicité rénale du diclofénac chez le chien. Sur les 54 chiens intoxiqués par du diclofénac, 7 ont présenté une insuffisance rénale, ce qui représente 13%. Les chiens concernés sont pour la plupart relativement âgés. Il semblerait que des posologies supérieures à 5 mg/ kg entraînent des répercussions rénales importantes. Un chiot de 5 mois en parfaite santé a présenté une augmentation de l'urémie dans les jours qui ont suivi l'ingestion d'une dose de 13 mg/ kg de diclofénac. Les autres chiens ont présenté des atteintes rénales sévères avec des posologies supérieures à 10 mg / kg. Un chien âgé a présenté une insuffisance rénale importante après l'ingestion d'une dose de 1,1 mg/ kg/ j pendant 3 jours. Il semble donc y avoir un effet cumulatif. Le diclofénac est utilisé, chez l'homme, lors de rhumatismes, à une posologie de 2 à 3 mg/ kg /j en 2 ou 3 prises [115]. Son utilisation est beaucoup moins courante que celle de l'ibuprofène par exemple.

- Les délais d'apparition sont pour la plupart du temps de quelques jours. Le diclofénac semble présenter une néphrotoxicité importante, même à des doses faibles. Cette atteinte est d'autant plus sévère que l'animal est âgé. Aucune étude bibliographique n'est disponible sur la toxicité rénale du diclofénac chez le chien.

c) Intoxication par le flurbiprofène chez le chien

âge	posologie (mg/ kg)	délais d'apparition	symptômes
berger allemand ?	8,6	1-2 j	augmentation de l'urémie (2,8 g/ L)
labrador 4 ans	16	< 18 h	augmentation de la créatininémie, vomissements, protéinurie, hémoglobinurie, anémie, hypoprotéinémie, augmentation réticulocytes
4 ans	10	1-3 j	augmentation de l'urémie (1,5 g/ L), augmentation de la créatininémie (25 mg/ L), vomissements hémorragiques, déshydratation
York 1,5 ans	100	1-12 h durée : 3-8 j	vomissements, diarrhée, méléna, déshydratation, augmentation de la créatininémie (33 puis 26 mg/ L après perfusion), augmentation de l'urémie (2 g/ L puis 1,8 g/ L après perfusion)
âgé	5 mg/ kg/ j pendant 4 j	1-3 j	vomissements hémorragiques, anémie, augmentation de l'urémie (0,9 g/ L), créatininémie normale

Tableau 11 : Toxicité rénale du flurbiprofène chez le chien. Etude clinique à partir des données du CNITV (5 cas)

- 39 chiens ont été intoxiqués par le flurbiprofène. 5 ont présenté une insuffisance rénale, ce qui représente un taux de 13%. La toxicité rénale du flurbiprofène semble donc importante même si le peu de cas dont on dispose ne permet pas une évaluation fiable.
- Les chiens intoxiqués par le flurbiprofène sont des chiens jeunes pour la plupart.
- Le peu de cas dont on dispose rend l'évaluation d'une dose toxique difficile. Toutefois, la toxicité rénale semble se manifester pour des doses supérieures à 8 mg/ kg. Une dose de 5 mg/ kg/ j pendant 4 jours a déclenché une insuffisance rénale sur un animal âgé. Le pronostic reste cependant bon puisque l'augmentation de l'urémie n'est pas trop importante (0,9 g/ L) et que la créatininémie est normale. Le flurbiprofène est d'utilisation marginale chez l'homme. La posologie est de 2 à 5 mg/ kg/ j en 2 ou 3 prises [115].

d) Intoxication par le piroxicam chez le chien

âge	posologie (mg/ kg)	délais d'apparition	symptômes
4 mois	3	? <u>Evolution</u> : urémie et créatininémie ont réaugmenté 4 jours après fin des perfusions mais animal stable (mange bien, boit beaucoup)	vomissements, diarrhée, augmentation de l'urémie (4 g/ L puis 1 g/ L après 3 jours de perfusion), augmentation de la créatininémie (83 mg/ L puis 16 mg/ L après 3 jours de perfusion), ulcères buccaux, polydipsie
?	12	12-24 h Durée : 3-8 j	diarrhée hémorragique, anémie, augmentation de l'urémie (1,2 g/ L)
adulte	5	< 10 j	vomissements, néphrite clinique

Tableau 12 : toxicité rénale du piroxicam chez le chien. Etude clinique à partir des données du CNITV (3 cas présentés sur les 5)

- 38 cas d'intoxications par le piroxicam, chez le chien, ont été signalés au CNITV depuis 1991. 5 ont présenté une insuffisance rénale, ce qui présente un taux de 13 %. La toxicité rénale du piroxicam semble donc importante même si le peu de cas dont on dispose ne permet pas une évaluation fiable. Le tableau 12 ne décrit que 3 cas, car on ne dispose d'aucune posologie pour les 2 autres cas, ce qui rend leur interprétation difficile.

- Le peu de cas dont on dispose rend impossible l'évaluation d'une dose toxique. Toutefois, des posologies supérieures à 3 mg / kg sont susceptibles de provoquer des insuffisances rénales. Les chiots et les animaux âgés sont plus sensibles. Chez l'homme, la posologie est d'environ 0,5 mg/ kg [115].

e) Intoxication par l'acide acétylsalicylique chez le chien

âge	Posologie (mg/kg)	Délai d'apparition	Symptômes
3 ans	50	>3j	Vomissements, polydipsie, anorexie, créatinine normale, augmentation de l'urémie (1,1 g/L)
4 mois	1000	>3j	Vomissements hémorragiques, prostration, augmentation de la créatininémie (85 mg/L), augmentation de l'urémie (2,8 g/L)

âge	Posologie (mg/kg)	Délai d'apparition	Symptômes
?	140	>3j	Augmentation de l'urémie (2 puis 4 g/L), augmentation de la créatininémie, augmentation des PAL, anorexie, anémie, absence de troubles digestifs
jeune	250	5 jours	Augmentation de l'urémie (1,9 g/L), augmentation de la créatininémie (43 mg/L), leucocytose

Tableau 13 : toxicité rénale de l'acide acétylsalicylique chez le chien. Etude clinique à partir des données du CNITV (4 cas)

On a seulement 5 cas d'insuffisance rénale avec l'acide acétylsalicylique, ce qui représente 4% de l'ensemble des intoxications avec l'acide acétylsalicylique. La toxicité rénale reste donc très faible avec ce produit, par rapport à sa toxicité digestive.

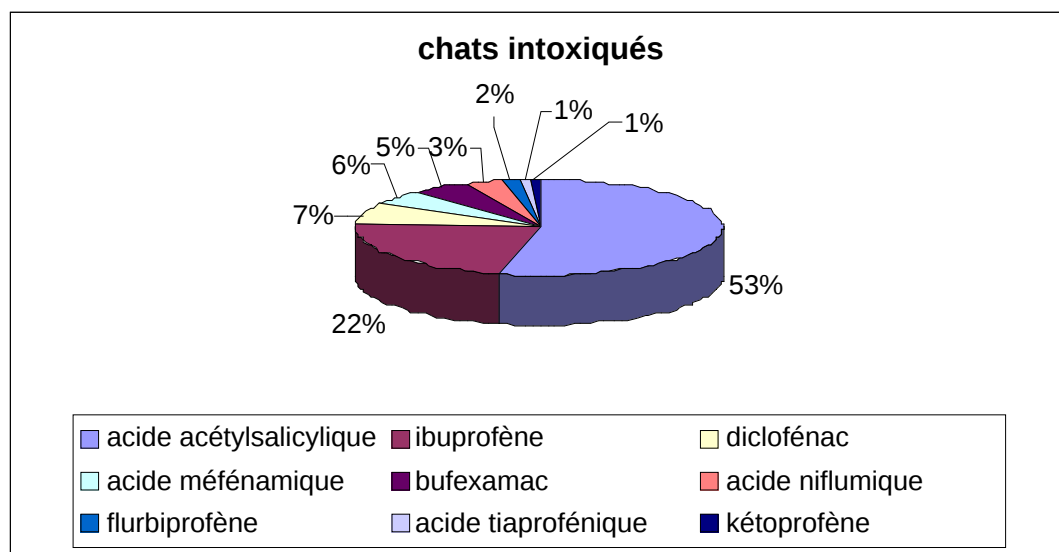
La dose thérapeutique chez le chien est de 20 mg/kg 2 fois par jour. Sa demi-vie est de 9 heures chez le chien, d'où l'administration biquotidienne. A fortes doses, elle présente une toxicité rénale par nécrose papillaire. Ce sont des animaux plutôt jeunes qui sont touchés, avec des doses supérieures à 140 mg/kg (on a notamment un chiot de 4 mois avec une dose de 1000 mg/kg). On a un chien avec une atteinte pré-rénale (urée augmentée, créatininémie normale) avec une dose de 50 mg/kg. Les délais d'apparition sont de quelques jours à chaque fois.

D. Toxicité rénale des AINS chez le chat

Il y a eu, depuis 1991, 124 cas d'intoxications par les AINS, chez le chat. Les circonstances d'intoxication sont la plupart du temps classées dans la catégorie « volontaire/automédication », c'est-à-dire que c'est le propriétaire qui pratique de l'automédication sur son chat.

La répartition par toxique est présentée dans la figure 13.

1. Répartition par toxique



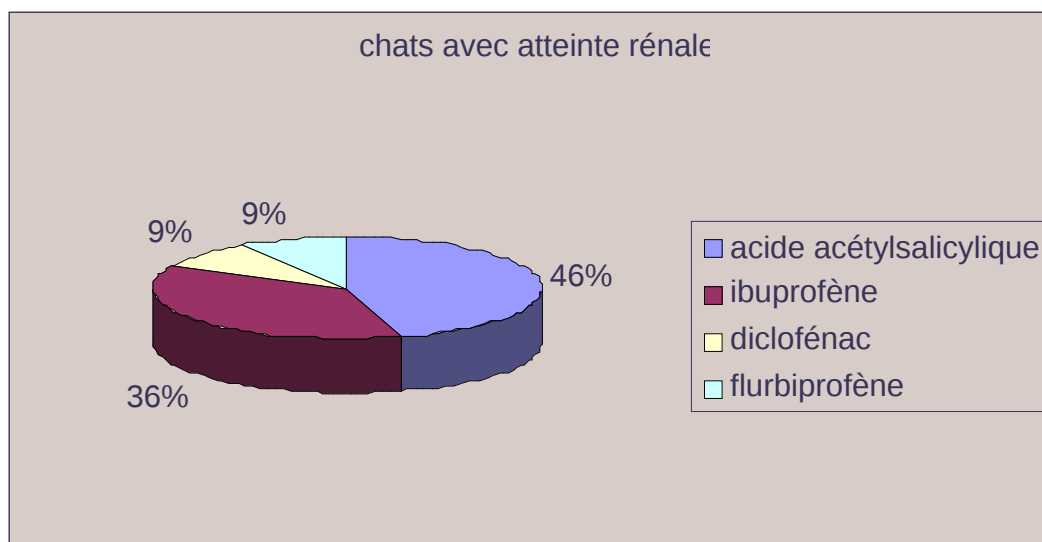
AINS	chats intoxiqués
acide acétylsalicylique	66
ibuprofène	27
diclofénac	9
acide méfénamique	7
bufexamac	6
acide niflumique	4
flurbiprofène	2
acide tiaprofénique	1
kétoprofène	1

Figure 13 : répartition, par AINS, des 124 chats intoxiqués

L'AINS le plus incriminé est l'acide acétylsalicylique car c'est sans doute l'AINS le plus fréquent dans les foyers, mais il présente une grande toxicité chez le chat, d'où l'importance des intoxications avec ce produit chez le chat.

2. Répartition par toxique lors d'atteinte rénale

Sur les 124 intoxications, 11 chats présentent une insuffisance rénale. La figure 14 montre la répartition des AINS en cause.



AINS	chats avec atteinte rénale
acide acétylsalicylique	5
ibuprofène	4
diclofénac	1
flurbiprofène	1

Figure 14 : répartition, par AINS, des 11 chats présentant une insuffisance rénale

On a peu de cas, ce qui peut peut-être s'expliquer par un diagnostic plus difficile de l'insuffisance rénale chez le chat. Les symptômes peuvent rester frustrés comme de l'anorexie et de l'abattement. Au moment de l'appel au CNITV, le diagnostic d'atteinte rénale n'est souvent pas encore établi.

3. Evaluation de la toxicité rénale des différents AINS

AINS	Pourcentage d'insuffisance rénale	Nombre total de chats intoxiqués
Acide acétylsalicylique	8%	66
Ibuprofène	15%	27
Diclofénac	11%	9
flurbiprofène	50%	2

Tableau 14 : évaluation de la toxicité rénale des différents AINS, chez le chat

Là encore, le peu de cas rendent ininterprétables les résultats obtenus avec le flurbiprofène (2 intoxications seulement depuis 1991 dont 1 avec atteinte rénale) et peu interprétables pour le diclofénac (9 intoxications seulement depuis 1991). L'ibuprofène reste l'AINS le plus néphrotoxique.

4. Etude de la toxicité rénale

a) Acide acétylsalicylique

âge	Posologie (mg/kg)	Délai d'apparition	Symptômes
12 ans	50	Moins de 3 jours	Néphrite clinique
?	125	1-12h	Cyanose, sang brun chocolat, oligo-anurie, augmentation de l'urémie, augmentation de la créatininémie
Adulte (3kg)	270	1-12h	Ataxie, anorexie, prostration, anémie, néphrite clinique, hépatite clinique
14 ans	83	12-24h Durée : 3-8j	Déshydratation, augmentation de l'urémie, paleur
17 ans	_ comprimés 2 fois par jour pendant 10 jours (80 mg/kg/jour)	8-15 jours	Néphrite clinique, augmentation de l'urémie, anémie

Tableau 15 : toxicité rénale de l'acide acétylsalicylique chez le chat. Etude clinique à partir des données du CNITV (5 cas)

La posologie recommandée est de 10 mg/kg en une prise quotidienne, voire un jour sur deux.

L'aspirine est un dérivé phénolé rendant la molécule particulièrement toxique chez le chat [15] [73]. Cette espèce est beaucoup plus sensible que le chien aux salicylés. Cette sensibilité est expliquée par une diminution de la clairance métabolique due à une déficience en glucuronoconjugaison, voie classique de détoxification de l'aspirine par l'hépatocyte chez le chien et chez l'homme [69] [75]. Cette déficience est à l'origine d'un temps de demi-vie plasmatique plus élevé chez le chat (22 heures contre 9 heures chez le chien)[76] [99] [25].

Par ailleurs, la cinétique de l'acide acétylsalicylique est dose-dépendante dans cette espèce. Il faut donc veiller à diminuer la dose et à augmenter les intervalles d'administration par rapport au chien. L'acide acétylsalicylique doit être administré avec encore plus de précautions, aux chats très âgés ou très jeunes et aux chats souffrant de pathologies rénale ou hépatique [26].

Le tableau 15 nous montre que les insuffisances rénales touchent surtout des animaux âgés, avec un délai d'apparition de moins de 12 heures la plupart du temps, à quelques jours dans certains cas. L'insuffisance rénale apparaît à partir de 50 mg/kg, mais souvent pour des doses supérieures à 80 mg/kg.

b) Ibuprofène

âge	Posologie (mg/kg)	Délais apparition	Symptômes
3 mois	125	4 jours Evolution favorable, bon état général au bout de 7 jours	Vomissements, augmentation de l'urémie (0,7 g/L), polydipsie, absence de troubles généraux
12 ans	25	1-12h	Hypothermie, hypersalivation, prostration, protéinurie
Jeune (1,2 kg)	1 comprimé (200 mg) matin et soir pendant 2 jours (333 mg/kg/jour)	? Durée : 3-8 jours	Augmentation de l'urémie, augmentation de la créatininémie
jeune	30	1-12h	Polyurie

Tableau 16 : toxicité rénale de l'ibuprofène chez le chat. Etude clinique à partir des données du CNITV (4 cas)

La posologie recommandée chez le chat de l'ibuprofène est de 20 mg/kg en 2 prises quotidiennes. La bibliographie ne rapporte pas de cas clinique ou d'étude expérimentale concernant une intoxication aiguë à l'ibuprofène chez le chat. Il semblerait que les signes rénaux apparaissent à la même dose que pour les chiens [70]. Sur les 4 cas présentés dans le tableau 16, on a une insuffisance rénale sévère à la posologie de 333 mg/kg sur un jeune chat, une atteinte rénale moins sévère à la posologie de 125 mg/kg sur un chaton (avec évolution favorable). Les 2 autres cas sont d'interprétation difficile, les doses absorbées sont relativement faibles (25 et 30 mg/kg) et l'insuffisance rénale

n'est pas certaine puisqu'un des chats présente une protéinurie qui peut provenir d'une infection urinaire, et l'autre de la polyurie. On ne dispose pas de données sur l'urémie et la créatininémie de ces 2 chats.

c) Autres AINS

AINS	âge	Posologie (mg/kg)	Délai d'apparition	symptômes
diclofénac	?	A léché du gel	12-24h	Vomissements, augmentation de l'urémie, augmentation de la créatininémie
flurbiprofène	?	?	?	Vomissements hémorragiques, prostration, augmentation de l'urémie (1,59 g/L), augmentation de la créatininémie (29 mg/ kg)

Tableau 17 : toxicité rénale des autres AINS chez le chat. Etude clinique à partir des données du CNITV

Conclusion

Parmi les appels reçus au CNITV entre 1991 et 2002, on note 746 cas d'intoxications par les AINS à usage humain chez les carnivores domestiques, répartis à 83 % chez le chien et 17% chez le chat.

L'acide acétylsalicylique et l'ibuprofène sont des AINS d'utilisation courante chez l'homme en raison d'une bonne efficacité associée à une marge thérapeutique élevée. Ce sont pourtant les 2 principaux AINS incriminés dans les intoxications des carnivores domestiques.

La toxicité des AINS est en effet la contre-partie de leur effet anti-inflammatoire lié à l'inhibition de la synthèse de prostaglandines, médiateurs de l'inflammation. Cependant, en fonction des sensibilités liées à l'espèce, ou même à l'individu, la dose susceptible de provoquer les effets toxiques au niveau rénal est variable : les carnivores semblent globalement plus sensibles que l'homme.

De façon générale, d'après les statistiques du CNITV, les effets rénaux semblent représenter 7 % chez le chien et 15 % chez le chat pour l'ibuprofène, 4% chez le chien et 8 % chez le chat pour l'acide acétylsalicylique. Le chat semble donc être particulièrement sensible à la toxicité rénale des AINS. Le diclofénac, le flurbiprofène et le piroxicam semblent également avoir un potentiel néphrotoxique chez les carnivores domestiques, mais ils sont d'utilisation moins courante.

TROISIEME PARTIE :

TOXICITE RENALE DE L'ETHYLENE GLYCOL

I. Présentation

A. Usages

Les solutions aqueuses d'éthylène glycol présentent un point cryoscopique nettement abaissé par rapport à l'eau pure. De plus, parmi les glycols, l'éthylène glycol est celui dont le point cryoscopique est le plus bas.

Glycol	Point cryoscopique en concentration à 10%	Point cryoscopique en concentration à 40%
Ethylène-glycol	-3,5°C	-24°C
Propylène-glycol	-3,2°C	-20°C
glycérol	-1,6°C	-15°C

Tableau 18 : point cryoscopique de quelques glycols [32].

L'éthylène glycol est, par conséquent, employé comme antigel pour les radiateurs de voitures et pour les roues des tracteurs gonflées à l'eau. Dans ce dernier cas, le mélange eau-antigel représente un volume important, supérieur à 200 litres. Les solutions commerciales (liquide de refroidissement) peuvent renfermer jusqu'à 95 % d'éthylène glycol [32].

Découvert comme un substitut de la glycérine, l'éthylène glycol a été utilisé dans divers produits du commerce : détergents, peintures, laques, produits cosmétiques et pharmaceutiques. Il est également présent dans des solvants industriels, dans certains révélateurs photographiques couleur destinés aux laboratoires d'amateurs, dans des liquides de nettoyage pour vitres et dans des assouplissants pour textiles. Il sert en outre de conservateur, de liquide de réfrigération, d'agent humectant et plastifiant (encres d'imprimerie, textiles, cuirs...), d'agent de synthèse pour l'industrie des matières plastiques et de facteur de déshydratation pour le séchage des gaz. Enfin, on le retrouve aussi dans la fabrication de la dynamite et des condensateurs électrolytiques [92, 91].

B. Epidémiologie descriptive

De saveur sucrée, l'éthylène glycol est très appétent et les carnivores domestiques l'ingèrent volontiers, surtout les chiens.

La majorité des intoxications résulte de l'ingestion accidentelle du liquide antigel pur ou dilué lors de vidange de radiateurs d'automobiles, de fuite de liquide de refroidissement ou de crevaisson d'un pneu de tracteur.

De 1991 à 2002, le CNITV de Lyon a enregistré **207 cas d'intoxications** à l'éthylène glycol **chez le chien** (surtout des chiens de garagistes) **et 27 cas chez le chat**. Le faible nombre de cas chez le chat est souvent expliqué par le caractère naturellement méfiant de cet animal, dans son comportement alimentaire, vis-à-vis de toute substance

nouvelle, inhabituelle. En outre, le chat ne consomme que de petites quantités de nourriture, limitant ainsi la dose toxique [111].

Dose toxique

Les doses létales 50% (DL50) de l'éthylène glycol administré par voie orale sont :

- chien : 6,6 mL/kg [83]

- chat : 1,5 mL/kg [89]

Ces valeurs moyennes doivent cependant être modulées. Chez le chien, même si la DL50 est de 6,6 ml/kg, des accidents mortels peuvent survenir après l'ingestion d'une dose de 4 à 5 ml/kg. Ce toxique est redoutable puisqu'il est présent dans des solutions relativement concentrées et que la forte appétence de ces solutions favorise une ingestion importante. Ainsi, pour les solutions commerciales à 50% : il suffit de 132 mL *per os* pour tuer un chien de 10 kg et 15 ml pour un chat de 5 kg [16].

II. Toxicité rénale de l'éthylène glycol

A. Pharmacocinétique

1. La résorption

Après son ingestion par voie orale, l'éthylène glycol, qui est une molécule neutre soluble dans l'eau, est rapidement absorbé par le tractus digestif au niveau gastro-intestinal [92]. La résorption est d'autant plus efficace et rapide que l'ingestion du toxique s'effectue en l'absence de toute nourriture [53]. Le pic sérique se situe entre une et trois heures après l'ingestion unique [89].

2. La distribution

L'éthylène glycol est distribué dans pratiquement tout l'organisme. Toutefois, la diffusion du toxique s'opère principalement de la circulation générale vers, en premier lieu, le liquide cérébro-spinal et le système nerveux central, où l'éthylène glycol produit, à faible dose, directement une action excitante. Cet effet est comparable à celui de l'éthanol et est de courte durée. Il est très rapidement suivi d'un effet narcotique ou déprimeur [89] [90]. En deuxième lieu, la diffusion de l'éthylène glycol se fait dans le foie où elle s'accompagne de biotransformations rapides et massives qui sont responsables d'une grande partie de la pathogénie.

3. Les biotransformations

Le foie est le siège d'intenses biotransformations de l'éthylène glycol qui y est dégradé par une série de réactions d'oxydation catalysées essentiellement par l'alcool-déshydrogénase et l'aldéhyde-déshydrogénase [89]. Les métabolites produits sont le glyoxylate, le glycoaldéhyde, le glycolate, l'acide oxalique, l'acide formique, la glycine, le CO₂ et H₂O [91]. La plupart de ces métabolites sont toxiques et un grand nombre de signes cliniques lors d'intoxication par l'éthylène glycol leur sont attribués.

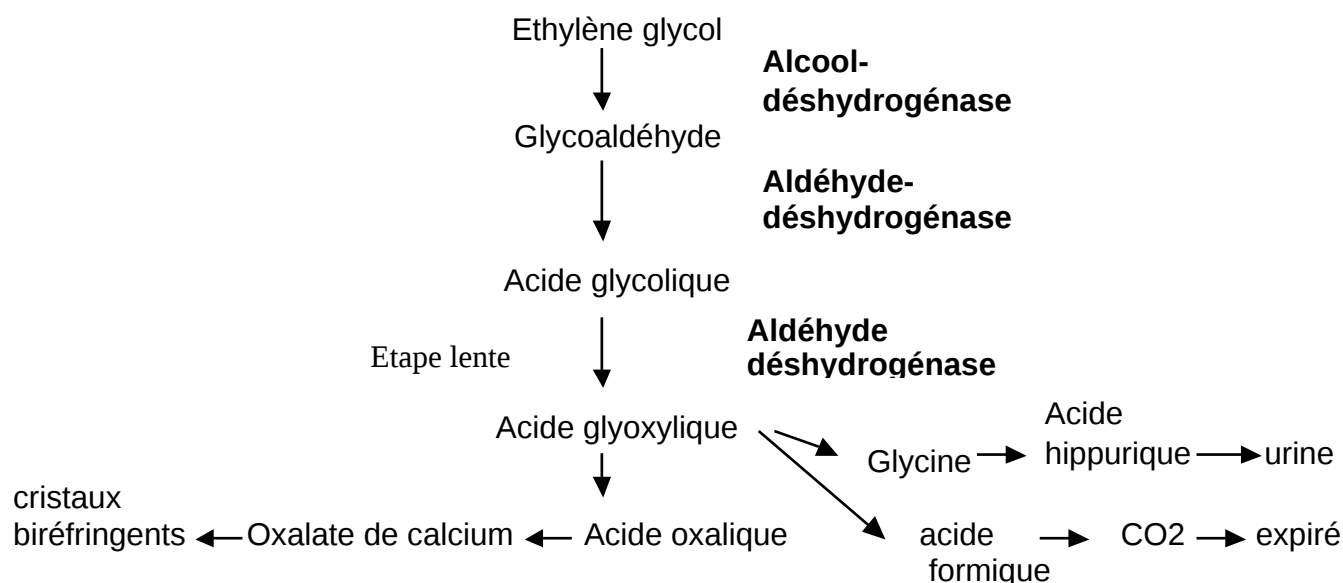


Figure 15 : biotransformations hépatiques et élimination de l'éthylène-glycol [91]

- Les acides glycolique et glyoxylique sont responsables d'une dépression du système nerveux central et d'une acidose métabolique avec augmentation du trou anionique.
- L'acide oxalique peut complexer les ions calciums sanguins et former des oxalates de calcium mono ou dihydraté qui précipitent dans les voies urinaires notamment et provoquent une glomérulonéphrite et une nécrose tubulaire.
- Avec l'acide benzoïque, la glycine forme l'acide hippurique excrété par voie urinaire [89] et pouvant y précipiter en cristaux d'hippurates plus rares que les cristaux d'oxalates de calcium [97, 56].

4. L'élimination

20 à 50% de l'éthylène glycol ingéré est éliminé dans l'urine sous forme inchangée [40, 47]. Cette fraction d'éthylène glycol n'est pas réabsorbée au niveau des tubules rénaux proximaux et est à l'origine d'une élévation de la diurèse par un effet osmotique, ce qui provoque une polyurie. Ainsi, l'élimination urinaire de l'éthylène glycol est liée à l'élimination hydrique [53]. Approximativement l'autre moitié de l'éthylène glycol ingéré subit, dans le parenchyme hépatique, des réactions de déshydrogénation couplée au NAD. La transformation du glycoaldéhyde en glycolate est très rapide, alors que celle du glycolate en glyoxylate est relativement lente. En outre, l'acide glyoxylique est rapidement métabolisé par de nombreuses voies d'où sont issus les produits terminaux du métabolisme hépatique de l'éthylène glycol. C'est pourquoi, tant le glycoaldéhyde que le glyoxylate ont tous les deux des temps de demi-vie très courts. La vitesse de réaction de l'oxydation de l'acide glycolique étant l'étape limitante de la conversion de

l'éthylène glycol en dioxyde de carbone et en oxalate [24], l'acide glycolique est donc le principal métabolite éliminé par voie rénale. Si l'excrétion de glycolate et de l'éthylène glycol non métabolisé sont toutes les deux importantes, seuls 0,3 à 3% de la dose d'éthylène glycol ingéré sont excrétés sous la forme d'acide oxalique et 0,1% de cette même dose sous la forme d'acide hippurique [55]. L'oxalate de calcium filtré par le glomérule est relativement insoluble dans l'eau, aussi précipite-t-il pour former des cristaux dans les tubules rénaux. Six heures après l'ingestion d'éthylène glycol, une cristallurie d'oxalate de calcium est observable [92].

Chez l'homme, la demi-vie de l'éthylène glycol est d'environ 3 heures [94]. Elle est de 2,5 à 6 heures ou plus chez le chien en fonction de la dose ingérée [16]. En présence d'une concentration d'éthanol de 1 à 2 g/L, le temps de demi-vie plasmatique de l'éthylène glycol est prolongé jusqu'à 17 heures ! Cette diminution de la clairance métabolique de l'éthylène glycol est la conséquence de la différence d'affinité de l'alcool déshydrogénase entre l'éthanol et l'éthylène glycol. En effet, l'alcool déshydrogénase présente une affinité 100 fois supérieure pour l'éthanol que pour l'éthylène glycol. Cette prolongation du temps de demi-vie réduit considérablement la formation des métabolites toxiques [40].

B. Pathogénie rénale

Suite aux biotransformations hépatiques, 0,3% à 3% de l'éthylène glycol ingéré sont éliminés par voie urinaire sous forme d'oxalates qui complexent avec les ions calcium sanguins et 0,1% sous forme d'hippurates. Ces oxalates de calcium sont filtrés par les glomérules rénaux et suivent la réabsorption de l'eau et d'autres substances. Mais ces sels sont relativement insolubles et peuvent précipiter progressivement sous forme de rosettes de cristaux dans la lumière des tubules rénaux contournés. Ces dépôts d'oxalates de calcium entraînent non seulement un blocage mécanique, une obstruction de ces tubules, mais aussi une nécrose tubulaire, à l'origine d'une tubulonéphrose épithéliale aiguë [55, 92, 97]. Dès six heures après l'ingestion d'éthylène glycol, une cristallurie est observable habituellement mais n'est pas nécessairement constante. Après centrifugation (2000 tours/minute pendant 5 minutes), le culot urinaire examiné au microscope renferme, outre des hématies, des leucocytes et des cylindres granuleux, signes d'une tubulopathie aiguë, des cristaux d'oxalates de calcium monohydraté et dihydraté et parfois des cristaux d'hippurates confondus facilement avec ceux d'oxalates de calcium monohydraté [40].

Si dans la phase aiguë de l'intoxication, la précipitation d'oxalates de calcium joue probablement un grand rôle dans le développement de l'insuffisance rénale, ces dépôts cristallins n'expliquent cependant pas, par leur seule présence, l'insuffisance rénale aiguë organique. Ces cristaux persistent en effet longtemps après la guérison de l'animal et sont retrouvés jusqu'au 69^{ème} jour qui suit l'ingestion d'éthylène glycol [66]. La néphrotoxicité est principalement liée à l'action cytotoxique directe sur l'épithélium tubulaire des métabolites aldéhydiques et acides de l'éthylène glycol (surtout l'acide glycolique). Cette action du glycoaldéhyde, de l'acide glycolique surtout, et du glyoxylate peut s'associer à la dilatation, à la dégénérescence de l'épithélium des tubes contournés proximaux par la précipitation des oxalates de calcium et à l'inflammation interstitielle consécutive et engendrer ainsi un œdème rénal. La cytotoxicité de ces métabolites s'exerce sur les nombreuses mitochondries des cellules épithéliales des

tubes contournés, principalement les proximaux, site privilégié du métabolisme et du transport des xénobiotiques, qui nécessitent tous deux beaucoup d'énergie [100]. Ce dysfonctionnement mitochondrial apparaît dès 8-12 heures après l'ingestion d'éthylène glycol, mais les constantes rénales restent normales pendant environ les 24 premières heures. L'augmentation de l'urémie et de la créatininémie n'est observable qu'après 48 heures et la diminution de la fonction excrétrice rénale est très importante aux alentours de 72 heures qui suivent l'intoxication [106]. Cette insuffisance rénale aiguë consécutive à la néphrite épithéliale aiguë entraîne des perturbations dans le catabolisme azoté, l'équilibre acido-basique et l'équilibre hydroélectrolytique, avec un syndrome urémique mortel [40, 107]. La diminution de la réabsorption sodique entraîne, avec l'activité du système rénine-angiotensine, une oligurie (diurèse < 7ml/kg/24 heures) avec une isosthénurie par la perte du pouvoir de concentration des urines : chez le chien et le chat intoxiqués, la densité urinaire moyenne est alors respectivement de 1,014 et 1,012. Avant l'installation de l'anurie, les caractéristiques urinaires associent un pH acide (6,2 environ chez le chien et 5,9 chez le chat), une albuminurie, une cylindrurie et parfois une glycosurie qui provient de la tubulopathie proximale. La diminution de l'excrétion urinaire des phosphates entraîne une hyperphosphatémie (>> 50 mg/L) qui est quelquefois accompagnée d'un autre signe biochimique de l'insuffisance rénale, l'hyperkaliémie (> 5,5 mEq/l). Cette hyperurémie cause de nombreuses lésions extrarénales, tant digestives, respiratoires que nerveuses qui se manifestent par des vomissements, de la diarrhée, des ulcères buccaux, une tachypnée, une dyspnée, une bronchopneumonie, des tremblements musculaires, des convulsions par encéphalopathie urémique, le coma et finalement la mort [55, 92, 46]. Lors d'intoxication par l'éthylène glycol, la mort de l'animal peut apparaître rapidement et elle a, en fonction du moment de sa survenue, une origine plutôt différente. Lors d'accident toxique de type aigu, la mort intervient entre les 6 à 36 heures après l'ingestion. Cette précocité est due probablement à l'effet dépresseur du toxique sur les centres respiratoires et au coma acidotique (provoqué par les métabolites acides de l'éthylène glycol) [83]. Dans le cas d'intoxication subaiguë qui évolue sur 2 à 7 jours, la mort différée est causée alors par le syndrome urémique irréversible et par un arrêt cardiaque qui résulte de l'hyperkaliémie et de l'hypocalcémie [16].

C. Analyse du culot urinaire

1. Cylindrurie

On peut observer des cylindres granuleux dans le culot urinaire d'un chien intoxiqué à l'éthylène glycol. Les cylindres sont formés principalement d'une matrice protéique (mucoprotéine de Tamm-Horsfall) sécrétée localement par les cellules épithéliales qui tapissent l'anse de Henlé, les tubules distaux et les tubes collecteurs. L'origine des granules provient soit des cellules épithéliales tubulaires se désintégrant, soit de la dégénérescence des leucocytes, consécutives à l'action toxique des métabolites acides de l'éthylène glycol [101, 110].

L'urine d'un chien sain (non intoxiqué) ne contient pas de cylindres ou très peu (moins de un à deux cylindres par champ à faible grossissement dans une urine moyennement concentrée). La présence de ces cylindres signe une atteinte tubulaire.



Figure 16 :cylindre granuleux dans le sédiment urinaire d'un chien (* 100) (sans coloration) [88]

2. Cristaux

a) Cristaux d'oxalates de calcium

f Dihydrate d'oxalate de calcium

Les cristaux de dihydrate d'oxalate de calcium sont typiquement incolores et ont une forme caractéristique dipyramidale, octaédrique ou d'enveloppes [87].

Au microscope, ils ressemblent à de petits ou de grands carrés dont les angles sont reliés par des diagonales ayant une intersection. Les microphotographies électroniques révèlent qu'ils ressemblent à deux pyramides se rejoignant à leur base (d'où le nom de dipyramidal). Leur taille varie et parfois ils forment des agrégats. On les observe lors de fortes concentrations urinaires en oxalates et en calcium [55]

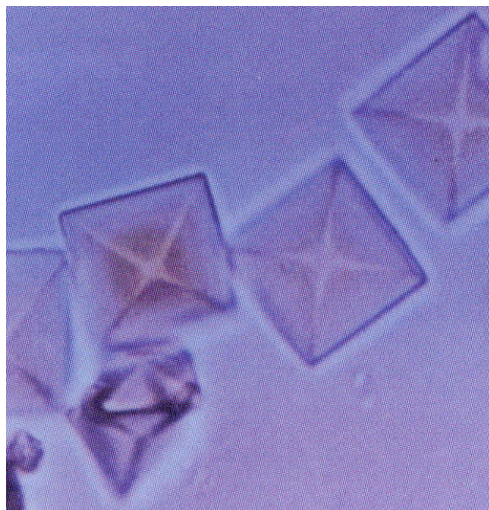


Figure 17 : cristaux de dihydrate d'oxalate de calcium dans le sédiment urinaire d'un chat (*100) (avec coloration) [58]

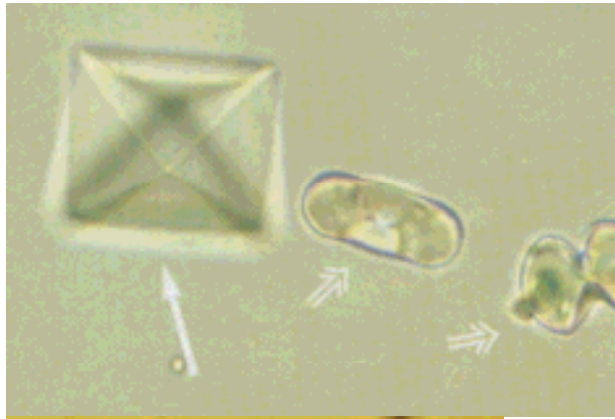


Figure 18 : cristaux de dihydrate d'oxalate de calcium (flèche pleine) et de monohydrate de calcium (flèches évidées) dans le sédiment urinaire d'un chien. (*100) (sans coloration) [88]



Figure 19 : cristaux de dihydrate d'oxalate de calcium et de monohydrate d'oxalate de calcium dans le sédiment urinaire d'un chat [88]

f monohydrate de calcium

Ils ont une taille variable et peuvent avoir une forme en fuseau (figure 16), ovale (en graine de chanvre (figure 14)) ou en haltère (figures 15 et 17). Ils ressemblent aux cristaux d'acide hippurique et peuvent être associés avec les cristaux de dihydrate d'oxalate de calcium [88].



Figure 20 : cristaux de monohydrate d'oxalate de calcium en forme de fuseau et hématies (photo de droite) (*100) (sans coloration) [88]

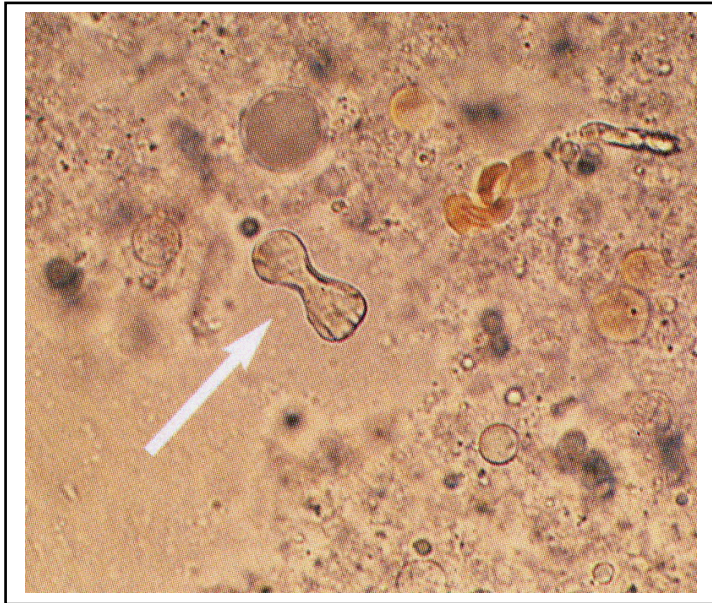


Figure 21 : cristal de monohydrate d'oxalate de calcium en forme d'haltère (*100) (sans coloration) [88]

b) Cristaux d'acide hippurique

Les cristaux d'acide hippurique sont des structures allongées incolores de taille variable. Ils ont typiquement 6 côtés reliés par des coins arrondis. Ils ressemblent aux cristaux de monohydrate d'oxalate de calcium et ne s'en distinguent que par microscopie électronique, par fluorescence aux rayons X ou par diffraction aux rayons X [43, 113].

III. Epidémiologie descriptive de la toxicité rénale de l'éthylène glycol chez les carnivores domestiques, à partir des données du CNITV : 1991-2002

Les critères d'inclusion pour l'étude sont les mêmes que pour les AINS.

A. Etude chez le chien

1. Incidence de l'atteinte rénale

année	Nombre de chiens intoxiqués par l'éthylène glycol	nombre de chiens avec insuffisance rénale
1991	4	1
1992	12	4
1993	21	6
1994	12	4
1995	16	5
1996	15	3
1997	28	9
1998	17	3
1999	23	7
2000	18	8
2001	20	6
2002	21	6
Total	207	62

Tableau 19 : évaluation de la toxicité rénale de l'éthylène glycol chez le chien avec les données du CNITV

De 1991 à 2002, il y a eu 207 cas d'intoxications à l'éthylène glycol. Sur ces 207 cas, 62 ont présenté une atteinte rénale, ce qui représente 30 % des chiens intoxiqués à l'éthylène glycol. Ce chiffre peut paraître faible quand on sait que l'intoxication à l'éthylène glycol conduit presque irrémédiablement à une insuffisance rénale aiguë. En fait, ce chiffre est lié à la précocité des appels. Lorsque les appels sont précoces (moins de 12 heures après l'ingestion), les signes cliniques évoqués ne sont pas ceux de l'insuffisance rénale car elle ne s'est pas encore mise en place. Lorsqu'on étudie les données année par année, on s'aperçoit que ce pourcentage reste à peu près constant : environ 1/3 des chiens ont une atteinte rénale au moment de l'appel au CNITV. Depuis quelques années, le nombre d'intoxications à l'éthylène glycol reste relativement constant, avec une vingtaine de cas par an répertoriés au CNITV.

2. Moyenne d'âge des chiens avec atteinte rénale

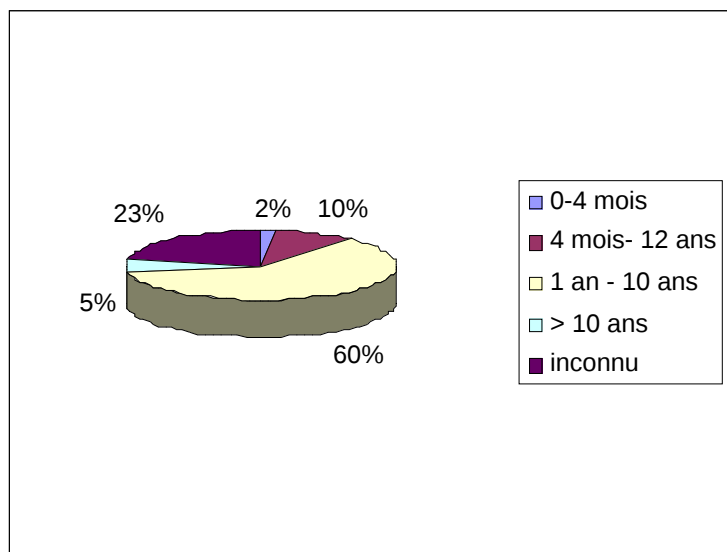


Figure 22 : répartition des chiens présentant une insuffisance rénale en fonction de l'âge, lors d'intoxications à l'éthylène glycol

La majeure partie des chiens intoxiqués à l'éthylène glycol et présentant une atteinte rénale, sont des adultes. Ce sont surtout les chiens de garagistes qui sont les plus touchés car ils sont susceptibles d'être en contact avec le produit. La saveur sucrée du produit attire les chiens, ils en ingèrent souvent des quantités importantes. La grande toxicité du produit et la forte concentration des solutions commerciales en éthylène glycol expliquent la gravité du tableau clinique.

3. Délai d'apparition des symptômes

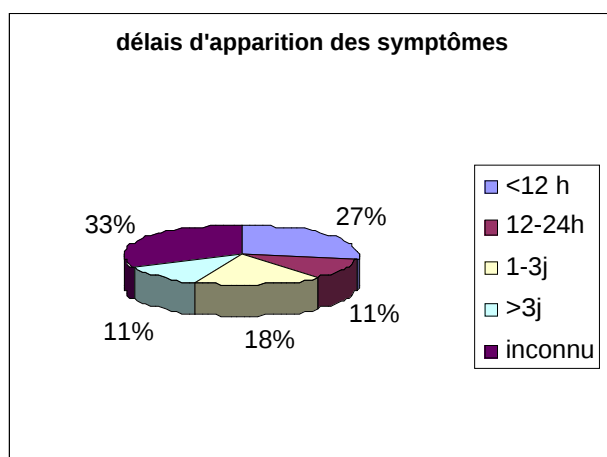


Figure 23 : délai d'apparition des symptômes lors d'intoxications à l'éthylène glycol chez le chien

La figure 23 montre les délais d'apparition des symptômes cliniques des chiens présentant une atteinte rénale.

Une grande partie des symptômes apparaît en moins de 12 heures. Ces symptômes montrent une dépression du système nerveux central, on retrouve donc de l'ataxie, de la prostration, de l'anorexie, des vomissements liés à l'action irritante de l'éthylène glycol sur la muqueuse de l'estomac. A ce moment, il n'y a pas encore d'atteinte rénale.

Au-delà de 12 heures, les lésions rénales commencent à apparaître. Au bout de quelques jours, le tableau clinique est celui d'une insuffisance rénale aiguë oligo-anurique, les vomissements sont cette fois-ci liés au syndrome urémique.

Sur la figure 23, tous les chiens qui ont présenté des symptômes en moins de 12 heures sont des chiens qui ont été présentés chez le vétérinaire rapidement dès l'apparition des premiers signes cliniques. Ils ont été hospitalisés et ont présenté une atteinte rénale ultérieurement, malgré les traitements symptomatiques entrepris (perfusion).

Les chiens pour lesquels les symptômes sont apparus, ou plutôt ont été aperçus par le propriétaire après 12 heures, sont des chiens présentant une atteinte rénale systématique. Le tableau clinique est celui du syndrome urémique (vomissements, augmentation de l'urée et de la créatinine, oligo-anurie...)

4. Evaluation de l'atteinte rénale

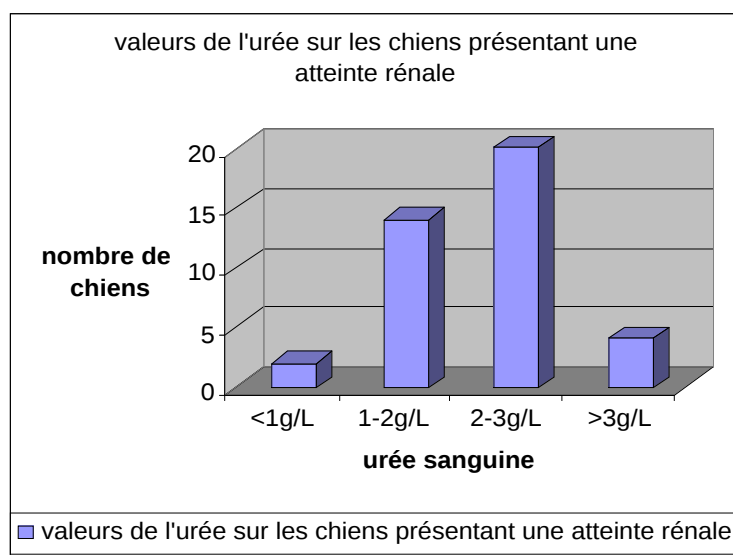


Figure 24 : évaluation de l'urémie chez les chiens présentant une insuffisance rénale

La majeure partie des chiens intoxiqués à l'éthylène glycol et présentant une atteinte rénale montre une urémie très élevée puisque supérieure à 2 g/L (norme : 0,4 à 0,6 g/L). 5 chiens ont présenté une urémie très importante comprise entre 3 et 6 g/L et ceci 4 à 5 jours après l'ingestion du toxique. On arrive alors au stade final de l'insuffisance rénale aiguë avec anurie complète puis la mort de l'animal.

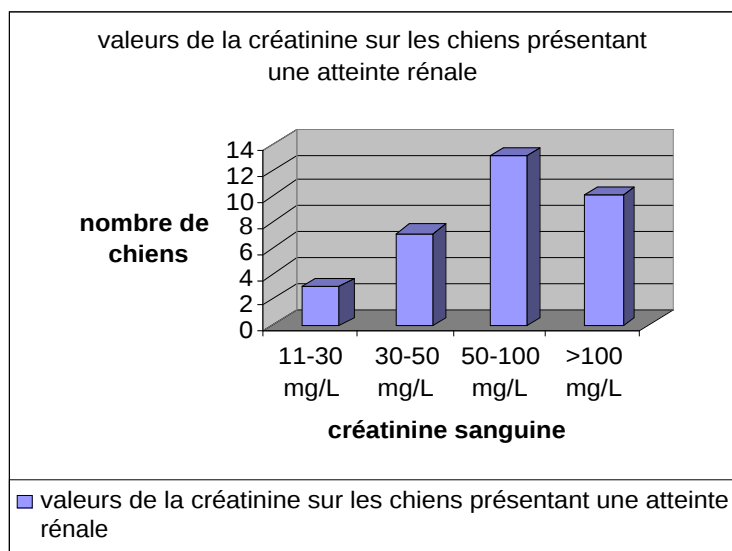


Figure 25 : évaluation de la créatininémie chez les chiens présentant une insuffisance rénale

Lorsque l'on dose la créatininémie, marqueur plus fiable de l'atteinte rénale, là encore les concentrations sont très élevées. En effet, 37% des chiens atteints d'insuffisance rénale présentent des concentrations supérieures à 50 mg/L (norme : < 12 mg/L).

Ceci montre le caractère irrémédiable de la progression de l'insuffisance rénale après les 12 premières heures qui suivent l'ingestion de l'éthylène glycol. Elle évolue sur plusieurs jours. Les dosages effectués quelques jours après l'ingestion montrent des valeurs très élevées d'urée et de créatinine si aucun traitement n'a été mis en place. Une perfusion seule ne suffit souvent pas à arrêter l'atteinte rénale. Un seul cas de guérison avec une simple perfusion a été enregistré au CNITV : il s'agit d'un chien qui présentait une légère urémie (0,7 g/L) et une créatininémie normale. Les paramètres se sont normalisés après 2 jours de perfusion. Il est probable que ce chien n'ait ingéré qu'une faible quantité d'antigel expliquant l'atteinte limitée au niveau rénale.

Sur les 62 chiens présentant une atteinte rénale, 11 décès ont été signalés.

B. Etude chez le chat

1. Incidence de l'atteinte rénale

Il y a eu 27 cas d'intoxications à l'éthylène glycol chez le chat entre 1991 et 2002. Sur ces 27 chats intoxiqués, 11 ont présenté une atteinte rénale, soit 41%.

Le peu de cas d'intoxications chez le chat est probablement lié au comportement alimentaire du chat. Il est de nature plus circonspecte que le chien et n'avale pas n'importe quoi.

2. Répartition en fonction de l'âge

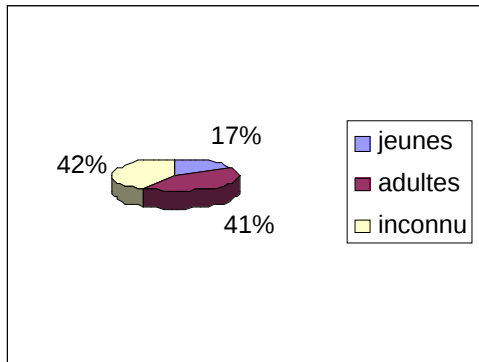


Figure 26 : répartition des chats présentant une insuffisance rénale, en fonction de l'âge, lors d'intoxications à l'éthylène glycol

On retrouve comme pour le chien surtout des chats adultes qui sont ceux qui sont le plus souvent dehors. Ils vont s'intoxiquer surtout en se mettant sous une voiture sous laquelle il y a une fuite du liquide de refroidissement.

3. Délais d'apparition

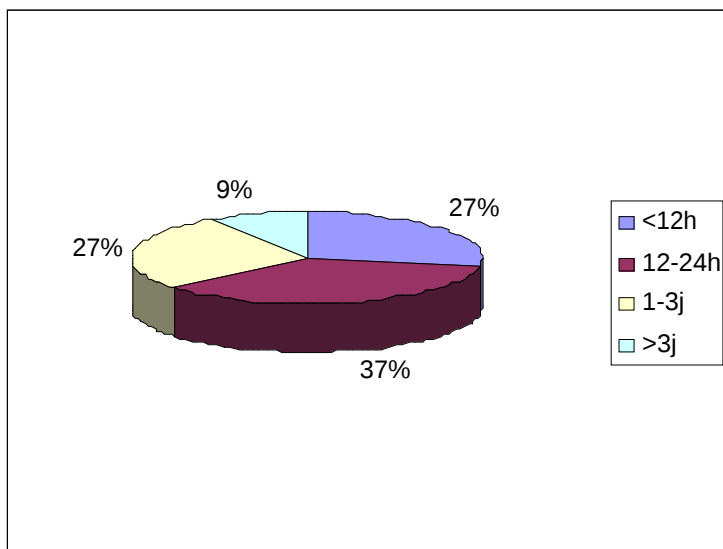


Figure 27 : délais d'apparition des symptômes lors d'intoxications à l'éthylène glycol chez le chat

Les symptômes apparaissent chez le chat, dans la plupart des cas, au moins 12 heures après l'ingestion. Le chat est de nature plus indépendante que le chien. Très souvent,

les premiers symptômes passent inaperçus parce que le chat est dehors, personne ne le voit. Ensuite, l'insuffisance rénale aiguë se met en place et tous les symptômes associés (anorexie, prostration, vomissements).

4. Evaluation de l'atteinte rénale

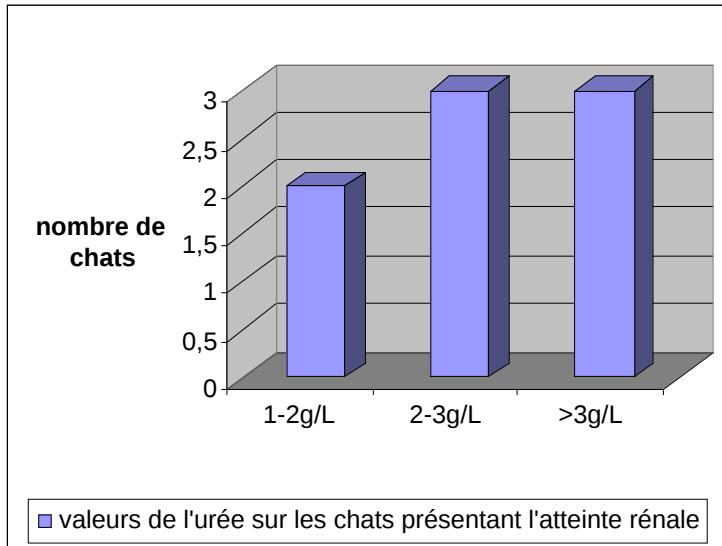


Figure 28 : évaluation de l'urémie chez les chats présentant une insuffisance rénale

L'urémie est très élevée dans la plupart des cas. 6 chats ont une urémie supérieure à 2 g/L (normale : 0,4 à 0,6 g/L). Cela provient du fait que lorsque les dosages sont effectués, l'insuffisance rénale est déjà bien installée, il s'est écoulé plusieurs jours entre l'ingestion et le dosage. Par exemple, un chat présente une urémie à 2,7 g/L 3 jours après l'ingestion.

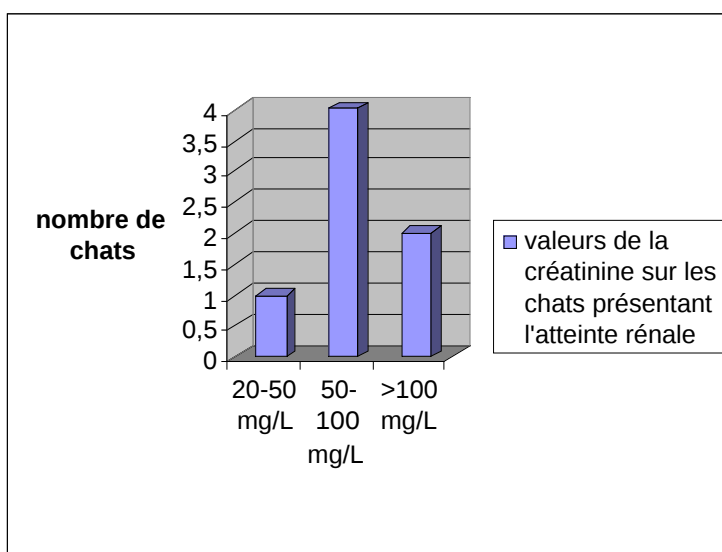


Figure 29 : évaluation de la créatininémie chez les chats présentant une insuffisance rénale

La créatininémie atteint également des valeurs très élevées, elle dépasse les 50 mg/L pour les 6 chats qui présentaient une urémie supérieure à 2 g/L (normale : < 12 mg/L). Cela confirme la sévérité de l'atteinte rénale et le très mauvais pronostic qui en découle. 1 seul décès a été signalé au CNITV sur les 11 chats présentant une atteinte rénale.

IV. Traitement

A. Traitement éliminatoire et symptomatique

1. Traitement éliminatoire

L'élimination du toxique dans les minutes qui suivent l'ingestion se réalise à l'aide d'un émétique :

- apomorphine chez le chien (contre-indiquée chez le chat) : 0,1 mg/kg en injection sous-cutanée (données CNITV)
- xylazine (ROMPUN®) : 0,1 à 0,2 mL/ animal en injection sous-cutanée (données CNITV)

L'emploi de charbon actif (1g/kg) ou de composés adsorbants est indiqué dans les deux premières heures suivant l'ingestion, même si son efficacité reste limitée sur les alcools. L'emploi de pansements gastriques et intestinaux (phosphate d'alumine, kaolin, etc...) permet de limiter l'absorption du toxique et de prévenir d'éventuelles lésions intestinales.

L'emploi de diurétiques comme le mannitol à la dose de 1g/kg en injection IV augmente la diurèse osmotique et réduit l'œdème rénal [12]. Il favorise l'élimination urinaire du toxique sous forme inchangée.

2. Traitement symptomatique

Il vise à soutenir et à rétablir les grandes fonctions.

- **le rétablissement de la diurèse** se réalise à l'aide de perfusions IV de chlorure de sodium à 0,9%. Il faut éviter le Ringer Lactate car il apporte des ions potassium. Or, l'animal est souvent en hyperkaliémie lors d'intoxications à l'éthylène glycol (surtout lors de la phase oligo-anurique).

- **l'acidose métabolique** peut être corrigée par l'emploi de bicarbonate de sodium 5% en injection IV. Le déficit en bicarbonates se calcule de la façon suivante :

quantité de bicarbonates à injecter (mmol) = poids (kg) * 0,3 * (24 – [HCO₃⁻] mesuré (mmol/L)) [12].

Lorsque ces mesures ne sont pas effectuées, la posologie et la fréquence d'administration chez le chien et le chat sont proposées ci-après :

- chien : 8 ml/kg de poids vif de la solution de bicarbonate de sodium à 5% toutes les 4 heures en IV (perfusion) avec 5 traitements au total [92]

- chat : 6 ml/kg de poids vif de la même solution toutes les 6 heures en IV (perfusion) avec toujours 5 traitements au total [111]

- **inhibition de la formation de cristaux d'oxalates de calcium** par l'administration *per os* de citrate de sodium à la dose de 0,5 à 1 g/ animal toutes les 6 heures, concomitante à l'administration intraveineuse de bicarbonate de sodium qui favorise l'excrétion rénale de sodium et de citrate grâce à l'alcalinisation de l'urine avec un pH urinaire maintenu au-dessus de 7,5. Ceci avantage beaucoup l'association des ions calcium et citrate et fait ainsi décroître la quantité de calcium utilisable pour la formation des oxalates de calcium. De plus, la solubilité de l'oxalate de calcium dans l'urine est améliorée par le citrate. Cependant, cette aide thérapeutique prédispose à un arrêt cardiaque précoce en aggravant un état éventuel d'hyperkaliémie et d'hypocalcémie ([92], [16], [32]).

L'inhibition de la formation d'acide oxalique, lui-même à l'origine des cristaux d'oxalates de calcium, peut être obtenu par le traitement antidotique. Elle peut aussi être favorisée par l'administration des vitamines B1 et B6 respectivement la thiamine et la pyridoxine. Ces cofacteurs entrent dans les voies métaboliques de l'éthylène glycol et peuvent éviter la formation de l'acide oxalique en détournant le métabolisme du glyoxylate vers l'obtention de la glycine et d'un métabolite non toxique, l'α-hydroxy-β-cétoadipate. Ultérieurement, la glycine donne soit, avec l'acide benzoïque, de l'acide hippurique, soit de l'acide glycocholique [89]. La pyridoxine sous forme de phosphate de pyridoxal est le cofacteur de la réaction de transamination qui aboutit à la glycine, tandis que la thiamine sous la forme de thiamine pyrophosphate jointe à l'ion magnésium (Mg^{+2}) permet la transformation de l'acide glyoxylique en α-hydroxy-β-cétoadipate. Aussi les vitamines B1 et B6 peuvent-elles être administrées par voie intra-musculaire aux doses respectivement de 100 mg et de 50 mg, quatre fois par jour pendant deux jours.

- **une dialyse péritonéale** lors d'insuffisance rénale aiguë installée. Une dialyse péritonéale de 40 à 60 mL/kg de poids vif (sans dépasser 2 litres de liquide de dialyse), sont administrés à chaque cycle dont la durée est approximativement de 1 heure, à savoir, 5 à 10 minutes de mise en place du liquide de dialyse réchauffé à 37-40°C, 40 à 50 minutes d'échange dans la cavité abdominale, 10 à 15 minutes de vidange du liquide. Le nombre des passages, 4 à 6 cycles par jour pendant les 2 à 3 premiers jours du traitement, dépend de la quantité journalière totale de liquide de dialyse. Il est obtenu en multipliant le poids de l'animal par deux, le tout divisé par cinq. Si au bout de 2 à 3 jours de dialyse, l'urémie est encore supérieure à 1,5 g/L, la même fréquence d'administration est conservée pendant 2 jours supplémentaires. Dans l'hypothèse contraire où la diurèse est redevenue normale, le nombre d'échanges est réduit de moitié. La dialyse exige une surveillance étroite (pesée quotidienne) afin de prévenir toute surcharge hydrique. L'équilibre ionique plasmatique doit être contrôlé, en particulier la kaliémie : le liquide de dialyse est dépourvu de potassium et cet électrolyte s'élimine rapidement du sang. L'état d'hyperkaliémie secondaire à l'intoxication ne doit pas se transformer en un état d'hypokaliémie. Si cet état advient, 4 mEq de potassium doivent être ajoutés par litre de liquide de dialyse. Les concentrations sanguines d'urée et de créatinine doivent être régulièrement contrôlées car elles déterminent l'arrêt des dialyses qui intervient lorsque la créatininémie et l'urémie sont revenues à des concentrations voisines des valeurs normales [46].

B. Traitements antidotiques

L'objectif du traitement antidotique est de s'opposer à la clairance métabolique de l'éthylène glycol. L'antidote est un inhibiteur compétitif de l'alcool-déshydrogénase, qui catalyse la première étape du métabolisme hépatique de l'éthylène glycol. Le traitement par l'antidote bloque la formation des métabolites toxiques de l'éthylène glycol et induit un allongement de sa demi-vie plasmatique. L'éthylène glycol est alors éliminé sous forme inchangée par voie urinaire, limitant ainsi la répercussion rénale de l'intoxication. Deux substances peuvent être utilisées : l'éthanol dont l'affinité pour l'alcool déshydrogénase est 100 fois supérieure à celle de l'éthylène glycol, et le méthyl-4-pyrazole qui est un inhibiteur incompétitif. Les protocoles de traitement sont présentés dans le tableau 20.

molécule	Ethanol	Méthyl-4-pyrazole
Préparation commerciale	Ethanol officinal non dénaturé	Solution à 5 mg/ml, diluer 20 ml dans 250 ml de NaCl 0,9% ou du glucose 5%
Posologie	Curethyl®, solution injectable (8 ampoules de 25 ml) 5,5 ml/kg IV d'une solution à 20% (dilué dans NaCl isotonique) toutes les 4 heures pendant 20 h, puis 4 fois par jour pendant 24 h	Pharmacie centrale des hôpitaux de Paris. En injections lentes (45 mn) Induction : 20 mg/kg IV Entretien : 15 mg/kg toutes les 12h pendant 24h, puis 5 mg/kg à la 36 ^{ème} h.
Effets secondaires	- neurodépression - déshydratation - hypoglycémie : associer une perfusion de glucose 5% et une solution bicarbonatée à 5%	Dépression modérée du système nerveux central
Utilisation	Traitement lourd à réserver uniquement aux fortes suspicions d'ingestion d'antigel	Traitement de choix, même en l'absence de suspicion réelle, car sans risque. Mais difficile d'obtention
efficacité	Si administré dans les 4 heures après ingestion (inefficace dès lors que le coma est installé, selon le CNITV)	Si administré dans les 8 heures après ingestion

Tableau 20 : protocoles des traitements antidotiques avec l'éthanol et le méthyl-4-pyrazole lors d'intoxications à l'éthylène glycol [12], [11]

L'éthanol est cependant toxique pour l'organisme. Il conduit à une augmentation de l'osmolarité plasmatique, inhibe la sécrétion d'ADH entraînant ainsi une forte déshydratation et il induit une hypoglycémie et une dépression du système nerveux central. Cette dernière s'ajoute à la dépression du système nerveux central par l'éthylène glycol. Il est donc important de s'assurer que l'ingestion d'éthylène glycol a bien eu lieu avant d'entreprendre le traitement par l'éthanol. Le méthyl-4-pyrazole reste le traitement de choix chez le chien car dépourvu de toxicité. Malheureusement son obtention reste difficile, du fait d'un usage limité au milieu hospitalier [11].

Les résultats sont très différents chez le chat. En fait, le méthyl-4-pyrazole est plus efficace que l'éthanol s'il est administré immédiatement après l'ingestion, ce qui est pratiquement impossible [37]. Dès que l'on dépasse ce délai, l'éthanol donne de bien meilleurs résultats, même si ceux-ci restent bien inférieurs à ceux obtenus avec le méthyl-4-pyrazole chez le chien.

Enfin, le traitement spécifique ne peut avoir de succès que si la dose d'éthylène glycol ingérée est inférieure à 10 mL/kg ([12]) et si la mise en œuvre du traitement spécifique n'est pas différée de plus de quatre à huit heures (éthanol et méthyl-4-pyrazole respectivement). Il faut noter que c'est alors un stade où le diagnostic clinique est encore délicat, en dehors d'une suspicion épidémiologique. Une étude a montré que l'administration de méthyl-4-pyrazole devait avoir lieu le plus tôt possible [38]. L'administration 5 heures après l'ingestion chez un groupe de 6 chiens de fortes doses d'éthylène glycol mélangées à la nourriture, donne un taux de réussite de 100%. Huit heures après l'ingestion, ce pourcentage est ramené à une valeur de 60%. A ce stade, chez l'homme, une hémodialyse est associée [95]. Ces résultats sont toutefois nettement supérieurs à ceux obtenus avec l'éthanol.

Le vétérinaire doit avoir à disposition une trousse d'urgence préparée au préalable car les délais d'obtention de l'éthanol ou du méthyl-4-pyrazole risquent de le rendre inopérant. On peut signaler un cas du CNITV assez original : il s'agit d'un chien intoxiqué par l'éthylène glycol et présentant une augmentation de la créatininémie. On ne dispose pas de délais d'apparition, ni de doses. Le vétérinaire traitant l'a mis sous perfusion et lui a administré du cognac par voie orale. La créatininémie est revenue à la normale au bout de 4 jours !

Conclusion

Principal composant des antigels destinés aux radiateurs de voitures, l'éthylène glycol est à l'origine d'intoxications accidentelles chez les carnivores domestiques, spécialement dans l'espèce canine. Ces empoisonnements qui présentent une nette prédominance en saison hivernale, résultent très souvent de l'imprudence et de l'ignorance des propriétaires des animaux, entre autres les garagistes, lors de la manipulation d'antigel pur ou dilué. Ces intoxications sont graves tant à cause des effets délétères irréversibles qu'ils causent au niveau rénal, que par la difficulté du diagnostic en l'absence de commémoratifs. Or, le moment du diagnostic conditionne le succès ou l'échec du traitement non seulement symptomatique, mais aussi antidotique. Parmi les antidotes, le méthyl-4-pyrazole apparaît comme le moins toxique et le plus efficace chez le chien avec un délai d'intervention de 8 heures appréciable en pratique. Chez le chat, l'éthanol semble plus efficace. Pour des raisons commerciales et économiques, l'éthanol reste le traitement utilisé par les vétérinaires praticiens, et ce malgré les effets secondaires importants sur le système nerveux central. En outre, le traitement symptomatique ne doit pas être relégué dans l'ombre, puisqu'il favorise souvent le succès de l'antidote et qu'il est le seul capable, grâce à la réanimation médicale et à la dialyse péritonéale, de parer les conséquences dramatiques de l'insuffisance rénale aiguë qui survient dans les 24 à 48 heures après l'ingestion d'éthylène glycol.

Les données du CNITV nous montre que le traitement spécifique à l'éthanol n'est pas souvent mis en place car le diagnostic est souvent tardif, et l'insuffisance rénale est déjà bien installée.

QUATRIEME PARTIE :

TOXICITE RENALE DE CERTAINES PLANTES

I. Généralités

A. Principales plantes en cause [79]

La plupart des plantes en cause sont des plantes d'appartement très courantes. Ce sont des plantes, pour la plupart, d'ornement. Les animaux y ont souvent facilement accès et le mâchonnement des feuilles ou des tiges de ces plantes est fréquent. Le chat est plus touché que le chien car il affectionne volontiers l'ingestion de feuilles de plantes diverses. Un certain nombre de variétés de plantes peuvent être à l'origine d'une toxicité rénale. Le tableau 21 cite les principales plantes ayant une toxicité rénale.

famille	Genres et espèces	Nom commun	Partie toxique	Substances toxiques	Mécanisme d'action
Aracées	Dieffenbachia sp. Philodendron sp. Anthurium sp.	Dieffenbachia sp Philodendron anthurium	Latex Latex Latex	Cristaux d'oxalates de calcium +/- enzymes protéolytiques (dumbcaïne)	Obstruction urinaire, insuffisance rénale et post-rénale
Ficacées	Ficus elastica Ficus benjamina Ficus lyrata	Caoutchouc Figuier pleureur Ficus violon	Latex Latex Latex	Substances vésicantes et corrosives	Insuffisance pré-rénale par déshydratation ?
Euphorbiacées	Ricinus communis	Ricin	Graines, tourteau	ricine	Insuffisance rénale

Tableau 21 : principales plantes ayant une toxicité rénale chez les carnivores domestiques [79]

B. Description botanique

1. Aracées

Originaires des régions tropicales, ces plantes herbacées et vivaces possèdent un rhizome ou un bulbe. Leur tige peut être ligneuse ou charnue, grimpante ou non. Elles ont parfois des racines aériennes leur permettant d'absorber l'humidité contenue dans l'atmosphère. La fleur est formée d'un spadice charnu (fleur en forme d'« épi ») , entouré d'une spathe (feuille différenciée à la base du pédoncule floral) colorée. Le fruit est une baie [31] [41].

Toutes les espèces de cette famille de Monocotylédones contiennent dans leurs cellules, des paquets de cristaux d'oxalate de calcium en forme de fines aiguilles. Selon les genres, les plantes renferment aussi des enzymes protéolytiques, des glucosides

irritants et d'autres substances dont le rôle pathogénique n'est pas encore bien connu [20] [49], [50].

a) *Dieffenbachia* [31], [41], [49], [102]



Photo 1 : dieffenbachia [23]

Ce genre comprend environ trente espèces réparties aux Antilles et du Mexique jusqu'au Pérou. Son nom anglais de « dumb-cane » (cane qui rend muet) rappelle que la mastication des feuilles entraîne une telle inflammation oro-pharyngée qu'elle empêche transitoirement de parler ! Les tiges et les feuilles auraient été utilisées dans la région des Caraïbes, pour réduire au silence les esclaves rebelles à l'asservissement... [19]

Très répandu, ce végétal est caractérisé par une tige droite et épaisse. Les feuilles larges, de forme elliptique, avec une nervure centrale très saillante, sont très décoratives : elles ont des panachures, des marbrures ou des rayures, blanches ou crèmes sur fond vert [23]. Les pétioles peuvent atteindre 20 cm de long (pour un limbe 3 à 4 fois plus important). L'inflorescence verdâtre, est un spadice à spathe assez étroite. 2 espèces sont particulièrement importantes dans le domaine horticole et possèdent une morphologie assez semblable. Leurs pétioles fournissent un bon critère de diagnose :

- en forme de gouttière pour *dieffenbachia picta* ou *maculata*
- plans pour *dieffenbachia seguina*

b) Philodendron [23], [105]



Photo 2 : philodendron [23]

Ce genre regroupe environ 120 espèces, à la végétation grimpante de type liane (atteignant plusieurs mètres de hauteur), qui forment des racines aériennes au niveau de chaque nœud. Certaines ont de grandes feuilles, à contour général en cœur (20 cm sur 30 et jusqu'à 1 mètre chez les variétés Monstera ou faux philodendron). Le limbe peut être profondément divisé en lanières selon des découpes variables. Les sujets âgés ont souvent des feuilles perforées de trous de part et d'autre de la nervure médiane. Il existe aussi des variétés à petites feuilles cordiformes, vert brillant.

c) Anthurium [23], [105]

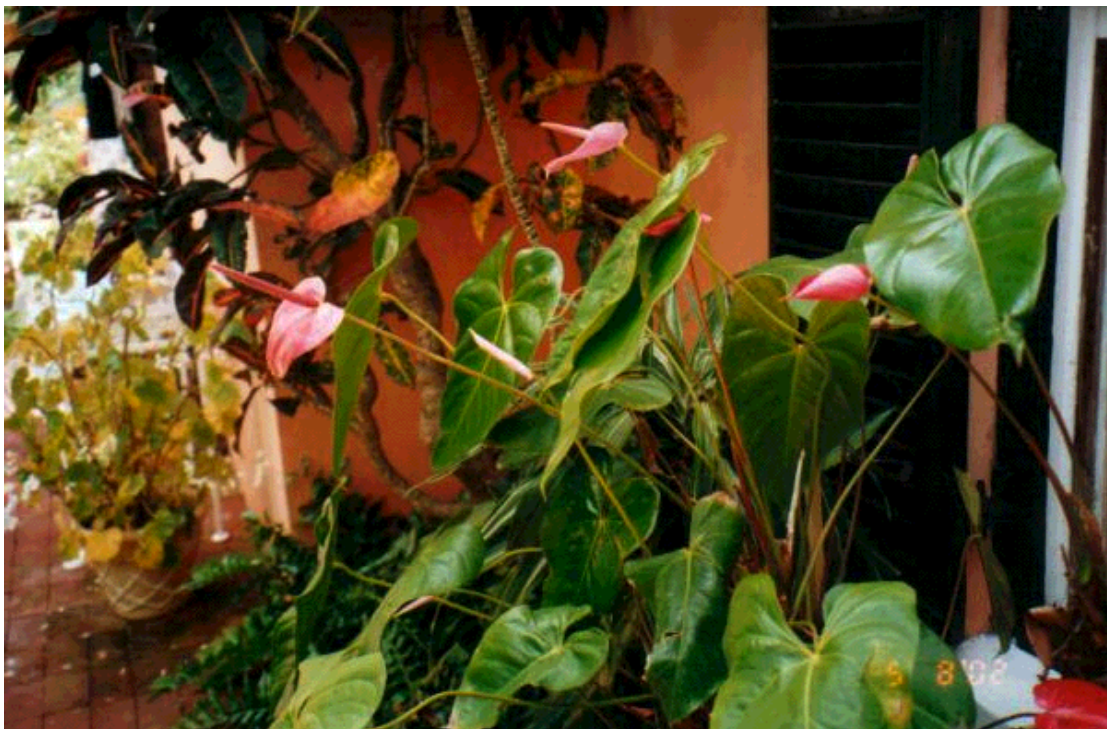


Photo 3 : anthurium [23]

Originnaire d'Amérique tropicale, il possède de grandes feuilles oblongues, vert foncé et vernissées. L'inflorescence en forme de cœur est composée d'une spathe (la bractée) portant une sorte de petit pédoncule jaunâtre en tire-bouchon, le spadice. Il est le support de toutes petites fleurs qui sont serrées les unes contre les autres. Selon les variétés, les bractées ont différentes tailles ; leur couleur est généralement blanche ou rouge mais peut être saumon, rose ou orange.

2. Ficacées [23] [41] [82] [57] [108]

Le genre ficus comprend quelques 650 espèces, allant de la liane jusqu'à l'arbre géant, en passant par les arbustes. Le latex de toutes ces plantes contient des substances vésicantes, corrosives pour la peau et les muqueuses. Elles possèdent également des propriétés émétocathartiques pour le système digestif. Les fiches du CNITV concernant ce genre botanique relatent des cas provoqués par les ficus d'appartement et notamment 3 genres :

- **Ficus elastica (caoutchouc):**



Photo 4 : ficus elastica [23]

Il est originaire d'Asie tropicale où il est cultivé comme arbre d'alignement. Sa taille atteint 25 à 30 mètres de haut. Sous notre climat, il dépasse rarement une hauteur de 3 mètres. Ces grandes feuilles épaisses, d'aspect vernissé, sont oblongues, lancéolées, persistantes, de couleur vert foncé, parfois panachées de crème. Les bourgeons sont entourés d'une enveloppe pointue et rouge. Les nouvelles feuilles sont d'abord de

couleur bronze puis verdissent par la suite. On le nomme souvent caoutchouc ou gommier. Il s'agit sans doute de la plante d'intérieur la plus répandue en France. Exceptionnellement sous nos latitudes, les sujets âgés peuvent fleurir et donner des fruits ressemblant à des figues comestibles.

- **Ficus lyrata ou pandurata (ficus violon)**



Photo 5 : ficus lyrata [23]

Il a une allure similaire au caoutchouc, mais possède de grandes feuilles en forme d'étui de violon de 30 cm de long sur 23 cm de large environ.

- **Ficus benjamina (figuier pleureur)**

Cet arbuste possède des petites feuilles ovales, lancéolées, vertes ou panachées de blanc. Elles sont abondantes et mesurent environ 8 cm de long sur 2,5 cm de large. Il est parfois nommé saule de Java ou de Ceylan, figuier pleureur ou figuier de Bali, car ses branches s'inclinent gracieusement à mesure qu'il grandit.



Photo 6 : ficus benjamina [23]

3. Euphorbiacées [1] [4]

A l'échelon mondial, les euphorbiacées regroupent environ 7000 herbes, arbres ou arbustes et incluent de nombreux végétaux toxiques. Elles peuvent contenir des alcaloïdes, des tanins, des hétérosides cyanogénétiques ou produire des graines à phytotoxines. La plupart possèdent un caractère irritant ou purgatif. Cette famille est représentée dans la flore d'Europe, par des plantes annuelles ou pluriannuelles. L'inflorescence typique est la cyathe qui a l'aspect d'une fleur. L'ovaire supère, formé de 3 carpelles soudés donne des fruits tricoques.

Ricin [31] [30] [117]



Photo 7 : ricin [23]

Ses différentes variétés sont cultivées pour des raisons commerciales (les graines sont oléagineuses) ou ornementales. Ses fruits contiennent 50 à 55% d'huile, utilisée en médecine comme purgatif énergétique et dans l'industrie comme lubrifiant. Le tourteau, résultant de la pression des graines, est utilisé dans la vallée du Rhône comme fertilisant. La plante est de plus en plus utilisée comme plante décorative, notamment dans les espaces verts publics, ce qui est à l'origine d'accidents ponctuels lors d'ingestion des graines.

Le ricin est une plante ligneuse cultivée dans la région méditerranéenne et en pays tropicaux. Son nom latin *ricinus* signifie tique, en rapport avec la forme de sa graine. C'est une plante annuelle herbacée de 1,5 mètres de haut environ. En région tropicale, elle est pluriannuelle. Les variétés naines sont utilisées en plantes décoratives, pour la beauté de leur feuillage, souvent chargé de pigments rouge foncé. Les feuilles sont palmatilobées, divisées en lobes aigus et dentés, portées par de longs pétioles. Les fleurs, discrètes, sont groupées en inflorescences bisexuelles (fleurs mâles en dessous, fleurs femelles dessus), situées sur les parties basses. Le fruit est une capsule tricoque, généralement épineuse, renfermant des graines ovales d'environ 2 cm sur 8 mm. La graine est aplatie sur une face, convexe de l'autre, pourvue d'une proéminence plus ou moins charnue à l'une de ses extrémités, la caroncule. Le tégument externe est dur, lisse et brillant, gris ou beige marbré de noir, de rouge ou de brun selon les variétés.

II. Mécanisme d'action de la toxicité rénale des plantes

A. Les aracées

Ces plantes ne sont responsables d'atteinte rénale que chez le chat. Dans cette espèce, elles peuvent être responsables d'une néphrite lésionnelle consécutive à la précipitation des cristaux d'oxalate de calcium dans les tubules rénaux [49]. On peut également retrouver une oligurie, une oxalurie, une albuminurie et une hématurie. Par la suite sont observés les signes d'insuffisance rénale d'origine post-rénale. Cette insuffisance rénale se manifeste plusieurs jours à 1 semaine après l'observation des premiers troubles cliniques (vive inflammation de la muqueuse buccale avec hypersalivation, vomissements, anorexie, atteinte digestive avec une diarrhée plus ou moins hémorragique) [50].

A l'heure actuelle, on ne dispose pas d'explications permettant de comprendre pourquoi seul le chat présente une atteinte rénale et non le chien. Les cristaux d'oxalate de calcium précipitent en milieu acide. Or, l'urine du chat est plus concentrée et plus acide que celle du chien, ce qui peut, peut-être, en partie expliquer cette atteinte rénale.

Pour qu'il y ait atteinte rénale, il faut qu'il y ait ingestion de feuilles. Au contact de la muqueuse buccale, la dumbcaïne, une enzyme protéolytique contenue dans la sève, se combinerait à l'action vulnérante des cristaux de monohydrate d'oxalate de calcium libérés par le mâchonnement des feuilles, pour provoquer une irritation mécanique à l'origine d'une violente réaction inflammatoire. Cette irritation mécanique favoriserait le

passage dans le sang des cristaux d'oxalate de calcium mais aussi d'acide oxalique et d'enzymes contenus également dans la sève [108].

En effet, des chats gavés, par intubation gastrique, avec un broyat de feuilles de philodendron oxycardium schott n'ont présenté aucun symptôme clinique. Après euthanasie, aucune lésion attribuable à l'ingestion du végétal n'a été mise en évidence [103]. Les enzymes digestives détruiraient la fraction protéique du broyat de gavage, limitant le vulnérabilité de la sève.

De même, 30 g de feuilles de dieffenbachia découpées mais non broyées, en mélange dans un aliment humide du commerce, n'ont pas provoqué, après absorption par des carnivores, de signes cliniques [61]. Il semble donc que seul, le contact direct de la sève avec les muqueuses buccales et pharyngées est responsable de la toxicité et permet la répercussion rénale.

B. Les ficacées

Leur latex contient des substances vésicantes, corrosives pour la peau et les muqueuses [61]. Dans des cas beaucoup moins fréquents qu'avec les Aracées, une atteinte rénale peut être observée uniquement chez le chat. On ne dispose pas d'explications à l'heure actuelle. Il semblerait que ce soit plutôt une atteinte pré-rénale en rapport avec une déshydratation due aux pertes hydriques par vomissements et diarrhée [41].

C. Ricin

- Le principe toxique est une phytotoxine glycoprotéique, la ricine. C'est une des substances toxiques parmi les plus violentes qui soient connues. Toute la plante contient de la ricine [68], mais en quantité beaucoup plus faible que la graine qui est la seule partie de la plante réputée toxique [49]. Ce principe actif est localisé dans l'albumen de la graine, à une concentration de 3% [41], et disparaît au cours de la germination. Enfin, plus la graine est mâchée, plus elle est toxique : la libération de la ricine est provoquée par la rupture de l'enveloppe de la graine [48]. Avalées entières, elles ne provoquent que des symptômes légers chez l'homme [62].

- Du fait de son insolubilité dans les lipides, la ricine reste intégralement dans le tourteau après extraction de l'huile. Cette dernière n'est donc pas toxique. Les propriétés purgatives de l'huile de ricin sont dues à d'autres substances.

- La ricine irrite les muqueuses gastrique et intestinale et est, contrairement à la majorité des autres toxines, absorbée par la paroi du tube digestif. La ricine est très résistante à l'action des sucs digestifs puisqu'il faut 5 mois à du suc pancréatique pour hydrolyser la ricine à 90% [60]. On comprend bien ainsi sa grande toxicité par voie buccale, malgré sa nature protéique.

- Les phytotoxines ont un pouvoir antigénique et induisent la formation d'anticorps protecteurs de la part de l'organisme animal, dans lequel elles sont introduites. Cette faculté est mise à profit pour leur identification car elles produisent des anticorps spécifiques. Elles sont très toxiques à faible dose. Cependant injectée ou ingérée à doses infimes mais régulièrement augmentées dans le temps (phénomène de mithridatisation), la ricine entraîne l'acquisition d'une immunité protectrice [34].

- Même avec des doses élevées, les symptômes n'apparaissent pas avant un certain délai (jamais inférieur à 10 heures). La ricine n'agit donc pas à l'état natif mais est activée par un ribosome fonctionnant dans la synthèse protéique (qu'il soit cytoplasmique ou mitochondrial). Il sépare la molécule en deux parties, au cours d'une période dite de latence. La plus petite partie résultant de cette scission, la chaîne peptidique A, est responsable de la toxicité. Elle interrompt alors la formation des protéines, en empêchant l'étape d'élongation de la chaîne polypeptidique au niveau des ribosomes (ceux-là mêmes qui ont permis le clivage de la molécule de ricine). Une molécule de ricine de poids moléculaire 66660 daltons, inhibe par minute, 290 molécules de ribosomes 80S. Elle agit donc comme un catalyseur [84].

- Ainsi, la ricine tue les cellules eucaryotes en inhibant, par un mécanisme enzymatique, la synthèse des protéines [22]. De part cette action de blocage de la synthèse protéique, la ricine exerce, selon la dose, un effet cytostatique ou un effet cytotoxique [22]. Cet effet est responsable de la néphrotoxicité, mais également de l'hépatotoxicité à l'origine d'une hépatonéphrite sévère.

III. Epidémiologie descriptive de la toxicité rénale des plantes chez les carnivores domestiques à partir des données du CNITV : 1991-2002

A. Les Aracées

1. Incidence de l'atteinte rénale

a) Dieffenbachia

Chez le chien, 28 cas d'intoxications ont été répertoriés entre 1991 et 2002. Les chiens ont tous présentés des troubles digestifs (vomissements, hypersalivation, stomatite, anorexie, diarrhée), aucune atteinte rénale n'a été signalée chez le chien.

Chez le chat, 34 cas d'intoxications ont été répertoriés entre 1991 et 2002. Sur ces 34 cas, 7 ont présenté une atteinte rénale, ce qui représente une incidence de 20,6%.

Ce chiffre est, sans doute, sous évalué car l'atteinte rénale apparaît 1 à 2 semaines après les premiers signes cliniques (vomissements, hypersalivation, stomatite, anorexie, diarrhée). Or, au moment de l'appel au CNITV, on peut se trouver dans la phase des premiers signes cliniques, c'est-à-dire des troubles digestifs liés à l'action irritante de la sève. Ces troubles sont quasi immédiats après l'ingestion. L'insuffisance rénale, quant à elle met 1 à 2 semaines avant d'apparaître.

b) Philodendron

Chez le chien, 11 cas d'intoxications ont été répertoriés entre 91 et 2002. Aucune atteinte rénale n'a été signalée, seuls des troubles digestifs (vomissements, anorexie et

diarrhée) ont été notés.

Chez le chat, 7 cas seulement ont été répertoriés entre 91 et 2002. Aucune atteinte rénale n'a été signalée, seuls des troubles digestifs ont été notés (vomissements, hypersalivation, prostration et anorexie). En fait, le peu de cas cliniques dont on dispose pour le philodendron ne nous permet pas d'en évaluer son incidence sur la toxicité rénale.

c) Anthurium

On dispose de données CNITV et de données bibliographiques encore plus faibles qu'avec le philodendron. Deux cas d'intoxications chez le chien et 4 cas chez le chat dans la base de données du CNITV ! Aucune atteinte rénale n'a été signalée.

2. Evaluation de la toxicité rénale du dieffenbachia chez le chat

Age et quantité ingérée si connue	Délai d'apparition	Symptômes
?	Plusieurs semaines Evolution : mort	Vomissements, diarrhée, néphrite (lésionnelle), augmentation de l'urémie, augmentation de la créatininémie
5 ans a ingéré 1 à 2 feuilles	1 semaine	Vomissements, prostration, hyperthermie, neutropénie, augmentation de l'urémie (0,7 g/L)
4 mois	Quelques heures	Anorexie, vomissements, diarrhée, néphrite (clinique), augmentation de l'urémie, augmentation de la créatininémie, augmentation Alat
6 ans	Peu de temps	Vomissements, déshydratation, augmentation urémie, créatininémie normale
?	Quelques heures (pas forcément depuis l'exposition !)	Hypersalivation, vomissements, prostration, augmentation créatininémie (34 mg/L), augmentation de l'urémie (1,3 g/L)
1,5 ans	12 heures	Vomissements, augmentation de l'urémie (3 g/L), diarrhée hémorragique, hyperthermie (40°), prostration
8 mois ingestion chronique (2 ou 3 ingestions antérieures)	?	Vomissements, ataxie, hypothermie, augmentation de l'urémie (3g/L), augmentation de la créatininémie (100 mg/L)

Tableau 22 : toxicité rénale du dieffenbachia chez le chat. Etude clinique, à partir des données du CNITV de 1991-2002, des 7 chats présentant une insuffisance rénale.

- Ce sont des chats jeunes qui sont le plus souvent atteints. Les quantités ingérées sont souvent inconnues. Les délais d'apparition sont assez surprenants. En effet, l'atteinte rénale semble apparaître seulement quelques heures après l'ingestion pour 3 chats. Ceci est contradictoire avec les données bibliographiques. Selon Gault, les lésions rénales sont rapides, mais l'insuffisance rénale se met en place quelques jours à 2 semaines après l'observation des premiers troubles cliniques liés à l'atteinte digestive [49]. Il se peut que ces chats aient ingéré du dieffenbachia quelques temps auparavant sans que les propriétaires s'en aperçoivent et que la gravité symptomatologique motive l'appel. L'explication la plus probable est la suivante : dans la base de données du CNITV, le délai d'apparition concerne le délai qui s'écoule entre l'exposition au toxique et l'apparition des premiers symptômes cliniques et donc pas forcément des symptômes liés à l'atteinte rénale. De plus, au moment de l'appel, l'animal peut présenter des symptômes depuis plusieurs jours. Or, les symptômes décrits correspondent souvent à l'ensemble des symptômes depuis le début jusqu'au moment de l'appel et la chronologie peut être confuse, c'est-à-dire que l'ensemble des symptômes soit noté en une fois, même si certains d'entre eux sont apparus plus tardivement. Il nous manque la durée d'évolution pour pouvoir avoir une idée plus précise.

- Les délais d'apparition sont donc d'interprétation difficile. Ceux qui sont supérieurs à 2 jours correspondent à l'atteinte rénale, les premiers symptômes cliniques (digestifs) sont sans doute passés inaperçus au propriétaire.

- L'atteinte rénale se manifeste par une augmentation modérée à marquée de l'urémie et de la créatininémie. Pour un chat, seule l'urémie est augmentée, le chat présente cependant une déshydratation qui est vraisemblablement révélatrice d'une insuffisance pré-rénale, d'où le délai rapide d'apparition de l'atteinte rénale (qui est en fait une insuffisance pré-rénale) avec augmentation de l'urémie et créatininémie normale.

- On notera la mort d'un chat des suites de l'intoxication et de l'atteinte rénale.

3. Traitement

Le traitement est symptomatique. Les complications rénales pourraient être prévenues par perfusion de solutés et par l'administration de substances évitant la précipitation des cristaux d'oxalates de calcium dans les reins [108]. Il s'agit de l'administration per os de citrate de sodium à la dose de 0,5 à 1g/ animal toutes les 6 heures, concomitante à l'administration intraveineuse de bicarbonate de sodium qui favorise l'excrétion rénale en sodium et en citrate activée par l'alcalinisation de l'urine avec un pH urinaire maintenu au-dessus de 7,5. Cette diurèse avantage beaucoup l'association des ions calcium et citrate urinaires et fait ainsi décroître la quantité de calcium utilisable par les oxalates, outre que la solubilité de l'oxalate de calcium dans l'urine est améliorée par le citrate. Cependant, cette aide thérapeutique prédispose à un arrêt cardiaque précoce en aggravant un état éventuel d'hyperkaliémie et d'hypocalcémie ([92], [16], [32]).

L'insuffisance rénale est responsable d'une mortalité plus élevée dans l'espèce féline. On peut cependant observer une évolution vers la guérison, en 8 à 15 jours.

B. Le ricin

Le ricin contient une phytotoxine extrêmement toxique, la ricine. Cette toxine est essentiellement localisée dans la graine, à une concentration de 3% environ [41].

1. Incidence de l'atteinte rénale

Chez le chien, il y a eu 98 cas d'intoxication au ricin entre 1991 et 2002, avec 9 cas décrivant une insuffisance rénale, ce qui fait une incidence de 9,2 %. Il s'agissait à part égale de tourteaux ou de graines. Sur les 98 cas, il y a eu 19 morts dont 3 ayant présenté une atteinte rénale.

Chez le chat, seulement 2 cas d'intoxication au ricin ont été notés. Ces 2 cas ne présentaient pas d'atteinte rénale au moment de l'appel. L'un présentait des symptômes nerveux (ataxie, prostration), l'autre des symptômes digestifs (hypersalivation, glossite, diarrhée).

Cette différence est liée à la très grande appétence du tourteau de ricin pour les chiens qui creusent jusqu'à une profondeur de 60 cm, dès qu'ils sentent l'odeur du tourteau [22]. Les chats, de par leur mode et leur comportement alimentaire, ne sont quasiment pas concernés par cette intoxication car ils n'ont pas tendance à avaler les graines ou à manger du tourteau de ricin.

2. Evaluation de la toxicité rénale du ricin chez le chien (tableau 23)

- La dose létale de la ricine, en injection intrapéritonéale, est de 0,0001 mg/ kg de poids vif [30]. Prise oralement, la ricine est beaucoup moins toxique, la DL 50 est alors de 1 mg/ kg [41], ce qui représente tout de même une très forte toxicité ! Les doses létales de tourteau et de graines de ricin sont, chez le chien, de 3,5 g/kg de poids vif pour le tourteau et de 0,6-5,5 g/kg de poids vif pour les graines [83]. Dans le tableau 23, le premier chien est mort avec l'ingestion d'une quantité de graines représentant une dose d'un peu moins de 0,6 g/ kg. C'est le seul cas où l'on connaît la posologie. On notera la très grande toxicité de cette molécule. A poids égal, le tourteau est plus toxique que la graine elle-même car il renferme plus de toxines et en plus, il est beaucoup plus appétent [61].

- Le délai d'apparition des symptômes n'est pas lié à la quantité de toxine. Il est variable chez le chien, pouvant aller de quelques heures à quelques jours.

- L'atteinte rénale se traduit par une insuffisance rénale aiguë avec oligo-anurie, protéinurie, albuminurie, augmentation de l'urémie et de la créatininémie et désordres électrolytiques divers (hyperphosphorémie, hypokaliémie, hypocalcémie). Cette atteinte est incluse dans un tableau clinique complexe comprenant une gastro-entérite et une hépatite entre autre, auxquelles se rajoutent des symptômes nerveux (prostration, coma...), de l'hypothermie, et éventuellement de la cyanose et de l'hémolyse à l'origine d'une hémoglobinurie. L'autopsie révèle une congestion généralisée et une dégénérescence marquée du foie et des reins, liée à l'hépatonéphrite clinique.

- L'évolution de l'intoxication est fatale dans 90 à 100% des cas [114]! Dans le tableau 23, on a 3 morts avérés sur les 9 chiens, mais on ne sait rien sur l'évolution concernant les 6 autres chiens.

Age	Poids (kg)	exposition	Délai d'apparition	Evolution	Symptômes
?	15	7 g de graines	Quelques heures	Mort en moins de 12 h	Diarrhée, vomissements, prostration, oligo-anurie, coliques, trémulations musculaires, convulsions
5 ans	?	tourteaux	?	?	Augmentation de l'urémie (0,7 g/L)
adulte	25 kg	graines	Moins de 12 h	3 jours	Vomissements, diarrhée, prostration, augmentation de l'urémie (1,47 g/L), augmentation de la créatininémie
?	?	?	?	?	Coma, alcalose, hypokaliémie, hypocalcémie, hyperphosphorémie, augmentation de l'urémie (1,1 g/L puis 2,4 g/L), créatininémie normale, augmentation de la bilirubinémie, anémie, augmentation des PAL, hypoprotéinémie
?	?	tourteaux	Moins de 12 h	4 jours et mort de l'animal	Oligo-anurie, vomissements, trémulations musculaires, hypothermie
?	35 kg	2 poignées	Moins de 48 h	?	Vomissements, augmentation de l'urémie (2g/L), hypokaliémie, déshydratation, cyanose, coma
?	?	?	3 jours	?	Vomissements, protéinurie (+), hémoglobinurie (++)
?	?	?	?	?	Prostration, coliques, vomissements hémorragiques, température normale, oligo-anurie
?	?	?	12-24 h	1-3 j avec mort de l'animal	Vomissements hémorragiques, diarrhée hémorragique, augmentation PAL et ALAT, augmentation de l'urémie, ulcères buccaux, coliques, hépatite lésionnelle, splénite

Tableau 23 : toxicité rénale du ricin chez le chien. Etude clinique, à partir des données du CNITV de 1991-2002, des 9 chiens présentant une insuffisance rénale

3. Traitement

Il faut éviter la consommation de graines et de résidus de pressage par les animaux. On peut soumettre les tourteaux à l'action d'un traitement thermique, associé aux différentes méthodes d'extraction. La coagulation par la chaleur inhibe complètement la toxicité de la ricine. Mais les procédés technologiques ne semblent pas encore satisfaisants à l'échelle industrielle car ils ne détruisent jamais complètement toute la toxine [60]. Le problème principal reste l'attraction particulière que déclenche le tourteau chez le chien. Il faudrait rajouter un répulsif et il serait impératif de préconiser un étiquetage mentionnant la toxicité et conseillant un enfouissage profond [22].

Le traitement est purement symptomatique, mais reste la plupart du temps illusoire. L'évolution est souvent mortelle, surtout avec le tourteau. On peut tenter dans un premier temps d'éliminer le toxique avec un lavage d'estomac. Du charbon activé limite l'absorption de la ricine, des pansements digestifs, des antidiarrhéiques et des antivomitifs contribuent au traitement de la gastro-entérite. L'état de choc doit être combattu et la perfusion de solutés permet de rétablir l'équilibre hydro-électrolytique.

Remarque : il existe un sérum spécifique anti-ricine (traitée par le formol à 37°C, la ricine donne de l'antiricine douée de propriétés immunisantes) qui n'est malheureusement pas disponible [22, 83].

Conclusion

La plante majoritairement incriminée dans les cas d'insuffisance rénale chez le chat est une plante de la famille des Aracées, **le dieffenbachia** dont la sève contient des cristaux d'oxalate de calcium. Ces cristaux précipitent au niveau des tubules rénaux chez le chat et provoquent une insuffisance rénale uniquement dans l'espèce féline. Les données du CNITV sont très largement insuffisantes pour évaluer la toxicité rénale des autres Aracées dont notamment le philodendron et l'anthurium font partie et qui sont également à l'origine d'atteinte rénale. De même, concernant le ficus, 31 cas d'intoxications ont été répertoriés chez le chat entre 1991 et 2002, 2 seulement ont entraîné une insuffisance rénale aiguë dont 1 est mort. Le mécanisme d'action est inconnu, mais les données du CNITV confirment une atteinte rénale éventuelle avec cette plante et l'intoxication par voie orale du ficus n'est pas aussi bénigne que la décrivent les publications. Nous constatons en effet de la mortalité dans l'espèce féline. Le petit nombre de cas ne nous permet pas de généraliser. Chez le chien, entre 1991 et 2002, 57 cas d'intoxications au ficus ont été notés, aucune atteinte rénale n'a été observée.

La plante majoritairement incriminée dans les cas d'insuffisance rénale chez le chien est **le ricin** sous forme de graines ou de tourteau (très appétent pour le chien, donc ingéré souvent en grande quantité !). Cette plante contient de la ricine, une phytotoxine à l'origine de l'inhibition de la synthèse protéique qui entraîne la mort de la cellule eucaryote. On observe un tableau clinique d'hépatonéphrite hémorragique d'évolution mortelle dans la plupart des cas. C'est une intoxication très grave et le traitement symptomatique est inefficace.

CONCLUSION

Le rein est un organe complexe impliqué dans de nombreux processus biologiques qui sont assurés par ses propriétés métaboliques, sa capacité à synthétiser des hormones et par sa considérable aptitude de filtration, de sécrétion, et d'excrétion. L'ensemble de ces propriétés biologiques lui confèrent un rôle déterminant dans le maintien de l'homéostasie du milieu extracellulaire tant en est que les altérations de sa fonction conduisent à l'accumulation d'ions comme les protons, le potassium et les phosphates ainsi que de divers composés organiques issus du métabolisme des protéines ou des acides nucléiques. En plus de sa fonction principale d'extraire du sang tous les déchets du métabolisme cellulaire, le rein assure également la clairance de bon nombre de xénobiotiques tant sous une forme inchangée que de leurs métabolites. Cette particularité prédispose cet organe à l'action toxique de ces substances dont les répercussions sur la fonction rénale peuvent compromettre considérablement, chez les carnivores domestiques, le devenir vital de l'animal.

A partir des données du CNITV, les principaux toxiques néphrotoxiques sont, chez les carnivores domestiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'éthylène glycol et les végétaux. Les causes conduisant à l'insuffisance rénale après l'ingestion de ces substances sont différentes. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, et particulièrement l'ibuprofène, sont responsables d'une nécrose tubulaire aiguë ou d'une nécrose papillaire ou d'une insuffisance rénale aiguë hémodynamique d'apparition rapide (quelques heures) ou retardée (quelques jours). Ces lésions rénales sont le plus fréquemment consécutives à l'ingestion de doses massives de médicaments. L'éthylène glycol, utilisé comme antigel dans les fluides de refroidissement pour véhicules à moteur, reste une dominante néphrotoxique. L'action rénale est différée et réside dans l'activation métabolique du glycol en oxalate. La précipitation des cristaux d'oxalate de calcium dans les néphrons est responsable d'une néphrite tubulo-interstitielle aiguë. Enfin, certaines plantes comme les Aracées ou le ricin entraînent des insuffisances rénales aiguës par obstruction ou par néphrite épithéliale.

La compréhension des mécanismes impliqués et des risques qui sont associés à l'ingestion de ces composés doit permettre au vétérinaire d'anticiper l'apparition de l'insuffisance rénale et son action doit œuvrer pour limiter l'instauration de lésions définitives tant les possibilités thérapeutiques pour traiter les carnivores domestiques sont limitées.

Le Professeur responsable
De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon
Lyon

Le Président de la thèse
Prof. A. MORIN

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 18 DEC. 2003
Pour le Président de l'Université
Le Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales
Professeur F. MAUGUET



Vu : Le Directeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de

Pour le Directeur empêché,
Le Directeur - Assesseur

Professeur J-F CHARY

Professeur Gilles BOURDOISEAU

Liste des figures

Figure 1 : rein de carnivores	p 5
Figure 2 : structure schématique du rein (coupe longitudinale)	p 6
Figure 3 : représentation schématique du corpuscule rénal	p 8
Figure 4 : réabsorption tubulaire des principaux électrolytes	p 11
Figure 5 : Mécanismes de concentration de l'urine dans l'anse de Henlé et le canal collecteur	p 13
Figure 6 : Mécanismes d'acidification de l'urine. Rôle de l'anhydrase carbonique	p 15
Figure 7 : protocole d'utilisation du mannitol dans le traitement de l'IRA rénale	p 29
Figure 8 : protocole d'utilisation du furosémide dans le traitement d'une IRA rénale	p 30
Figure 9 : cascade métabolique de l'acide arachidonique	p 39
Figure 10 : facteurs de l'autorégulation rénale mis en jeu lors d'une baisse du débit sanguin rénal	p 41
Figure 11 : répartition, par AINS, des 622 chiens intoxiqués	p 47
Figure 12 : répartition des 49 chiens présentant une atteinte rénale en fonction de l'AINS	p 48
Figure 13 : répartition, par AINS, des 124 chats intoxiqués	p 57
Figure 14 : répartition, par AINS, des 11 chats présentant une atteinte rénale	p 58
Figure 15 : biotransformations hépatiques et élimination de l'éthylène-glycol	p 67
Figure 16 : cylindre granuleux dans le sédiment urinaire d'un chien (* 100) (sans coloration)	p 70
Figure 17 : cristaux de dihydrate d'oxalate de calcium dans le sédiment urinaire d'un chat (*100) (avec coloration)	p 70

Figure 18 : cristaux de dihydrate d'oxalate de calcium (flèche pleine) et de monohydrate de calcium (flèches évidées) dans le sédiment urinaire d'un chien. (*100) (sans coloration)	p 71
Figure 19 : cristaux de dihydrate d'oxalate de calcium et de monohydrate d'oxalate de calcium dans le sédiment urinaire d'un chat	p 71
Figure 20 : cristaux de monohydrate d'oxalate de calcium en forme de fuseau et hématies (photo de droite) (*100) (sans coloration)	p 71
Figure 21 : cristal de monohydrate d'oxalate de calcium en forme d'haltère (*100) (sans coloration)	p 72
Figure 22 : répartition des chiens présentant une atteinte rénale en fonction de l'âge, lors d'intoxications à l'éthylène glycol	p 74
Figure 23 : délai d'apparition des symptômes lors d'intoxications à l'éthylène glycol chez le chien	p 74
Figure 24 : évaluation de l'urémie chez les chiens présentant une atteinte rénale	p 75
Figure 25 : évaluation de la créatininémie chez les chiens présentant une atteinte rénale	p 76
Figure 26 : répartition des chats présentant une atteinte rénale, en fonction de l'âge, lors d'intoxications à l'éthylène glycol	p 77
Figure 27 : délais d'apparition des symptômes lors d'intoxications à l'éthylène glycol chez le chat	p 77
Figure 28 : évaluation de l'urémie chez les chats présentant une atteinte rénale	p 78
Figure 29 : évaluation de la créatininémie chez les chats présentant une atteinte rénale	p 78

Liste des tableaux

<u>Tableau 1</u> : éléments de distinction simplifiés entre l'IRA et l'IRC	p 22
<u>Tableau 2</u> : diagnostic différentiel des 3 formes d'IRA	p 24
<u>Tableau 3</u> : caractéristiques et traitement des hyperkaliémies	p 26
<u>Tableau 4</u> : traitement de l'hyperkaliémie	p 27
<u>Tableau 5</u> : classification des AINS par familles	p 36
<u>Tableau 6</u> : temps de demi-vie de quelques AINS en fonction de l'espèce cible	p 37
<u>Tableau 7</u> : classification des AINS selon leurs sélectivité anti COX	p 44
<u>Tableau 8</u> : évaluation de la toxicité rénale des différents AINS	p 49
<u>Tableau 9</u> : toxicité rénale de l'ibuprofène chez le chien. Etude clinique à partir des données du CNITV (19 cas)	p 51
<u>Tableau 10</u> : toxicité du diclofénac chez le chien. Etude clinique à partir des données du CNITV (5 cas)	p 53
<u>Tableau 11</u> : toxicité rénale du flurbiprofène chez le chien. Etude clinique à partir des données du CNITV (5 cas)	p 54
<u>Tableau 12</u> : toxicité rénale du piroxicam chez le chien. Etude clinique à partir des données du CNITV (3 cas sur les 5)	p 55
<u>Tableau 13</u> : toxicité rénale de l'acide acétylsalicylique chez le chien. Etude clinique à partir des données du CNITV (4 cas)	p 56
<u>Tableau 14</u> : évaluation de la toxicité rénale des différents AINS, chez le chat	p 59
<u>Tableau 15</u> : toxicité rénale de l'acide acétylsalicylique chez le chat. Etude clinique à partir des données du CNITV (4 cas)	p 59
<u>Tableau 16</u> : toxicité rénale de l'ibuprofène chez le chat. Etude clinique à partir des données du CNITV (4 cas)	p 60
<u>Tableau 17</u> : toxicité rénale des autres AINS chez le chat. Etude clinique à partir des données du CNITV	p 61

<u>Tableau 18</u> : point cryoscopique de quelques glycols	p 65
<u>Tableau 19</u> : évaluation de la toxicité rénale de l'éthylène glycol chez le chien avec les données du CNITV	p 73
<u>Tableau 20</u> : protocoles des traitements antidotiques avec l'éthanol et le méthyl-4-pyrazole lors d'intoxications à l'éthylène glycol	p 81
<u>Tableau 21</u> : principales plantes ayant une toxicité rénale chez les carnivores domestiques	p 87
<u>Tableau 22</u> : toxicité rénale du dieffenbachia chez le chat. Etude clinique, à partir des données du CNITV de 1991-2002, des 7 chats présentant une insuffisance rénale.	p 96
<u>Tableau 23</u> : toxicité rénale du ricin chez le chien. Etude clinique, à partir des données du CNITV de 1991-2002, des 9 chiens présentant une insuffisance rénale	p 99

Liste des photos

<u>Photo 1</u> : dieffenbachia	p 88
<u>Photo 2</u> : philodendron	p 89
<u>Photo 3</u> : anthurium	p 89
<u>Photo 4</u> : ficus elastica	p 90
<u>Photo 5</u> : ficus lyrata	p 91
<u>Photo 6</u> : ficus benamina	p 92
<u>Photo 7</u> : ricin	p 92

BIBLIOGRAPHIE

[1] AFFRE P. (1993)

Plantes dangereuses
Chass. Fr., (1152), 85

[2] ALPERN R.J., WARNOCK D.G., RECTOR F.C. (1986)

Renal acidification mechanisms in: the kidney, 3rd edition
Philadelphia, WB Saunders Company, 1, 206-249

[3] ARPAILLANGE C. (1995)

Diagnostic différentiel des affections rénales
Point vét. 26 (166), 1111-1122

[4] BARTIK M., PISKAC A. (1981)

Veterinary Toxicology
Elsevier, New York, 13-28

[5] BAUER C., KURTZ A. (1987)

Erythropoietin production in the kidney
News Physiol. Sci., 2, 69-71

[6] BECK F., THURAU K., GSTRAUNTHALER G. (1992)

Pathophysiology and pathobiochemistry of acute renal failure in: The kidney: physiology and pathophysiology, 2nd edition,
Seldin D.W. & Giebisch G eds, New York: Raven Press, 3157-3179

[7] BERNE R.M., LEVY M.N. (1996)

Elements of renal function in: principles of physiology, 2nd edition,
C.V. Mosby Company, Saint-Louis, (35), 503-521

[8] BERNE R.M., LEVY M.N. (1996)

Solute and water transport along the nephron: tubular function in: principles of physiology, 2nd edition,
C.V. Mosby Company, Saint-Louis, (36), 523-536

[9] BERNE R.M., LEVY M.N. (1996)

Control of body fluid volume and osmolality in : principles of physiology, 2nd edition,
C.V. Mosby Company, Saint-Louis, (37), 537-554

[10] BERNE R.M., LEVY M.N. (1996)

Renal regulation of potassium, calcium, magnesium and phosphate balance in :
principles of physiology, 2nd edition,
C.V. Mosby Company, Saint-Louis, (38), 555-570

[11] BINAULT P. (2001)

Néphrose toxique par ingestion d'antigel
L'Action vétérinaire, 1581, 12-25

[12] BOMASSI E. (1999)

Intoxication à l'éthylène glycol et pseudo-kyste périrénal sur fond d'insuffisance rénale chronique chez un chat
Point Vet. 30 (201), 505-511

[13] BONNET J.M., CADORE J.L. (1995)

Physiopathologie de l'insuffisance rénale
Point Vet. 26 (166), 1099-1109

[14] BOOTH D.M. (1989)

Controlling inflammation with nonsteroidal anti-inflammatory drugs
Vet. Med., 875-883

[15] BOOTH N.H. (1988)

Nonnarcotic Analgesics in: Veterinary Pharmacology and therapeutics, 6th edition,
BOOTH N.H., Mc DONALD L.E. (eds)
State Univesity Press, Ames (Iowa), 329-362

[16] BOOTH N.H., Mc DONALD L.E. (1988)

Veterinary Pharmacology and therapeutics
Iowa State University Press, Ames (Iowa), 6th edition, 1045-1052

[17] BOUDAROUA P. (1995)

Les néphropathies tubulaires du chien
Congrès CNVSPA 95, 39-44

**[18] BRAUN J.P., LEFEBVRE H., GUELFI J.F., MEDAILLE C., PECHERAU D.,
PAGES J.P. (2001)**

Les analyses d'hématologie et de biochimie sanguine
Point Vet., 32, n° spécial « Urologie et Néphrologie des carnivores domestiques », 26-29

[19] BRUNETON J. (1996)

Plantes toxiques. Végétaux dangereux pour l'homme et les animaux
Lavoisier TEC& DOC, Paris, 529 p.

[20] BUCK W.B., OSWEILER G.D. (1976)

Oxalates
In: Clinical and Diagnostic Veterinary Toxicology
Kendall-Hunt, Dubuque, 121-123

[21] BUREAU S., BARDET J.F. (1997)

L'Insuffisance rénale aiguë
L'Action Vétérinaire, 1421, 17-26

[22] BURGAT S.V (1985)

Les intoxications des chiens par le tourteau de ricin
Notes de toxicologie vétérinaire, V, CNITV de Lyon, 95-99

[23] CLAUSE L. (2003)

Le guide Clause du jardinage
33^{ème} édition, 719 p.

[24] CLAY K.L., MURPHY R.C. (1977)

On the metabolic acidosis of ethylene glycol intoxication
Toxic. Appl. Pharmac., 39 (1), 39-49

[25] COGNY M., BIDON J.C. (1997)

Les effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les carnivores
Point Vet, 28, n° spécial « thérapeutique des carnivores domestiques », 171-179

[26] COLON P.D (1988)

Nonsteroidal drugs used in the treatment of inflammation
Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract., 18 (6), 1115-1131

[27] COMBRISSE H. (1993)

Physiologie de l'appareil urinaire
Encyclopédie Vétérinaire, Uro-Néphrologie, Paris : Editions techniques, 5, 0200, 1-8

[28] COTARD J.P. (1993)

Insuffisance rénale aiguë du chien et du chat
Encyclopédie Vétérinaire, Uro-Néphrologie, Paris: Editions techniques, 5, 0700, 1-14

[29] COTARD J.P. (2001)

Physiologie rénale
Point Vet, 32, n° spécial « Urologie et Néphrologie des carnivores domestiques », 10-15

[30] COUPLAN F. (1990)

Les belles vénéneuses, plantes sauvages toxiques in : Encyclopédie des plantes comestibles de l'Europe, vol. 3
Equilibre Aujourd'hui, Flers, 379 p.

[31] DEBELMAS A.M., DELAVEAU P. (1990)

Guide des plantes dangereuses, 2^{ème} édition
Maloine, Paris, 395 p.

[32] DELATOUR P. (1979)

Toxicologie de l'éthylène glycol
Notes de toxicologie vétérinaire, 6, 325-328

[33] DeLUCA H.F., KRISINGER J., DARWISH H. (1990)

The vitamin D system
Kidney Int., 38, suppl.29, 52-58

[34] DERIVAUX J., LIEGEOIS F. (1962)

Toxicologie vétérinaire
Vigot, Paris, 203-271

[35] DESCHAMPS J.Y. (2001)

La densité urinaire : intérêt clinique
Point Vet, 32, n° spécial « Urologie et Néphrologie des carnivores domestiques », 22-24

[36] DE WARDENER H.E. (1967)

The kidney. An outline of Normal and Abnormal structure and function, 3rd edition
J & A Churchill London, 408 p.

[37] DIAL S.M., THRALL M.A., HAMARD.W. (1994)

Comparison of ethanol and 4-methylpyrazole as treatments for ethylene glycol intoxication in cats
Am. J. Vet. Res., 55 (12), 1771-1782

[38] DIAL S.M., THRALL M.A., HAMAR D.W (1994)

Efficacy of 4 methylpyrazole for treatment of ethylene glycol intoxication in dogs
Am. J. Vet. Res., 55 (12), 1762-1770

[39] DiBARTOLA S.P. (2000)

Clinical approach and Laboratory evaluation of renal disease
In Textbook of Veterinary Internal Medicine, 5th edition, ETtinger S.J., FELDMAN E.C.
Saunders Company, 167, 1600-1614

[40] ELLENHORN M.J., BARCELOUX D.G. (1988)

Medical Toxicology Diagnosis and Treatment of Human Poisoning
Elsevier Science Publ. Co., New York, 805-809

[41] FALIU L. (1991)

Les intoxications par les plantes et produits d'origine végétale
Prat. Méd. Chir. Anim. Cie, 26 (6), 549-562

[42] FLEMING E.J. (1989)

Reversing acute renal failure in dogs
Veterinary medicine 1989, 290-295

[43] FOIT F.F., COWELL R.L., BROBST D.F., MOORE M.P., TARR B.D. (1985)

X-ray powder diffraction and microscopic analysis of cristalluria in dogs with ethylene glycol poisoning
Am. J. Vet. Res., 46 (11), 1433-1435

[44] FORRESTER S., BRANDT K. (1994)

The diagnosis approach to the patient with acute renal failure
Vet. Med. 1994, 212-218

[45] FORRESTER S.D., TROY G.C. (1999)

Renal effects of non steroidal anti-inflammatory drugs
Compend. Cont. Educ. Pract. Vet., 21 (10), 910-918

[46] FOX L.E., GRAUER G.F., DUBIEL ZIG R.R., BJORLING D.E. (1987)

Reversal of ethylene glycol induced nephrotoxicosis in a dog
J. Am. Vet. Med. Ass., 191 (11), 1433-1435

[47] FUHRER L., GEORGE C. (1989)

L'intoxication par l'éthylène glycol chez le chien, à propos d'un cas clinique
Rec. Méd. Vét., 165 (8-9), 715-720

[48] FURBEE B., WERMUTH M. (1997)

Life-threatening plant poisoning
Medical toxicology, 13 (4), 849-888

[49] GAULT G. (1994)

Plantes dangereuses pour les animaux de compagnie
Encyclopédie Vétérinaire, Paris: Editions techniques, 1994, Pharmacologie-toxicologie, 0800, 1-9

[50] GAULT G., BERNY P., LORGUE G. (1995)

Plantes toxiques pour les animaux de compagnie
Rec. Med. Vet., 171 (2/3), 171-176

[51] GERBAUD O. (1985)

Intoxications par les plantes à oxalates
Notes de Toxicologie Vétérinaire, V, CNITV de Lyon, 25-28

[52] GOY-THOLLOT I. (2001)

Les techniques de mesures de la clairance urinaire
Point Vet, 32, n° spécial« Urologie et Néphrologie des carnivores domestiques », 30-31

[53] GRAUER G.F., GRAUER R.M., HENRE B.A., THRALL M.A., HAMAR D.N. (1984)

Early clinicopathologic findings in dogs ingesting ethylene glycol
Am. J. Vet. Res., 45 (11), 2299-2303

[54] GRAUER G.F., LANE I.F. (1995)

Acute renal failure in: Textbook of Veterinary Internal Medicine, 4th edition, ETTINGER S.J., FELDMAN E.C, WB Saunders Company, 1720-1733

[55] GRAUER G.F., MERO K.N., THRALL M.A. (1984)

Clinicopathologic findings in dogs and cats with ethylene glycol
J. Am. Vet. Med. Ass., 184 (1), 37-41

[56] GRAUER G.F., THRALL M.A. (1982)

Ethylene glycol (antifreeze) poisoning in the dog and cat
J. Am. Vet. Med. Ass., 18 (3), 492-497

[57] HAAGER J. (1979)

Plantes de la maison
Gründ, Paris, 282 p.

[58] HILL'S (2003)

La gestion des cristaux et des calculs urinaires
Brochure

[59] HENRIKSON C. (1998)

Urinary System
Textbook of Veterinary Histology, 5th edition, 11, 203-225

[60] JEAN BLAIN C. (1979)

Toxicité des plantes d'appartement pour les animaux de compagnie
Anim. Cie, 14 (2), 157-163

[61] JEAN BLAIN C., GRISVARD M. (1973)

Plantes vénéneuses et toxicologie
La Maison Rustique, Paris, 140 p.

[62] JOUGLARD J. (1977)

Intoxications d'origine végétale
Encyclopédie Médico-chirurgicale, Intoxications, Paris, 16065 A-10 et A-20

[63] KAHLE W., LEONHARDT H., PLATZER W. (1981)

Anatomie, tome 2: viscères
Paris, Flammarion, Médecine-Sciences, 341 p.

[64] KECK G. (1991)

Toxicité et effets indésirables. Le grand livre des AINS
Schering plough, Santé Animale, 131- 144

[65] KECK G. (1992)

Toxicité et effets indésirables des Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
Rec. Méd. Vet 168 (6/7), 615-620

[66] KERSTING E.J., NIELSEN S.W. (1966)

Experimental ethylene glycol poisoning in the dog
Am. J. Vet. Res., 27 (117), 574-582

[67] KLAHR S., HARRIS K.PG. (1992)

Obstructive uropathy in: The kidney: physiology and pathophysiology, 2nd edition,
SELDIN D.W. & GIEBISCH G. eds
New York : Raven Press, 3327-3369

[68] KNIGHT M.W., DORMAN D.L. (1997)

Selected poisonous plant concerns in small animals
Veterinary Medicine, 92 (3), 260-272

[69] KORE A.M. (1990)

Toxicology of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs
Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract., 20 (2), 419-430

[70] KORE A.M. (1997)

Over-the-counter analgesic drug toxicoses in small animals
Vet. Med., February, 158-165

[71] KOUSHANPOUR E., KRIZ W. (1986)

Renal physiology. Principles, structure and function, 2nd edition
New York : Springer- Verlag, 390 p.

[72] KRIZ W., ELGER M., LEMLEY K. et al. (1990)

Structure of the glomerular mesangium : a biochemical interpretation
Kidney Int., 38 (suppl.), 52-59

[73] KYAVU N., ANSAY M. (1982)

Posologie et toxicité de l'aspirine chez les animaux domestiques
Ann. Méd. Vét., 126, 493-497

[74] LANE L.E., GRAUER G.E. (1994)

Management of acute renal failure.
Veterinary Medicine, 219-230

[75] LEES P., KECK G. (1992)

Effets indésirables des Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
Point Vét., 23 (141), 19-27

[76] LEES P., MAY S.A., McKELLAR Q.A. (1991)

Pharmacology and therapeutics of non steroidal anti-inflammatory drugs in the dog and cat
J. Small Anim. Pract., 32, 183-193

[77] LEFEBVRE H.P., LAROUTE V., ALVINERIE M., SCHNEIDER M., VINCLAIR P., BRAUN J.P., TOUTAIN P.L. (1997)

The effect of experimental renal failure on tolafenamic acid disposition in the dog
Biopharmaceutics and Drug disposition, 18, 79-91

[78] LIGNEREUX Y. (1995)

Anatomie urinaire
Encyclopédie Vétérinaire, Paris: Editions techniques, 1995, Urologie-néphrologie, 0100, 1-10

[79] LILBERT J. , ENRIQUEZ B. (2000)

Intoxications végétales courantes des carnivores domestiques
Prat. Méd. Chir. Anim. Comp., 35, 257-266

[80] LIVINGSTON A. (2000)

Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs
Vet. Clin. Of North America Small Anim. Pract., 30 (4), 773-781

[81] LLOVERAS J.J., DURAND D., TON THAT H., SUC J.M. (1987)

Tubulonéphrites aiguës
Rev. Prat., 37 (31), 1835-1848

[82] LONGMAN D. (1980)

Comment soigner vos plantes d'intérieur
Bordas, paris, 200 p.

[83] LORGUE G., LECHENET J., RIVIERE A. (1987)

Précis de toxicologie clinique vétérinaire, 1^{ère} édition,
Maisons-Alfort, Le Point Vétérinaire, 1987, 208 p.

[84] LUGNIER A.A.J., CREPPY E.E., DIRRHEIMER G. (1980)

La ricine, protéine toxique du ricin (*Ricinus communis* L.). Structure et propriétés
Path. Biol., 28 (2), 127-139

[85] MAUREY C., COTARD J.P. (2001)

Diagnostic de l'insuffisance rénale aiguë
Point Vet, 32, n° spécial « Urologie et Néphrologie des carnivores domestiques », 60-64

[86] MAUREY C., COTARD J.P. (2001)

Traitement de l'IRA
Point Vet, 32, n° spécial « Urologie et Néphrologie des carnivores domestiques », 65-69

[87] OSBORNE C.A., O'BRIEN T.D., GHORIAL H.K., et al. (1986)

Crystalluria : Observations, interpretation, and misinterpretations
Vet. Clin. North Am., 16, 45-65

[88] OSBORNE C.A., STEVENS J.B. (2001)

Analyses urinaires : guide clinique
Bayer, Leverkusen (Germany), 217 p.

[89] OSWEILER G.D., CARSON T.L., BUCK W.B., VAN GELDER G.A. (1985)

Ethylene glycol (antifreeze) in: Clinical and Diagnostic Veterinary Toxicology, 3rd edition,
Kendall Hunt Publ. Co., Dubuque, Iowa (USA) , 398-402

[90] PARRY M.F., WALLACH R. (1974)

Ethylene glycol poisoning
Am. J. Med., 57, 143-150

[91] PARTON K., BRUERE A.N., CHAMBER J.P. (2001)

Ethylene glycol in : Veterinary Clinical Toxicology, 2nd edition,
Massey University, Palmerston North (New Zealand), 397 p.

[92] PATON P. (1989)

Ethylene glycol poisoning in small animals
The Veterinary Annual, 29, 189-194

[93] PERLUMTIER A., MILLER L., TRIMBLE L.A., MARION D.N., VAUGAHAN E.D., FELSEN D. (1993)

Toradol and NSAID used for renal colic, decreases renal perfusion and uretral pressure in a canine model of unilateral ureteral obstruction
J. urol., 149 (4), 926-930

[94] PETERSON C.D., COLLINS A.J., HIMES J.M., BULLOCK M.L., KEANE W.F. (1981)

Ethylene glycol poisoning. Pharmacokinetics during therapy with ethanol and hemodialysis
N. Engl. J. Med., 304, 21-23

[95] PORTER G.A. (1988)

The treatment of ethylene glycol simplified
N. Engl. J. Med., 319, 109-110

[96] RIEUTORT M. (1995)

Physiologie rénale. Tome 2 : les grandes fonctions
Masson, paris (collection : abrégé), 281 p.

[97] RILEY J.H., STAHR H.M, O'BRIENS S., RILEY M.G.I (1982)

Urine and tissue oxalate and hippurate levels in ethylene glycol intoxication in the dog
Vet. Human. Toxicol., 24 (5), 331-334

[98] RUBIN S.I. (1986)

Non steroidal anti-inflammatory drugs, prostaglandins and the kidney
J. Am. Vet. Med. Assoc., 188, 1065-1068

[99] RUBIN S.I., PAPICH M.G. (1988)

Non steroidal anti-inflammatory drug therapy in small animals
Proceeding of a symposium held at the WSAVA Congress, Barcelona, 7 oct. 1988, 11-20

[100] SATO R., OKADA K., HARA S., SASAKI J., NISHAKAWA H. (1984)

Acute renal insufficiency induced by experimental ethylene glycol poisoning in dogs
J. Fac. Agric., Iwate Univ., 17 (1), 83-95

[101] SCHENK E.A., SCHWARTZ R.H., LEWIS R.A. (1971)

Tamm- Horsfall mucoprotein. Localization in the kidney
Lab. Invest., 25, 92-95

[102] SEDDON G. (1990)

Plantes d'intérieur
Arthaud, Paris, 143 p.

[103] SELLERS C.J., KING M., ARONSON C.E., DER MARDEROSIAN A.E. (1978)
Toxicologic assessment of Philodendron oxycardium Schott (Araceae) in domestic cat
Vet. Hum. Toxicol., 20 (2), 92-96

[104] SILBERNAGL S., DESPOPOULOS A. (1992)
Atlas de poche de physiologie, 2^{ème} édition
Paris, Flammarion, Médecine sciences, 359 p.

[105] SKALICKA A. (1988)
Encyclopédie des plantes d'intérieur
Gründ, Paris, 338 p.

[106] SMITH B.J.M. (1987)
Early morphological and biochemical effects of ethylene glycol on the canine renal cortex
Dissertation Abstr. Int. B, 47 (7), 2793

[107] SMITH B.J., ANDERSON B.G., SMITH S.A., CHEW D.J. (1990)
Early effects of ethylene glycol on the ultrastructure of the renal cortex in dogs
Am. J. Vet. Res., 51 (1), 89-96

[108] SPOERKE D.G., SURAN V., SMOLINSKA S. (1990)
Toxicity of house plants
CRC Press, 244 p.

[109] SPYRIDAKIS L.K., BACIA J.J., BARSANTI J.A., BROWN S.A. (1986)
Ibuprofen toxicosis in a dog
J. Am. Vet. Med. Assoc., 188 (9), 918-919

[110] STRASINGER S.K. (1994)
Urinalysis and Body Fluids, ed 3
Philadelphia, FA Davis

[111] SURBER E.E. (1983)
Common household toxicities in cats
Vet. Med. Small Anim. Clin., 78 (4), 535-541, 544-546

[112] TAYLOR P.M. (1999)
Newer analgesics. Nonsteroid anti-inflammatory drugs, opioids and combinations
Vet. Clinics of North America Small Animal Practice, 29 (3), 719-735

[113] THRALL M.A., DIAL S.M., WINDER D.R. (1985)
Identification of calcium oxalate monohydrate crystals by X-Ray diffraction in urine of ethylene glycol intoxicated dogs
Vet. Pathol., 22 (6), 625-628

[114] VALENTINE J. (1992)

Unusual poisoning in a dog
Vet. Rec., 130 (14), 307

[115] VIDAL (2003)

79^{ème} Editions du Vidal, Paris, 2175 p

[116] VILLAR D., BUCK W.B, GONZALES J.M (1998)

Scientific Reviews: Ibuprofen, Aspirin and Acetaminophen Toxicosis and Treatment in dogs and cats

Vet. Hum. Toxicol., 40 (3), 156-162

[117] WOODWARD L. (1985)

Guide des plantes vénéneuses

Duculot, paris, 191 p.

[118] ZERROUCK N., TOMAS A., BENHAMMOU D., CHAMEIL J.C. (2000)

Nouvelles approches de la thérapeutique par les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Mt, 2000, 6 (5), 385-392

NOM PRENOM : GRUCKER Sébastien

TITRE : TOXICITE RENALE DES AINS, DE L'ETHYLENE GLYCOL ET DES VEGETAUX CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES – Etude bibliographique et épidémiologique à partir des données du CNITV de Lyon entre 1991 et 2002

Thèse Vétérinaire : Lyon , 23 février 2004

RESUME :

Les AINS, l'éthylène glycol et certaines plantes constituent les principaux toxiques néphrotoxiques chez les carnivores domestiques. Les AINS sont responsables d'une nécrose tubulaire aiguë ou d'une nécrose papillaire ou d'une insuffisance rénale aiguë hémodynamique . L'éthylène glycol est responsable d'une néphrite tubulo-interstitielle aiguë par précipitation des cristaux d'oxalate de calcium dans les néphrons. Enfin, certaines plantes comme les Aracées ou le ricin entraînent des insuffisances rénales aiguës par obstruction ou par néphrite épithéliale.

MOTS CLES :

- Intoxications
- Chien
- Chat
- Reins

JURY :

Président : Monsieur le Professeur MORIN

1er Assesseur : Monsieur le Professeur BURONFOSSE

2ème Assesseur : Monsieur le Professeur BONNET

DATE DE SOUTENANCE :

23 Février 2004

ADRESSE DE L'AUTEUR :

9 rue de la Ménagerie
67100 STRASBOURG