



ABBREVIATIONS

AAP :	Amino peptidase
ADN :	Acide desoxyribonucleique
α1m:	α -1-microglobuline
BAL:	Bristish anti lewisite
β-2m :	β -2 microglobuline
EPO:	érythropoïétine
IGE :	Immunoglobuline E
IRC :	Insuffisance rénale chronique
IM :	Intra musculaire
IV :	Intra veineuse
MT :	Métallothionéine
NAG :	N-acétyl B-d-glucosaminidases
NTA :	Nécrose tubulaire aigue
PM:	Poids moléculaire



LISTE DES FIGURES

Figure 1: Coupe longitudinale d'un rein gauche.....	6
Figure 2: Coupe transversale d'un rein droit.....	6
Figure 3: Anatomie détaillée du néphron et de ses vaisseaux sanguins	8
Figure 4: Anatomie du filtre glomérulaire	10
Figure 5: Structure d'un néphron	12
Figure 6 : Mode d'action du métal : exemple du mercure	33
Figure 7: Mode d'action d'un métal : exemple du plomb.....	34
Figure 8: Pénétration du Pb et du Cd dans la cellule épithéliale tubulaire proximale	37



LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Propriétés physico-chimiques des métaux	25
Tableau II: Sources industrielles et agricoles des métaux présents dans l'environnement	27
Tableau III: Valeurs toxicologiques de références des métaux lourds par voie orale et pulmonaire	30



SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
Chapitre I : Généralités sur le rein	4
I.Rappels sur la structure et le fonctionnement rénal	5
I.1.Structure macroscopique.....	5
I.2. Structure microscopique	7
I.3. Structure glomérulaire	9
I.4. Système tubulaire	10
I.5. Fonction rénale.....	13
I.5.1. La fonction urinaire.....	13
I.5.2. La fonction endocrine	13
II.Nature et caractéristiques des lésions rénales.....	15
II.1. La nécrose tubulaire aigue (NTA).....	16
II.2. Les néphrites interstitielles	17
II.2.1. La néphrite interstitielle chronique.....	18
II.2.2. La néphrite tubulo-interstitielle	19
II.3. Les lésions glomérulaires	19
Chapitre II : Néphrotoxicité des métaux lourds	21
I. généralités sur les métaux lourds	22
I.1 quelques rappels.....	22
I.2 classification.....	23
I.3 propriétés physico-chimiques des métaux lourds	24
I.4 Etiologie des intoxications aux métaux lourds	25
I.4.1 Exposition non professionnelle.....	25
I.4.2.Exposition professionnelle.....	26
I.5 Toxicocinétique des métaux lourds	27
II. Toxicité des métaux lourds.....	30

II.1 Valeurs toxicologiques de référence	30
II.2 Mécanisme de toxicité des métaux lourds.....	31
II.2.1. Perturbations enzymatiques par leur fonction thioloprive	32
II.2.2. Compétition avec les éléments minéraux de l'organisme	34
II.2.3. Affinité pour les groupements phosphates des acides nucléiques.....	35
II.3. Vulnérabilité du rein ou facteurs de risque de la néphrotoxicité des métaux lourds	38
II.4. Epidémiologie de la néphrotoxicité des métaux lourds.....	39
II.5. Manifestations cliniques de la néphrotoxicité des métaux lourds.....	41
II.5.1 Les lésions tubulaires aiguës	41
II.5.2 Néphrite tubulo-interstitielle chronique	43
II.5.3 Lésions glomérulaires.....	44
II.6. Diagnostic de la néphrotoxicité des métaux lourds.....	45
II.6.1 Les marqueurs biologiques de néphrotoxicité.....	45
II.7. Prise en charge thérapeutique de la néphrotoxicité des métaux lourds.....	49
II.7.1. Elimination des sources d'exposition.....	49
II.7.2. Traitement chélateur	50
II.7.3. traitement épurateur	52
II.7.3.1. Diurèse	52
II.7.3.2 Hémodialyse	53
II.7.3.3 Dialyse péritonéale	53
II. 8. Prévention de la néphrotoxicité	53
CONCLUSION	54
REFERENCES	54



INTRODUCTION

Les reins sont deux organes vitaux qui aident à maintenir une composition fixe du sang en éliminant, par filtration et par excrétion active, les solutés qui y sont en surconcentration.

Du fait de ses fonctions diverses et de sa riche vascularisation, le rein est un organe particulièrement vulnérable aux atteintes toxiques. Le flux sanguin rénal est, en effet, très important en comparaison avec la majorité des autres tissus. Il reçoit de ce fait 30 fois plus d'agents circulants que les autres organes. Le rein possède une haute activité métabolique ainsi que de multiples systèmes enzymatiques. Le transport tubulaire et les autres processus rénaux métaboliques nécessitent une quantité considérable d'oxygène, et sont sensibles à l'action des inhibiteurs métaboliques. Le rein a également un rôle de dilution ou de concentration de l'urine par rapport au plasma ; son pouvoir de concentration peut avoir des conséquences néfastes lorsqu'il entraîne dans l'interstitium rénal une accumulation de substances toxiques [18].

De nos jours, avec le développement industriel, on assiste à une forte pollution de toute nature qui peut engendrer une libération des métaux qui peuvent se retrouver dans l'air et/ou dans les aliments que nous consommons. Certains de ces métaux libérés ont un rôle biologique connu. Par contre, d'autres comme le cadmium (Cd), le mercure (Hg), l'arsenic(As) et le plomb(Pb) n'ont pas de rôle biologique connu et entraînent des effets néfastes même à faible dose. La plupart de ces derniers sont néphrotoxiques.

Dans l'environnement, de très nombreux polluants, au rang desquels les métaux lourds, ont été formellement reconnus comme néphrotoxiques sur la base d'études expérimentales et d'observations cliniques de cas d'intoxication aiguë [12].

La nature des principaux polluants rencontrés sur les sites pollués est très diversifiée et se répartit en deux grandes familles, les éléments inorganiques et les éléments organiques. Les polluants inorganiques incluent notamment la famille des éléments traces métalliques (ETM) qui regroupe à la fois les métaux

lourds (plomb, cadmium, mercure) et les métalloïdes (arsenic par exemple) [26].

Les métaux lourds sont encore utilisés dans de très nombreuses applications (industrielles, médicales, agricoles). Ils sont persistants dans l'environnement et peuvent aussi s'accumuler dans les organismes vivants. Ils sont toxiques même à de très faibles doses [26]. L'étude de Cabral en 2012 [16] corrobore la preuve du rôle des métaux lourds, en particulier du plomb, du cadmium, dans la production excessive d'espèces réactives oxygénées. De plus, il est actuellement bien admis que les radicaux libres provoquent des dommages cellulaires importants pouvant conduire à des défaillances au niveau du rein.

Au Sénégal, l'exposition aux métaux lourds constitue une problématique de santé publique avec des conséquences très souvent désastreuses. L'exemple de l'intoxication au plomb à Ngagne Diaw en 2008 illustre la place qu'occupent les métaux lourds dans le système des maladies non transmissibles [15].

La néphrotoxicité de ces substances s'explique par leur mécanisme d'action toxique mais la relation de causalité est très souvent difficile à établir d'où l'importance des politiques de sensibilisation et de prévention.

C'est ce qui a motivé ce travail dont l'objectif général est de faire une revue bibliographique de l'action des métaux lourds sur le système rénal dans nos pays à ressources limitées et où l'utilisation des substances chimiques est non contrôlée.

Pour mener à bien ce travail, nous avons adopté un plan qui s'articule en deux parties : Une première partie consacrée sur physiologie du rein et une deuxième partie qui sera axée sur la néphrotoxicité des métaux lourds avec comme sous parties les éléments de généralités et toxicité des métaux lourds.



Chapitre I
Généralités sur le rein

I. Rappels sur la structure et le fonctionnement rénal

Le rein a une structure complexe organisée en plusieurs milliers d'unités fonctionnelles appelées néphrons. Un néphron est constitué d'une unité de filtration, le glomérule, suivi par un tubule dans lequel s'effectuent les remaniements de l'urine en cours de formation.

Il joue un rôle essentiel pour le maintien de l'homéostasie par le contrôle de l'équilibre hydro-électrolytique, de l'équilibre acido-basique et de la pression artérielle. Son rôle dans l'étape d'excrétion des xénobiotiques a été démontré par plusieurs études [18].

I.1. Structure macroscopique

Les reins sont organisés en lobules, chacun d'entre eux correspond à une collection de néphrons séparés par des raies médullaires. Le parenchyme rénal est la partie du rein qui lui permet d'assurer ses fonctions. En effet, ce dernier est formé d'une multitude d'unités anatomiques et fonctionnelles appelées «néphrons». Chaque rein en contient environ 400 à 800 000 [38].

Les néphrons sont entourés d'une capsule conjonctive. Sur la coupe sagittale (figure 1) on constate que l'organe comporte une zone corticale périphérique occupant environ 1/3 de la hauteur et une médullaire deux fois plus épaisse.

La médullaire est formée de plusieurs pyramides de malpighi, et se divise en deux parties : une partie externe elle-même subdivisée en deux sous parties et une partie interne (figure 2)

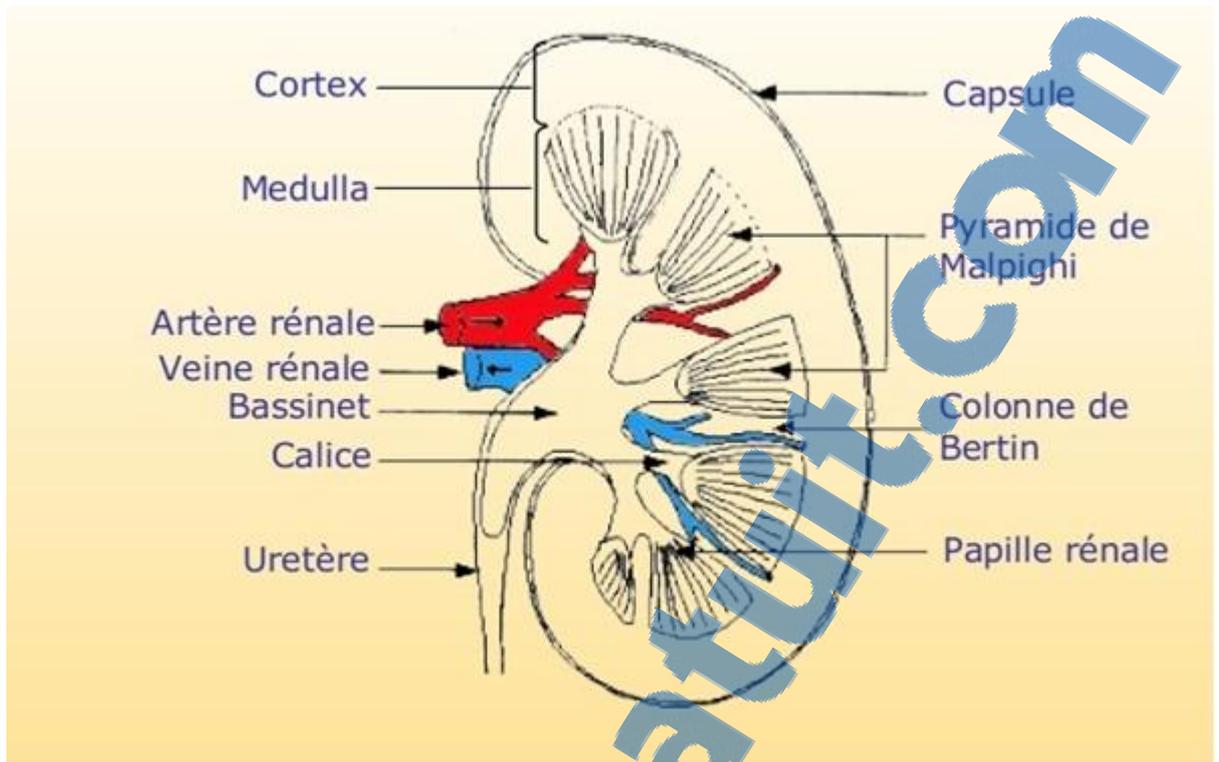


Figure 1: Coupe longitudinale d'un rein gauche [18]

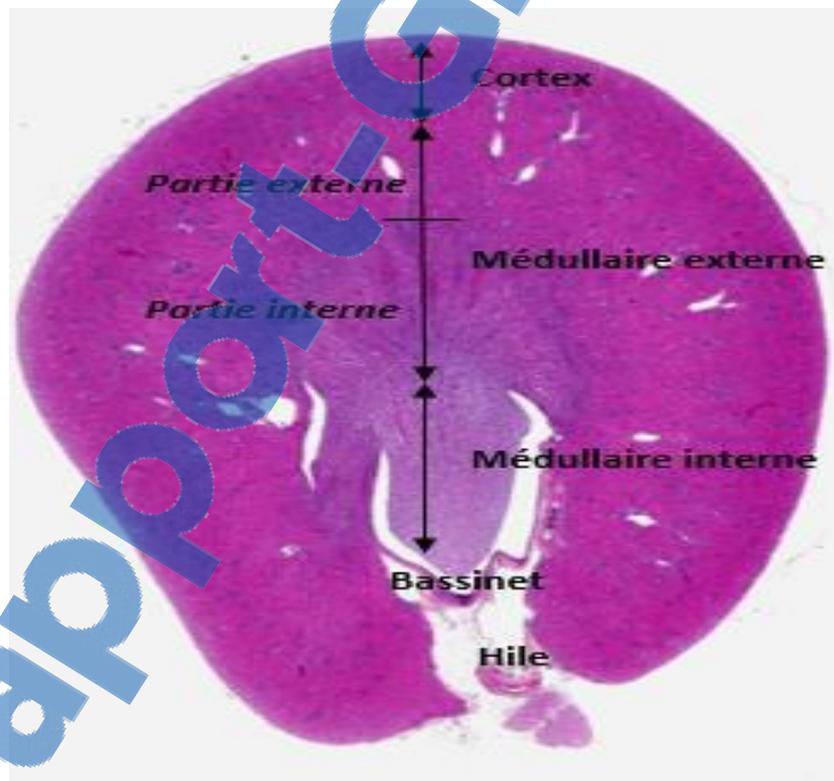


Figure 2: Coupe transversale d'un rein droit [38]

La vascularisation sanguine rénale est assez complexe. L'artère rénale pénètre au niveau du hile et se divise en artères interlobaires longeant les pyramides de malpighi et se recourbent à la limite cortico-médullaire pour constituer les artères arciformes [20]. À partir de celles-ci, naissent des artères inter-lobulaires qui cheminent dans la corticale en direction de la périphérie du rein où elles assurent la vascularisation des différents segments par deux systèmes capillaires. Le premier est de type porte artériel et le second est de type classique. Les veines arciformes drainent l'ensemble du sang veineux au sein du cortex et de la médullaire. Elles sont ensuite prolongées par les veines interlobaires puis par la veine rénale [18].

I.2. Structure microscopique

Le néphron représente l'unité fonctionnelle du rein. Il permet une filtration plasmatique, participe au maintien de l'équilibre hydroélectrique et assure également l'élimination des déchets via l'urine. Il comprend un corpuscule de malpighi, un tube contourné proximal, une anse de Henlé avec ses branches descendantes et ascendantes, un tube contourné distal et un tube collecteur.

Le néphron est un tube fermé à une extrémité, l'autre extrémité s'ouvrant dans un tube collecteur. L'extrémité fermée, ou aveugle, est identifiée afin de former la capsule glomérulaire (capsule de bowman) en forme de coupe, qui entoure presque complètement un réseau de capillaires artériels, le glomérule. Le reste du néphron, faisant suite à la capsule glomérulaire, long d'environ 3 cm, comprend trois parties : le tube contourné proximal, l'anse médullaire (anse de henlé) et le tube contourné distal [41]. La totalité des néphrons constitue donc à la fois le cortex (cortex renalis) et la médulla (medullarenalis). Celle-ci est constituée de segments coniques appelés « pyramides de malpighi » qui présentent chacune un sommet (ou papille) saillant dans le sinus, vers chaque sommet converge une striation caractéristique des pyramides. Le cortex est large

d'environ 1 cm et est situé sous la capsule fibreuse. Il reçoit des stries radiaires provenant de la médulla subdivisant le cortex en éléments pyramidaux appelés « pyramides de ferrein » (figure 3) [18].

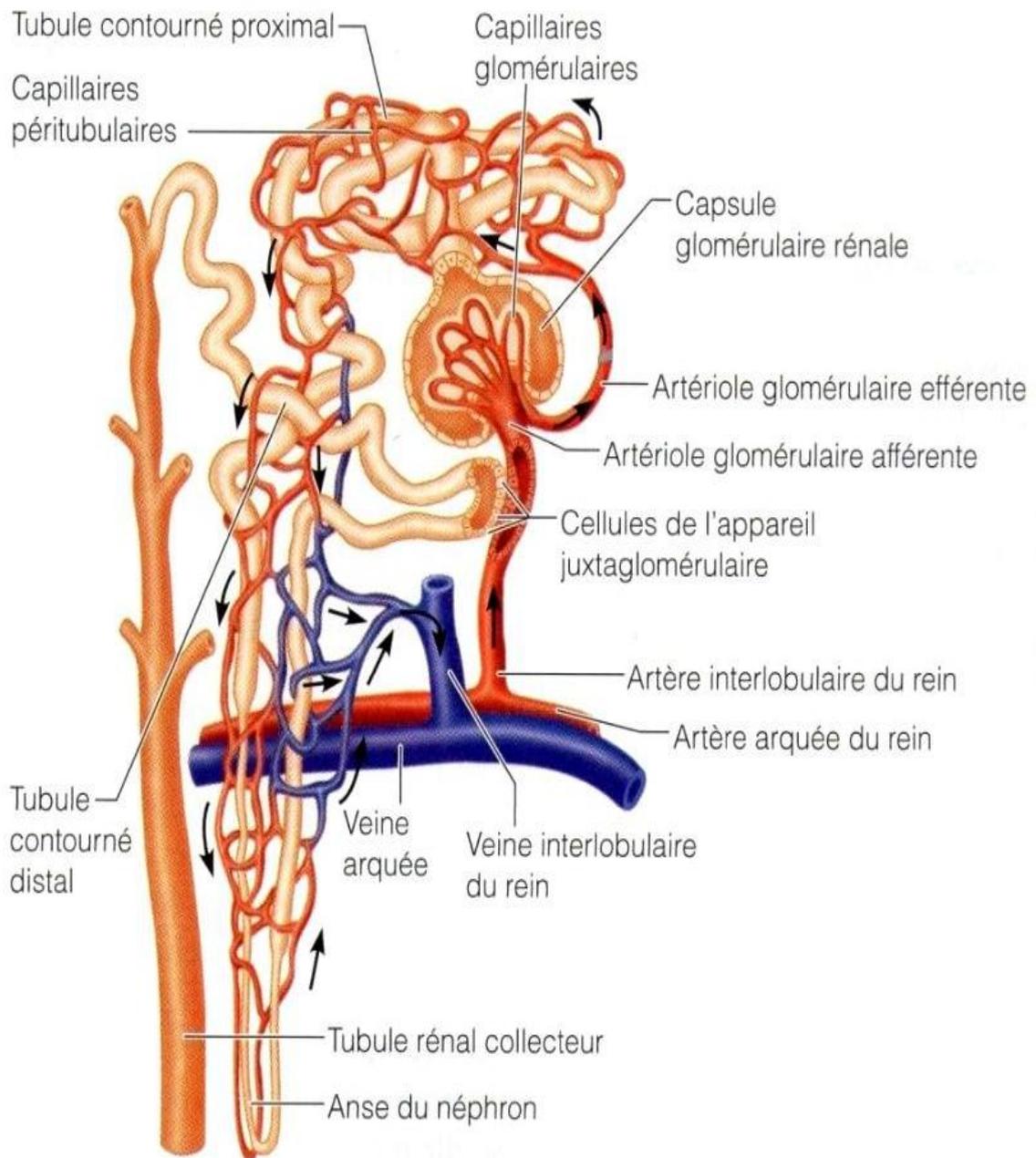


Figure 3: Anatomie détaillée du néphron et de ses vaisseaux sanguins [18]

I.3. Structure glomérulaire

Le glomérule de forme sphérique est limité par une enveloppe appelée la capsule de bowman. Le glomérule rénal est constitué d'un peloton de vaisseaux capillaires issus des artérioles afférentes et efférentes. Cet ensemble est logé dans une capsule de Bowman, compose d'un épithélium simple pavimenteux. Le glomérule est responsable de la filtration glomérulaire qui est la première étape de la formation de l'urine. Au passage du sang dans le glomérule, l'eau et les substances dissoutes sont filtrées hors des capillaires vers la capsule de Bowman. Près de 20% du plasma qui entre dans le glomérule est filtré. Le filtre glomérulaire est compose de trois couches filtrantes : la première est constituée de cellules endothéliales ; la seconde d'une lame basale continue dont la fonction est empêcher le passage des grosses protéines et la troisième d'un épithélium viscéral, laissant des fenêtres d'ouverture entre les prolongements cellulaires, appelées podocytes [62].

La filtration glomérulaire est un processus passif et non sélectif. Le filtrat formé est essentiellement du plasma sanguin dépourvu de protéines plasmatiques. Les protéines et les globules sanguins ne peuvent pas passer à la membrane de filtration qui est constituée de l'endothélium du capillaire glomérulaire, de la membrane basale et du feuillet viscéral de la capsule glomérulaire. La présence de protéines ou de globules sanguins dans l'urine peut traduire une atteinte de la membrane de filtration.

On appelle débit de filtration glomérulaire (DFG), le volume de liquide filtré par le rein par unité de temps. Cette mesure sert à quantifier l'activité du rein mais aussi est utilisée pour diagnostiquer une anomalie de la fonction rénale. Le DFG est estimé en ml/min et chez un patient sain, il est normalement compris entre 90 et 140 ml/min et diminue avec l'âge [41].

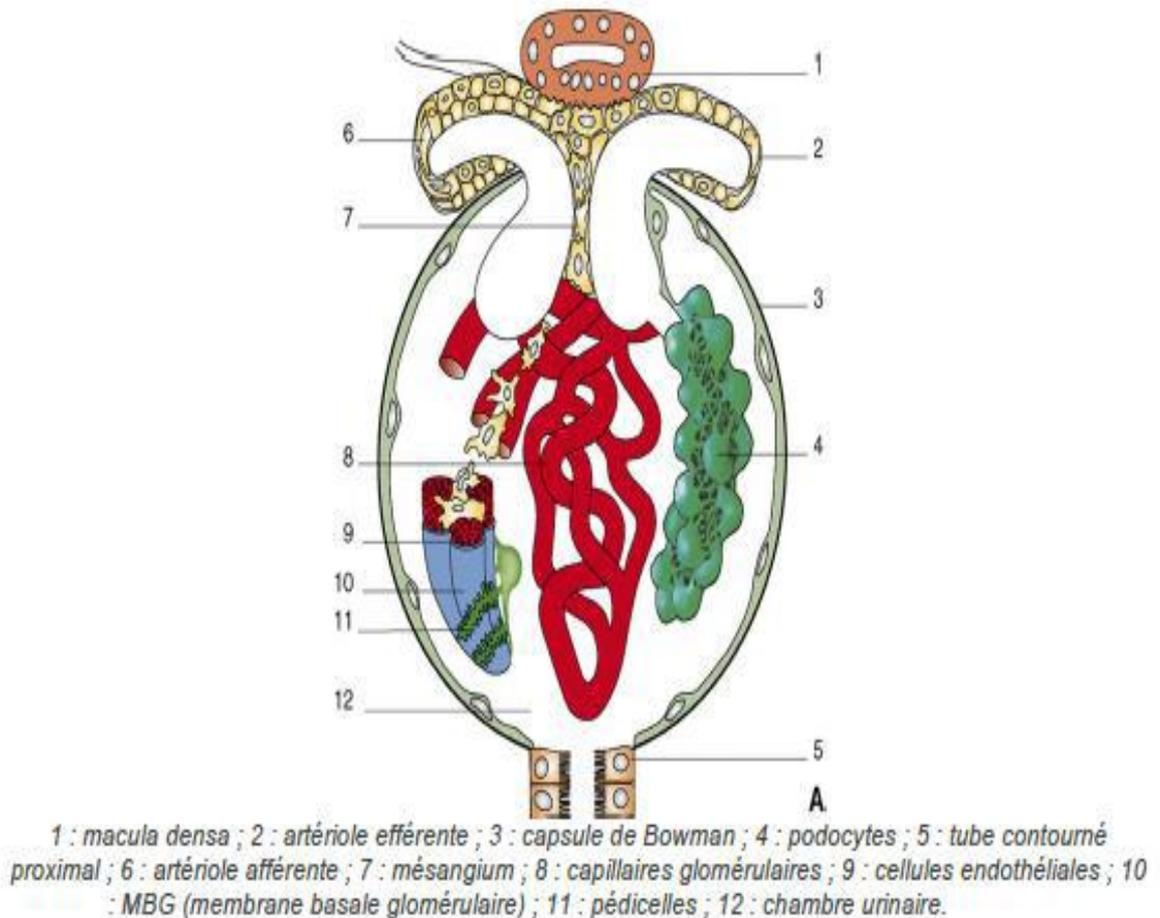


Figure 4: Anatomie du filtre glomérulaire [19]

I.4. Système tubulaire

Le système tubulaire est une succession de tubes qui conduisent l'urine du glomérule au tube collecteur. Ce passage au sein des différentes parties s'accompagne de phénomènes de réabsorption et de sécrétion [18]. Ce système est divisé en plusieurs parties (figure 5) constituées sur la base de différences histologiques et fonctionnelles :

Le tube contourné proximal

Il fait directement suite au glomérule. Le tube contourné proximal peut histologiquement être également divisé en trois parties S1, S2 et S3. Le tube contourné proximal correspond à la subdivision S1 et au début de la division S2. Au sein du segment S1, les cellules ont un cytoplasme acidophile, les microvillosités de la bordure en brosse sont bien développées et de nombreuses

mitochondries sont présentes. La transition entre S1 et S2 est progressive. Les cellules deviennent cubiques, la hauteur des microvillosités et la quantité de mitochondrie se réduit. Le segment S3 est composé d'un épithélium cubique simple (kidneypathology [41]).

L'anse de Henlé est responsable du processus fondamental de concentration des urines. Le segment descendant est perméable à l'eau mais sa perméabilité à l'urée et au chlore étant moindre, une urine hyper osmotique est présente au niveau de l'anse de Henlé. Le segment ascendant est imperméable à l'eau mais les ions sodium et chlorure sont réabsorbés vers le milieu interstitiel, créant ainsi une urine hypoosmotique à la sortie de cette partie du néphron [44].

Le tube distal comprend le tube contourné distal et la branche ascendante large de l'anse de Henlé. La réabsorption des ions sodium du liquide tubulaire a lieu à cet endroit sous contrôle de l'aldostérone [54].

Le tube collecteur draine plusieurs néphrons.

Il secrète des ions H^+ par un mécanisme actif ATPase H^+ le tube collecteur est aussi perméable à l'urée. La perméabilité à l'eau est sous la dépendance d'ADH [21].

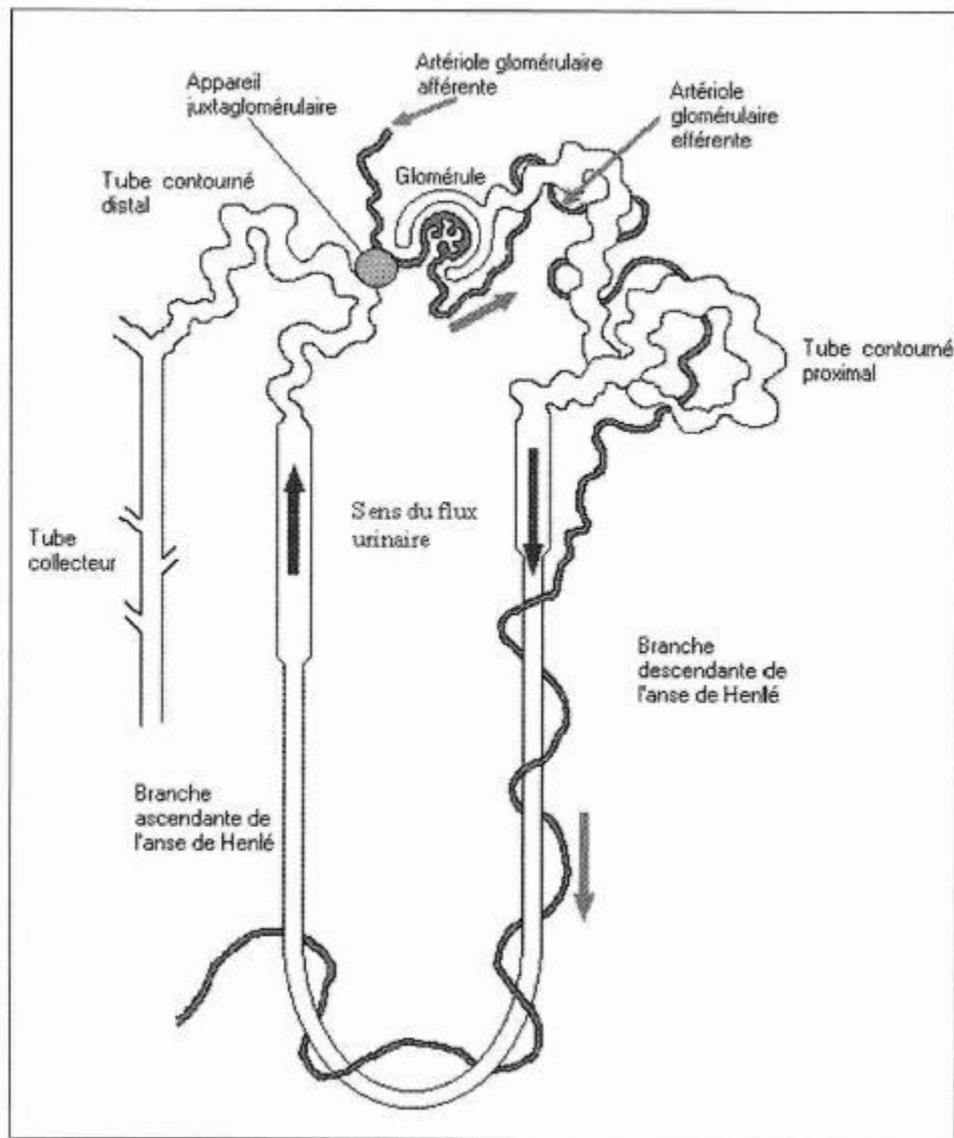


Figure 5: Structure d'un néphron [41]

I.5. Fonction rénale

Le rein possède deux grandes fonctions : urinaire et endocrine

I.5.1. La fonction urinaire

- L'élimination des déchets métaboliques et un maintien de l'équilibre hydro électrolytique

Le rôle du tubule consiste à réabsorber la quasi-totalité (99,4 %) des solutés du filtrat glomérulaire utiles à l'organisme et à sécréter les déchets métaboliques néfastes au bon fonctionnement de l'organisme, non ou insuffisamment filtrés au niveau glomérulaire [41].

- Un maintien de l'équilibre des fluides interstitiels.

Le rein règle l'élimination de toutes les substances minérales en maintenant constante la composition ionique du plasma. La réabsorption du sodium est contrôlée par l'aldostérone qui retient le sodium et l'eau en favorisant l'élimination dans l'urine du potassium et le potassium filtré est totalement réabsorbé par le tube proximal. Le potassium éliminé dans l'urine est sécrété par le tube distal où il est échangé ion pour ion avec le sodium [49].

- Un maintien de l'équilibre acido-basique

L'élimination d'ions H^+ et la réabsorption d'ions HCO_3^- sous forme de bicarbonate de sodium au niveau des cellules tubulaires du tube contourné proximal et distal par le rein permet une régulation du pH. La ventilation pulmonaire sur l'élimination de CO_2 peuvent être utilise comme moyen de défense contre la perturbation de l'équilibre acido-basique [27, 41].

I.5.2. La fonction endocrine

- Elle permet une régulation de la volémie et de la pression artérielle avec la sécrétion de rénine et l'activation de système rénine-angiotensine-aldostérone. L'appareil juxtaglomérulaire est formé par l'accolement d'un

segment de la paroi de l'artériole afférente du glomérule et d'une portion de celle du tubule contourné distal. Les cellules épithéliales différenciées au contact des artérioles afférentes et efférentes et les cellules juxtaglomérulaires. La diminution du NaCl au niveau de la macula densa entraîne la vasodilatation des artérioles afférentes et l'augmentation de la sécrétion de rénine par les cellules juxtaglomérulaires des artérioles afférentes et efférentes qui sont le site de stockage de cet enzyme [27]. La rénine convertit l'angiotensinogène en angiotensine I qui est convertie en angiotensine II par le facteur de conversion et qui entraîne la vasoconstriction des artérioles efférentes et par conséquent l'augmentation de poids corporelles et la normalisation du DFG [30].

- La sécrétion de rénine constitue la première étape d'une réaction en chaîne concourant au maintien de la volémie et de la pression artérielle [27].

- La régulation de l'érythropoïèse : la production d'érythropoïétine (EPO) a lieu dans certaines cellules de l'interstitium dans un contexte d'hypoxémie (anémie, perturbations du flux sanguin rénal ...). L'EPO stimule la production d'érythrocytes au sein de la moelle osseuse [41].

- Le métabolisme de la vitamine D : le calcitriol, forme active de la vitamine D, est une hormone prépondérante dans la régulation de la calcémie et de la phosphorémie. Elle favorise la réabsorption tubulaire rénale du calcium et du phosphore, stimule la réabsorption calcique au niveau intestinal et mobilise le calcium osseux. Le calcitriol est obtenu après hydroxylation au niveau hépatique puis au niveau des cellules tubulaires rénales [21].

- La sécrétion de prostaglandines : les prostaglandines provoquent une vasoconstriction des artérioles efférentes permettant une augmentation de la pression intra-glomérulaire et donc du débit de filtration glomérulaire. Leur sécrétion est stimulée en cas de diminution de la pression intra-glomérulaire.

Au cours du processus de filtration, de réabsorption et d'excrétion, les reins peuvent être exposés à des concentrations élevées de substances toxiques

d'origine endogène et exogène. Certaines cellules rénales sont ainsi exposées à des concentrations de substances toxiques beaucoup plus élevées que les concentrations sanguines. Cette exposition sera ainsi à l'origine de dysfonctionnement rénal pouvant évoluer vers la chronicité [41; 54].

II. Nature et caractéristiques des lésions rénales

Le rein est la cible de nombreuses substances appelées néphrotoxines. Cette toxicité spécifique d'organe s'explique par le fait que :

- les reins reçoivent entre 20 % et 25 % du débit sanguin total ;
- la filtration glomérulaire concerne souvent des substances potentiellement toxiques ;
- les substances toxiques se concentrent au sein des tubules [54].

Le rein présente principalement trois types de lésions. En effet, on rencontre notamment des lésions de nécrose tubulaire, de néphrite ou de glomérulonéphrite [39]. Les moyens de défense au sein de cet organe sont limités. En effet le système macrophagique est principalement concentré dans le glomérule, et les immunités humorales et cellulaires peuvent elles-mêmes être génératrices de lésions [60].

Les lésions surviennent initialement au sein des quatre compartiments principaux à savoir : le glomérule, les tubules, l'interstitium et les vaisseaux sanguins. Le néphron, comme nous l'avons présenté précédemment, fonctionne comme une entité. Une lésion d'un segment, du tissu conjonctif ou vasculaire qui l'entoure engendre des lésions des autres compartiments, selon un éventail de mécanisme limité. Les lésions évoluées tendent vers le même aspect où la fibrose et l'atrophie des structures parenchymateuses prédominent. Ce stade est appelé End Stage Kidneyou Fibrose Rénale Terminale [30].

Nous pouvons distinguer principalement trois types de lésions pouvant conduire à un état d'insuffisance rénale aiguë ou chronique : la nécrose tubulaire aiguë, la

néphrite interstitielle et la néphrite tubulo-interstitielle. Les tubes distaux et proximaux sont la cible principale des molécules néphrotoxiques.

Les lésions de l'appareil glomérulaire et vasculaire sont plus rarement la cible de substances toxiques dans ce cadre mais sont possibles [60].

II.1. La nécrose tubulaire aigue (NTA)

La nécrose tubulaire aigue est une entité anatomo-pathologique qui se manifeste au début par l'altération ou la destruction des cellules épithéliales des tubes rénaux. Elle peut être due à l'action directe du toxique ou secondaire à une ischémie. En médecine humaine, la nécrose tubulaire aigue est la première cause d'insuffisance rénale aigue.

Les individus atteints présentent une oligurie voire une anurie, s'en suivent une rapide détérioration de la fonction rénale et une augmentation de l'urémie et de la créatininémie.

Les deux principales causes de NTA sont toxiques ou ischémiques, toutes deux conduisant à une destruction de l'épithélium tubulaire. L'ischémie rénale prolongée est la cause la plus fréquente de NTA. Cependant, certains toxiques excrétés par le rein provoquent des lésions similaires. Les nombreux systèmes de transport actifs, la capacité du rein à concentrer les agents toxiques et l'étendue de la zone de réabsorption des molécules sont autant d'éléments prédisposant le tube à l'action cytotoxique des nombreux composés [39,60].

Les composés possédant un caractère acide sont des toxiques potentiels pour les cellules tubulaires et ce, même aux doses thérapeutiques. Les portions les plus atteintes sont celles où l'excrétion des composés acides et des ions sont majoritaires, c'est-à-dire la partie distale du tube contourné proximal et la portion droite du tube proximal (portions encore nommées S1 et S3). Ces agents causent des lésions des membranes cellulaires, génèrent des radicaux libres et interfèrent avec le fonctionnement mitochondrial.

De plus, différentes lésions peuvent conduire secondairement à l'apparition d'une NTA comme par exemple une obstruction intra-luminale par des cylindres ou des débris cellulaires [60].

II.2. Les néphrites interstitielles

Ces pathologies rénales se divisent en une forme aiguë et une forme chronique possédant des origines et des pathogénies différentes.

La distinction entre ces deux formes repose sur des caractères histologiques et non sur une présentation clinique différente.

Ce type de lésion est observé principalement en lien avec des médicaments ou des infections bactériennes aiguës [39, 60].

L'apparition des premiers signes cliniques en médecine humaine commence généralement en moyenne 15 jours après l'exposition aux métaux et incluent: hyperthermie, rash cutané, fatigue, nausées, vomissements [17].

Une augmentation de l'urémie, de la créatininémie et la présence d'une oligurie sont présents chez la moitié des patients. Cette néphrite, en fonction de son intensité, peut causer une insuffisance rénale aiguë. Après guérison clinique, certains patients conservent une augmentation de l'urémie.

Une composante allergique est mise en cause dans l'apparition de ce type lésionnel. Les médicaments agissant par un mécanisme immunologique peuvent être à l'origine de ce type de lésion.

En effet, plusieurs observations, comme le temps de latence entre l'administration de la substance et l'apparition des signes, la présence d'une éosinophilie au niveau sanguin et rénal et le rash cutané confortent les auteurs dans la mise en place d'un mécanisme d'hypersensibilité. De plus, chez certains patients, des quantités élevées d'immunoglobulines E (IgE) sériques ainsi que des cellules contenant des IgE au niveau de l'interstitium rénal ont été mises en évidence. Le mécanisme d'action pourrait être le suivant : certaines molécules agiraient comme une haptène.

Au cours des processus de sécrétion, les molécules sont liées de manière covalente à un composant cytoplasmique ou extracellulaire de la cellule épithéliale tubulaire et deviennent alors immunogènes. Une action du système immunitaire dirigée contre les cellules épithéliales ou contre les cellules de la membrane basale se met en place. Il a donc été suggéré la formation d'un complexe entre le diméthoxyphénylpenicilloyl (DPO) et des éléments protéiques de la membrane basale, ce qui induirait une réponse immunitaire et la formation d'anticorps anti-membrane basale [60].

Il est important de déceler ce type de lésions car en général, l'arrêt de l'utilisation des métaux en cause entraîne une guérison. Une fonction rénale normale peut être recouverte en plusieurs mois. Dans le cas contraire, des dommages irréversibles se mettent en place, conduisant progressivement à une insuffisance rénale chronique [17].

II.2.1. La néphrite interstitielle chronique

Dans cette forme, une fibrose du tissu interstitiel est présente plutôt qu'un œdème comme dans la forme aiguë. On retrouve une infiltration lymphocytaire et plasmocytaire ainsi qu'une atrophie tubulaire [60].

Les glomérules ne présentent pas de lésions spécifiques. Notons que ces lésions peuvent également être observées lors d'une pyélonéphrite chronique, d'une atteinte parenchymateuse secondaire à une nécrose papillaire ou lors de néphrite post-radique chez l'homme. En médecine humaine, on considère que cette toxicité rénale est probablement sous-estimée du fait de sa latence et de l'interférence avec les produits de chimiothérapie [12].

Les lésions sont dominées par la fibrose, la composante cellulaire inflammatoire régresse rapidement. Les formes évoluées aboutissent à un stade de fibrose rénale terminale.

II.2.2. La néphrite tubulo-interstitielle

Cette lésion insidieuse et d'évolution progressive touche à la fois les tubes et le tissu interstitiel. Ce terme est réservé à une présentation ne permettant pas de savoir si les lésions sont initialement d'origine tubulaire ou interstitielle [60].

Cliniquement, on n'observe pas de signes pathognomoniques. Du fait de la prédominance des formes chroniques par rapport aux formes aiguës, des signes d'insuffisance rénale chronique sont retrouvées [41].

Un nombre important de substances conduit au développement d'une néphrite tubulo-interstitielle. Souvent, il est délicat de trouver l'étiologie exacte et une origine idiopathique est souvent mise en cause [12]. L'apparition d'une néphrite tubulo-interstitielle chronique peut s'expliquer par l'évolution d'une néphrite tubulo-interstitielle aiguë mais peut également être secondaire à une forme chronique de glomérulonéphrite ou de pyélonéphrite ou survenir à la suite de lésions tubulaires [60].

II.3. Les lésions glomérulaires

Les lésions glomérulaires comprennent les glomérulonéphrites et la glomérulosclérose. Elles peuvent être généralisées à l'ensemble des glomérules ou intéresser uniquement quelques glomérules, elles sont alors dites focales. Au sein d'un glomérule, les lésions peuvent être diffuses, segmentaires ou mésangiales. Les glomérulonéphrites font l'objet d'une classification complexe en médecine humaine, prenant en compte les données cliniques, histologiques et thérapeutiques [38].

Les glomérulonéphrites peuvent suivant leur importance, s'accompagner de signes cliniques non spécifiques tels une hématurie, une oligurie, une protéinurie, et une élévation des valeurs d'azotémie.

Seule la présence d'une protéinurie, en absence d'inflammation du tractus urinaire est fortement évocatrice d'une glomérulopathie, possiblement causée par une glomérulonéphrite [54].

Les glomérulonéphrites peuvent résulter de dépôt d'immuns complexes non dirigés contre des éléments constitutifs du glomérule lui-même, de la formation *in situ* d'anticorps anti membrane basale glomérulaire ou de l'activation des voies faisant intervenir le complément.

Ces dépôts altèrent la capacité de filtration glomérulaire et activent le processus inflammatoire. Les réactions glomérulaires chimiquement induites sont plus rares que les lésions tubulaires et miment des glomérulopathies idiopathiques. Les toxiques de manière directe ou indirecte ont pour conséquence, une nécrose ou une prolifération cellulaire [38].

L'emploi de substances néphrotoxiques, même à des doses thérapeutiques, peut entraîner l'apparition d'une glomérulonéphrite de type membrano-proliférative par dépôts d'immuns complexes. Ces lésions sont rarement suivies d'une résolution. La plupart du temps, un maintien et une exacerbation de l'inflammation aboutissent à une glomérulonéphrite chronique fibrosante pouvant évoluer vers une glomérulosclérose [60].

Ces différentes manifestations cliniques de l'atteinte rénale peuvent être liées à une utilisation abusive de xénobiotiques de nature variée. En effet, une consommation non rationnelle de médicaments, l'exposition aux plantes médicinales ou aux toxiques peuvent entraîner à court ou à long terme une atteinte réversible ou irréversible de l'intégrité du rein. Les métaux lourds consistent aussi à une famille de substances pouvant être responsables de perturbations rénales, d'où l'intérêt du chapitre II.

Chapitre II

Néphrotoxicité des métaux lourds

L'histoire des métaux lourds n'a pas été bien écrite et ceci depuis l'antiquité. Et pourtant, ils paraissent étroitement liés à la civilisation. L'or, l'argent, le cuivre ont permis de fabriquer les premières pièces de monnaie. Sans métaux lourds, il n'y aurait pas eu de distribution d'eau potable à Rome par les canalisations en plomb, ni peintures, car les peintures anciennes ont résisté au temps grâce aux métaux incorporés aux pigments (le « jaune de Naples », à base de plomb, le « vermillon de mercure »...), ni vitraux dans les cathédrales, ni miroirs, étamés d'un amalgame d'étain et de mercure,... L'homme a utilisé le métal lourd et continu à les utiliser. Parfois avec excès, souvent avec inconscience, ou pire, en toute conscience. Si les métaux lourds ont fait la civilisation, ils peuvent aussi la défaire, car les métaux lourds sont aussi des toxiques puissants pouvant entraîner des pathologies graves avec des taux de morbidité et de mortalité assez élevés dans les populations exposées.

I. généralités sur les métaux lourds

I.1 quelques rappels

Un métal est une matière, issue le plus souvent d'un minerai ou d'un autre métal, dotée d'un éclat particulier, bon conducteur de chaleur et d'électricité, ayant des caractéristiques de dureté et de malléabilité, se combinant ainsi aisément avec d'autres éléments pour former des alliages utilisables dans l'industrie.

On appelle en général métaux lourds, les éléments trace métalliques naturels, métaux ou dans certains cas métalloïdes, caractérisés par une masse volumique élevée, supérieure à 5g/cm^3 [1].

Dans le cadre de la chimie, les métaux lourds sont généralement définis sur la base de leurs propriétés physico-chimiques. En science du sol, il est convenu de parler "d'éléments trace métalliques" qui désignent des composés minéraux présents à très faible concentration [5].

En toxicologie, ils peuvent être définis comme des métaux à caractère cumulatif (souvent dans les tissus biologiques) ayant essentiellement des effets très néfastes sur les organismes vivants. Ils sont présents dans tous les compartiments de l'environnement, mais en général en quantités très faibles, en traces [56].

Le plomb, le cadmium, le mercure et l'arsenic sont des éléments traces métalliques très dangereux qui peuvent contaminer les milieux naturels et atteindre l'homme à travers la chaîne alimentaire.

I.2 classification

La classification des métaux lourds est d'ailleurs souvent discutée car certains métaux toxiques ne sont pas particulièrement «lourds», tandis que certains éléments toxiques ne sont pas du tout des métaux mais des metalloïdes (l'arsenic). Pour ces différentes raisons, la plupart des scientifiques préfèrent l'appellation «éléments traces métalliques ou ETM» ou par extension «éléments traces».

Le plomb, le cadmium, le mercure et l'arsenic sont classés parmi les métaux lourds toxiques et qui n'ont aucun effet bénéfique connu pour la cellule, mais qui possèdent un caractère polluant avec des effets toxiques pour les organismes vivants même à faible concentration.

Certaines publications anciennes parlent de «métaux pesants», en raison d'une masse volumique importante : 1 litre de mercure par exemple pèse 13,6 kg [5].

Ces quatre métaux lourds peuvent être classés par deux raisons :

D'une part, une raison historique, en effet les premiers biochimistes ont distingué ces trois métaux en raison de leur affinité avec le soufre qui permettait d'identifier les protéines « qui précipitent lourdement » ou donnent facilement des sels (sels de mercure, sels de plomb...).

D'autre part, les quatre métaux ont aussi quelques caractéristiques physicochimiques communes. Ils perturbent de nombreuses voies métaboliques et différents processus physiologiques et les principaux organes cibles sont le système nerveux central, les reins, le foie, le tube digestif et parfois la moelle osseuse [26].

I.3 propriétés physico-chimiques des métaux lourds

Les métaux lourds possèdent un certain nombre de propriétés physico chimiques communes dont les plus importantes sont les suivantes [26]:

- Ils sont non biodégradables : ils ne sont pas biotransformés dans l'organisme. Ils se transportent, changent de forme chimique, mais ne se détruisent pas,
- Ils ont une conductivité électrique élevée, expliquent leurs applications dans de nombreuses activités industrielles et artisanales,
- Ils présentent une toxicité certaine pour l'homme, entraînant notamment des lésions neurologiques, rénales, digestives plus ou moins graves ; ce sont des éléments exclusivement toxiques,
- Ils ont une masse volumique élevée, supérieure à 5g/cm^3 ,
- Ils sont capables de donner des ions positifs par perte d'électrons périphériques de valence,

Cependant le mercure est le seul métal liquide à température ambiante avec une température d'ébullition inférieure à 650°C et qui se caractérise par une extrême volatilité.

Tableau I: Propriétés physico-chimiques des métaux [5, 26]

Caractéristiques	Plomb	Mercure	Arsenic	Cadmium
Masse atomique	270	201	75	112
Masse volumique (g/cm ³)	11,35	13,6	5,7	8,6
Température d'ébullition °c	1725	357	613	765
Température de fusion °c	327.4	-38	814	320,9
Symbole chimique	Pb	Hg	As	Cd
Minerai d'origine	Galène	cinabre	Réalgar ou sulfure rouge	Scories du zinc

I.4 Etiologie des intoxications aux métaux lourds

Les modalités d'intoxication aux métaux lourds peuvent se faire en deux circonstances : lors d'exposition professionnelle ou dans d'autres cas lors d'exposition non professionnelle dans la population générale [26].

I.4.1 Exposition non professionnelle

Dans la population générale, l'exposition aux métaux lourds peut s'observer principalement par plusieurs mécanismes par l'intermédiaire :

***De la pollution atmosphérique** (principalement dans les grandes agglomérations) provenant des rejets d'automobile, du rejet dans la nature ou de l'incinération de batteries d'accumulateurs, de l'utilisation de peintures riches en métaux lourds (céruse), des habitations anciennes (ingestion d'écailles ou de poussières par les enfants), ou de pigments qui en contiennent, d'engrais phosphates, de l'incinération des déchets municipaux et biomédicaux[5].

***De l'eau** : la contamination hydrique peut être secondaire à l'ingestion d'eau douce desservie par des canalisations en métaux. La teneur normale est en rapport avec la pollution atmosphérique et avec la concentration naturelle du sol en métaux lourds. Dans ces cas, la pollution est d'autant plus importante car

l'eau, de par ses propriétés agressives, a séjournée pendant une durée plus ou moins longue dans les canalisations [64].

***De l'alimentation :** les aliments en contenant le plus sont les produits de la mer (crustacés et poissons), les céréales (son transfert du sol vers les végétaux est facile), les produits laitiers et certaines viandes (rognons et foie). Le stockage et le conditionnement des aliments dans des emballages métalliques, notamment les boîtes de conserve peuvent comporter des parties soudées susceptibles de contaminer les aliments à leur contact. Pour le cas du plomb, l'utilisation de matériels de cuisson à base de pigments plombifères, peut entraîner un relargage de sels de plomb dans les aliments surtout lorsque les aliments sont de nature acide comme les vinaigrettes, les jus de fruits acides [11].

La fumée de tabac dégage des métaux lourds comme l'arsenic et le cadmium et les fumeurs passifs et actifs pourront être exposés de façon non négligeable par cette voie.

I.4.2.Exposition professionnelle

Les principales causes d'intoxication professionnelle sont secondaires à l'exposition excessive aux fumées et aux poussières, à l'inhalation de vapeurs, à la projection de solutions concentrées de sels solubles en milieu professionnel suite à la manipulation, à la synthèse, à la formulation et au stockage des métaux lourds dans les locaux de travail[64].

Ainsi, par inhalation, les sujets susceptibles de se contaminer sont les chimistes, les peintres, les verriers, les ouvriers du cuir, les agriculteurs, les professionnels de synthèse et de formulation, les récupérateurs des déchets (comme c'est le cas à Mbeubeus), les citernistes et distributeurs de carburant pour le cas du plomb dans les pays où l'essence plombée circule encore [64].

Tableau II: Sources industrielles et agricoles des métaux présents dans l'environnement [33, 64]

Utilisation	Métaux
Batteries et autres appareils électriques	Hg Pb Cd
Alliages et soudures	Hg As Pb
Biocide (pesticides, herbicides)	Hg Pb
Produits dentaires	Hg
Cosmétiques	Hg

I.5 Toxicocinétique des métaux lourds

L'absorption des métaux lourds peut se faire par voie orale, pulmonaire ou cutanée.

Par inhalation, les métaux lourds sont principalement absorbés sous forme de fumées, de vapeurs et de poussières dégagées au cours de sa production, de la soudure ou du découpage de métaux lourds et des alliages métalliques. L'absorption aura lieu principalement au niveau des alvéoles pulmonaires avec un taux de rétention important lié à la taille des particules et des vapeurs inhalées [64].

L'absorption des métaux lourds par voie digestive se fera soit de façon accidentelle par dissolution des métaux lourds par des acides organiques contenus dans certains aliments (vins, sauces vinaigrées,...) conservés dans certaines poteries avec des émaux plombifères ; soit par un non-respect des règles d'hygiène (telles que manger ou fumer dans les lieux de travail) ou via les mains contaminées.

Cette absorption digestive est relativement faible mais peut être augmentée par divers facteurs que sont l'acidité gastrique, la vacuité de l'estomac, la carence en éléments minéraux, ... [11].

La voie cutanée peut être une voie d'entrée à la faveur de lésions, ou pour certains composés organiques, grâce à leur liposolubilité alors qu'en principe, la peau saine ne permet pas l'absorption mais l'anhydride arsénieux par exemple, est lui-même caustique et peut produire ces lésions; en cas de projection sur la peau avec brûlures [64].

Contrairement aux autres métaux lourds, l'absorption du cadmium par cette voie est pratiquement négligeable.

Après absorption, la distribution des métaux lourds se fait principalement au niveau du foie et du rein et secondairement dans le cerveau et les muscles.

Par ailleurs, au niveau sanguin, ils peuvent se lier aux protéines plasmatiques et se retrouver sous forme de stockage. Sa répartition est différente selon la nature de l'intoxication.

Pour l'arsenic, la localisation est essentiellement digestive dans l'intoxication aiguë. Dans l'intoxication chronique, le tube digestif ne contient que très peu d'arsenic et on en retrouve des quantités peu importantes dans la peau et les phanères (cheveux, poils, ongle), les muscles, la moelle osseuse, les os, etc. Il peut franchir la barrière foetoplacentaire [11].

Au niveau cellulaire, le mercure est ionisé en Hg^{2+} qui possède une grande affinité pour les groupements thiols des protéines. Le mercure Hg^{2+} intracellulaire est en grande partie lié à une protéine voisine de la métallothionéine, dont il induit d'ailleurs la synthèse. Dans le cas des composés organiques, la fixation est beaucoup plus érythrocytaire que plasmatique au niveau du sang et le stockage est surtout cérébral, mais il intéresse aussi le foie et le rein [2].

Le cadmium absorbé est transporté par le sang, en majeure partie (environ 70%) intra érythrocytaire, fixé à l'hémoglobine avant de se distribuer aux organes notamment le foie et le rein.

Le passage de la barrière placentaire et encéphalique est observé pour ces métaux lourds avec des risques importants d'atteintes cérébrales et d'avortement pour le plomb, le mercure, le cadmium [34].

L'action toxique des métaux lourds sur le rein sera liée à la propriété des éléments à se lier aux groupements sulfhydriles des protéines rénales et la migration du complexe formé au niveau des tubules rénaux sera à l'origine d'une dissociation du complexe et une action sur les éléments cellulaires du rein notamment au niveau du tube contourné proximal.

Les métaux lourds s'éliminent principalement par voie urinaire, accessoirement par voie intestinale, par les glandes salivaires et les phanères. Cependant, l'élimination est plus ou moins lente et, de surcroît, il n'y a pas toujours de parallélisme entre absorption et élimination, ce qui entraîne parfois une accumulation. Cette élimination peut également dépendre de l'élément considéré. Ainsi, l'élimination du plomb absorbé par voie orale se fait essentiellement par les matières fécales qui en excrètent une quantité considérable, directement ou par voie biliaire [64].

Néanmoins la voie d'élimination la plus intéressante des métaux lourds demeure l'excrétion urinaire qui dépend directement de la fonction rénale ; la concentration des métaux lourds ou de leurs dérivés dans l'urine reflétant celle dans le plasma.

Cette excrétion semble répondre à un mécanisme physiologique semblable à celui des éléments minéraux de l'organisme tels que le calcium (par similitude de charge ionique), ce qui explique que l'excrétion soit sensible à toute réduction de la fonction rénale.

Une lésion rénale, même minime, tendra à favoriser une accumulation tissulaire du toxique alors même que la concentration des métaux lourds dans les urines peut rester normale ou subnormale [64].

II. Toxicité des métaux lourds

II.1 Valeurs toxicologiques de référence

Indices caractérisant le lien entre l'exposition de l'homme à une substance toxique et l'occurrence ou la sévérité d'un effet nocif observé, les valeurs toxicologiques de références (VTR) sont principalement établies par des instances internationales ou nationales. Elles sont construites à partir des relations dose-réponse observées, et sont spécifiques d'une substance, d'un effet, d'une voie et d'une durée d'exposition. Leur élaboration et leur définition diffèrent selon que l'on considère un seuil de toxicité ou l'absence de seuil pour la substance [3].

Tableau III: Valeurs toxicologiques de références des métaux lourds par voie orale et voie pulmonaire [11,63, 69]

Substance	VTR voie pulmonaire	VTR voie orale
Plomb	400-450 $\frac{\mu g}{l}$ (OMS2008)	Dose hebdomadaire tolérable 25 $\mu g/kg/$
Mercure	0,05 $\mu g/l$ (OMS2008)	Dose journalière tolérable 6,10 ⁻⁴ mg/kg/j
Arsenic	10 $\mu g /m^3$ (ATSDR)	Dose journalière tolérable 3,10 ⁻⁴ mg/kg/j
Cadmium	0,7 mg/m ³ (ATSDR)	Dose journalière tolérable 2,10 ⁻⁴ mg/kg/j

II.2 Mécanisme de toxicité des métaux lourds

Pour agir au niveau cellulaire, les métaux lourds doivent tout d'abord être accessibles au niveau physiologique, c'est-à-dire qu'ils doivent pouvoir pénétrer dans la cellule. Selon les conditions physico-chimiques du milieu, les métaux lourds se présentent sous des espèces chimiques différentes, mais ils pénètrent efficacement dans les cellules sous formes d'ions divalents ou de complexes solubles. Les métaux lourds que nous avons considérés n'ont aucun rôle biologique dans les cellules des êtres vivants. Ils ne possèdent par conséquent aucune voie d'entrée ou de sortie qui leur est spécifique. Ils agissent donc par mimétisme de métaux physiologiques ou d'autres molécules afin de traverser les membranes cellulaires et ce par divers mécanismes [26].

La néphrotoxicité peut être définie comme l'ensemble des altérations rénales fonctionnelles ou structurelles, directement ou indirectement induites par des agents chimiques (ou leurs métabolites) absorbés dans l'organisme. Ces altérations intéressent principalement le tubule rénal et interstitiel, plus rarement le glomérule ; elles peuvent être transitoires ou permanentes. Elles n'ont aucun caractère spécifique, et les néphropathies toxiques des métaux lourds ne diffèrent en rien des néphropathies dites idiopathiques [64].

L'effet toxique des métaux lourds relève essentiellement de trois phénomènes :

- Une affinité particulière pour les groupements thiols qui explique la distribution dans les phanères mais aussi l'altération de l'activité de nombreuses enzymes dont celles entrant en jeu dans la biosynthèse de l'hème pour le plomb, la fixation sur le métallothionéine pour le cadmium.
- Une ressemblance des métaux lourds avec les éléments minéraux de l'organisme comme le calcium, le phosphore.
- Une affinité pour les groupements phosphates des acides nucléiques.

Au niveau rénal, les métaux lourds vont agir par leurs propriétés à se fixer sur les groupements -SH des protéines, entraînant ainsi une désagrégation des couches membranaires des tubules et de l'anse de Henlé avec comme conséquence une fragilisation membranaire et une atteinte tubulaire et glomérulaire. Cette atteinte rénale peut également s'expliquer par la similitude de charge ionique avec des éléments minéraux comme le calcium et une perte d'électrolytes par un défaut de filtration ou de réabsorption.

II.2.1. Perturbations enzymatiques par leur fonction thioloprive

Les sels des métaux lourds engendrent une nécrose des tubules rénaux.

Plusieurs cas de néphropathies ont été décrits chez l'homme après application cutanée de produits dermatologiques contenant des sels de métaux lourds.

Après absorption, certaines métaux lourds comme mercure se présentent sous forme élémentaires sont transformés en ions Hg^{2+} et peut donc se fixer aux protéines sanguines et tissulaires.

Dans le rein les ions sont conjugués au groupement thiol (-SH) de certaines protéines endogènes on observe d'abord une dégénérescence au niveau des tubules et une nécrose préférentiellement au niveau des cellules épithéliales du tubule proximal.

Les métaux lourds ionisés s'accumule dans les tubules proximaux et dans la zone superficielle du médullaire extrême. Lorsque les expositions sont fortes on observe des tubulopathies doses dépendantes et des glomérules néphrites dépôts extra membraneux d'immuns complexes [4]

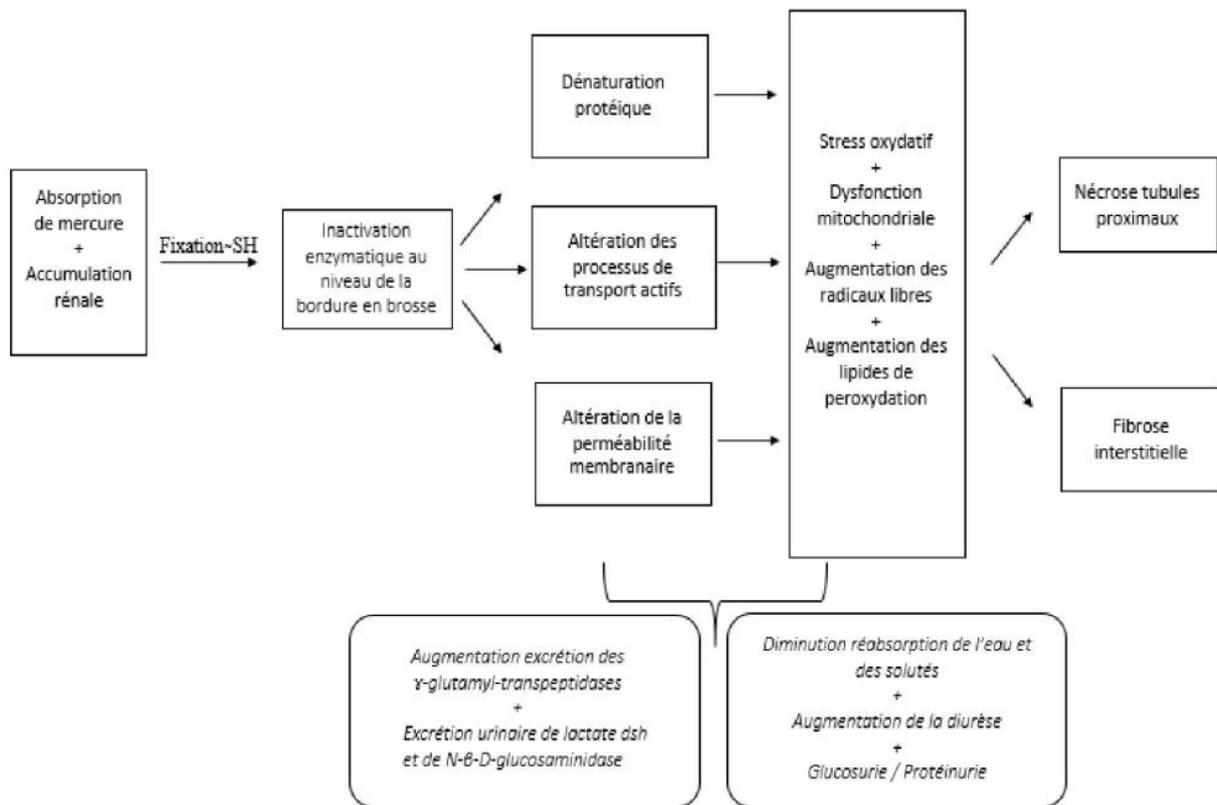


Figure 6 : Mode d'action du métal : exemple du mercure [52]

Le cadmium absorbé peut pénétrer dans le foie via la circulation sanguine. Dans le foie les ions Cd^{2+} vont se conjuguer aux métallothionéines (MT), protéines de transport et de stockage du cadmium, dont la synthèse est stimulée par le métal lui-même et d'autres substances (Zn, Cu Hg), ce qui explique son caractère très cumulatif. La métallothionéine protège l'organisme des effets toxiques du cadmium. Elle assure un rôle de détoxification. Les complexes Cd-MT formés arrivent ensuite au niveau des tubules proximaux, où ils sont excrétés à hauteur de 50 % et réabsorbés à hauteur de 50 % par endocytose. Les complexes réabsorbés, sont dégradés par les lysosomes, libérant des ions Cd^{2+} susceptibles d'interagir avec d'autres composantes cellulaires.

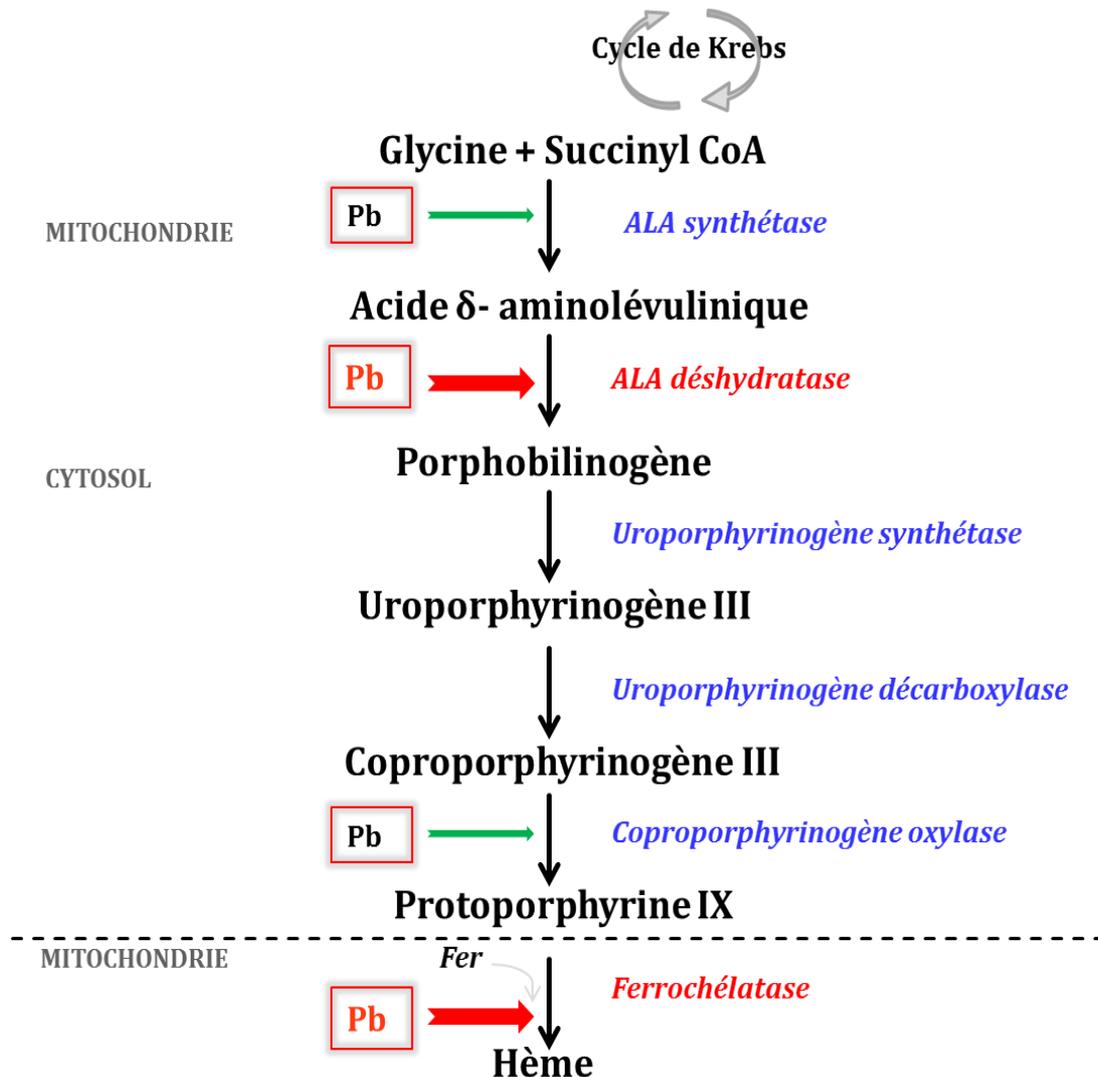


Figure 7: Mode d'action d'un métal : exemple du plomb [46]

II.2.2. Compétition avec les éléments minéraux de l'organisme

Le plomb va altérer l'homéostasie calcique et interférer sur les processus cellulaires et moléculaires médiés par le calcium au niveau membranaire et cytoplasmique. Au niveau cellulaire, le plomb va entrer en compétition avec le calcium au niveau des systèmes de transports membranaires comme les canaux voltages dépendants et les Ca^{2+} ATPases membranaires [64].

Le cadmium Cd est capable d'induire l'apparition des espèces réactives de l'oxygène (ERO) par des mécanismes indirects. Il est également décrit comme inhibiteur de la réparation de l'ADN.

Ce métal peut avoir une toxicité importante par interférence avec des métaux essentiels comme le fer, le cuivre et le zinc. Les perturbations engendrées par le Cd aboutissent à plusieurs conséquences néfastes pour la cellule.

Les ions Cd^{2+} libérés peuvent déplacer des métaux constituant la structure des protéines (fer, cuivre, zinc, calcium etc.), aboutissant à une démétallisation des protéines, une altération des fonctions cellulaires et une interférence dans la signalisation dépendante du calcium [59].

L'arsenic, quant à lui, va entrer en compétition avec le phosphore dans l'adénosine triphosphate ATP, pour entraîner ainsi un blocage de la libération d'énergie au niveau cellulaire et du découplage phosphorylation oxydative par inhibition de la décarboxylation oxydative de l'acide pyruvique.

II.2.3. Affinité pour les groupements phosphates des acides nucléiques

De nombreuses études ont montré que les métaux lourds, en particulier le plomb et le cadmium ont la capacité de générer des espèces radicalaires actives qui provoquent des dommages cellulaires importants en modifiant les activités enzymatiques et en lésant la bicouche lipidique et les molécules d'ADN. Le rôle des métaux lourds dans la production d'espèces réactive de l'oxygène ERO et par conséquent dans l'induction d'un stress oxydant est avéré et peut être à l'origine de rupture d'équilibre normal de l'organisme [44].

Mais dans tous les cas, le mécanisme d'action d'un élément métallique sur le rein dépend de la forme chimique sous laquelle il existe. L'une des caractéristiques de la toxicité des métaux étant leur pouvoir de former des ligands, la disponibilité et la toxicité dépendent de la concentration des ions libres de l'élément, ainsi que de la concentration totale du métal ou de celle du complexe du métal formé [41].

C'est aussi que, de façon plus spécifique, le Cd inhibe la réabsorption de calcium en bloquant un canal calcique situé dans le tubule distal, et cela conduit à une hypocalciurie et à la formation d'un calcul [64]. Le Cd absorbé via la voie gastro-intestinale ou pulmonaire peut aboutir au foie grâce à la circulation sanguine et complexé à diverses protéines comme l'albumine. Dans le foie, le Cd peut se conjuguer au glutathion (GSH) ou aux métallothionéines (MTs). Les complexes Cd-GSH et Cd-MTs formés arrivent ensuite au niveau des tubules proximaux où ils sont excrétés à hauteur de 50% et réabsorbés à hauteur de 50% par endocytose. Les complexes réabsorbés sont dégradés par les lysosomes libérant du cadmium susceptible d'interagir sur d'autres composantes cellulaires et de les endommager si le métal n'est pas repris en charge. Concernent le mercure, les ions mercuriques (Hg^{2+}) sont conjugués au groupement thiol (-SH) de certaines protéines endogènes surtout au niveau rénal. On observe d'abord une dégénérescence au niveau des tubules et une nécrose préférentiellement au niveau des cellules épithéliales du tubule proximal.

Le mercure ionisé s'accumule dans les tubules proximaux et dans la zone superficielle de la médullaire externe [14]. Lorsque les expositions sont fortes, on observe des tubulopathies doses dépendantes et des glomérulonéphrites à dépôts extra-membraneux d'immuns complexes. Chez l'homme, les atteintes tubulaires semblent survenir au-delà d'une excrétion urinaire de mercure dépassant 50 μg par gramme de créatinine [64].

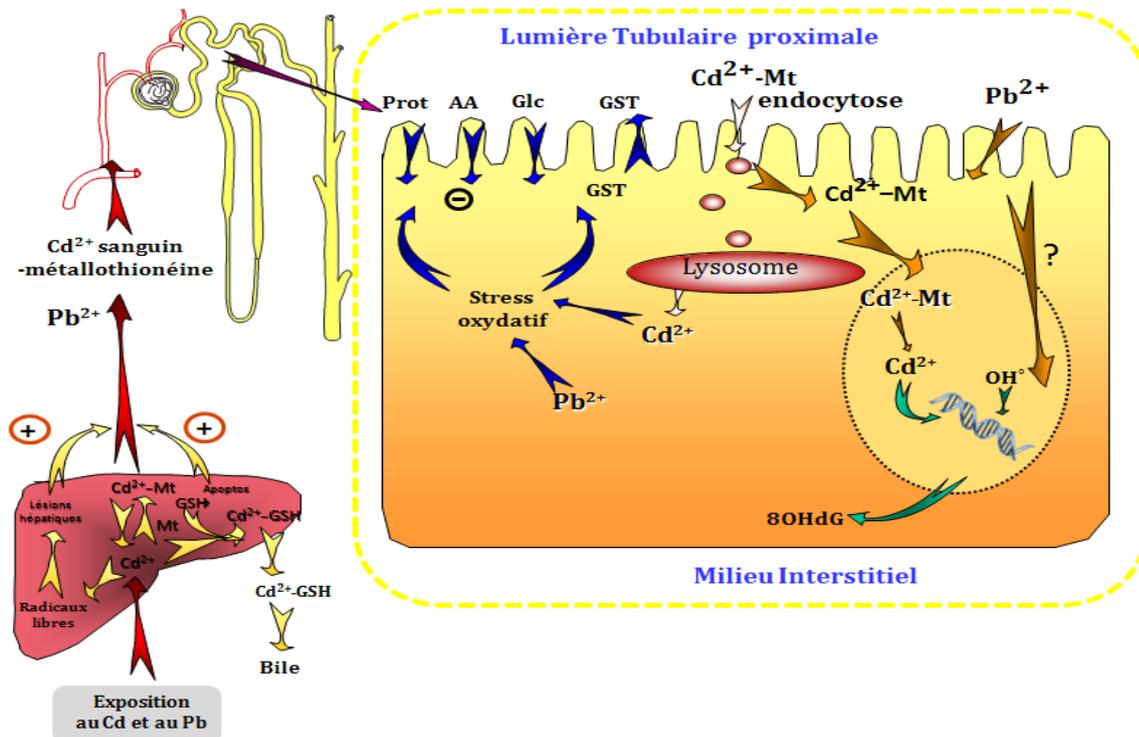


Figure 8: Pénétration du Pb et du Cd dans la cellule épithéliale tubulaire proximale [7,59]

Chez l'homme, il a été mis en évidence une augmentation de l'excrétion urinaire d'enzymes comme le lactate déshydrogénase, la n-acétyl- β -d-glucosaminidase (NAG) ou encore les γ -glutamyltranspeptidases témoignant d'une atteinte tubulaire débutante. La concentration urinaire de NAG semble augmenter à partir de 25 μ g de mercure urinaire par gramme de Créatinine [7].

L'arsenic quant à lui est concentré au niveau rénal durant son élimination, affectant ainsi le fonctionnement des tubes contournés proximaux. On observe l'apparition d'un stress oxydatif conduisant à la formation de radicaux libres et au déclenchement de voies de signalisation apoptotiques. Histologiquement, c'est une lésion de nécrose tubulaire aigue qui prédomine [59].

Dans l'étude de Kurata et coll. en 2013, l'autopsie des animaux d'expérience met en évidence des reins pâles de taille légèrement augmentée. Histologiquement, le cadmium provoque des lésions du cortex.

Parallèlement des cellules épithéliales présentant un noyau de taille augmentée suggèrent une régénération. Une fibrose diffuse interstitielle s'accompagnant d'une infiltration lymphocytaire est observée dans le cortex. Le Cd inhibe aussi la réabsorption du calcium en bloquant un canal calcique situé dans le tubule distal, et cela conduit à une hypocalciurie et à la formation d'un calcul [7].

II.3. Vulnérabilité du rein ou facteurs de risque de la néphrotoxicité des métaux lourds

Dans l'environnement, l'exposition aux métaux lourds entraîne de nombreux risques dont la néphrotoxicité est formellement reconnue sur la base d'études expérimentales et observations cliniques de cas d'intoxication aiguë [67]. En effet, après leur inhalation et ingestion, les métaux lourds présents dans la circulation sanguine peuvent rapidement rejoindre les reins pour y être filtrés et éliminés. La réactivité des métaux lourds avec la cellule fait craindre des effets toxiques pour cet organe, ayant des fonctions essentielles dans la filtration, dans l'élimination de composés et dans la régulation de nombreux processus essentiels à l'organisme.

L'âge est un facteur important à considérer dans l'ensemble des phénomènes de toxicité des métaux au niveau rénal [64].

Parmi la population générale, deux groupes à risque sont identifiés. D'une part, les enfants à naître et ceux jusqu'à l'âge de six ans risquent davantage de souffrir des effets néfastes des métaux lourds sur le rein, car ils ingèrent plus de nourriture par unité de poids corporel qu'un adulte et la nourriture est leur principale source d'exposition à ces métaux. D'autre part, les personnes âgées sont aussi plus à risque de souffrir d'intoxication de ces métaux suite à certains facteurs nutritionnels et immunitaires qui leur sont propres.

Aussi, le nombre de personnes concernées serait en augmentation, en particulier à cause de l'augmentation des néphropathies diabétiques, hypertensives et vasculaire.

De manière générale, tout individu en contact avec ces substances court le risque de développer des problèmes à long terme de par l'accumulation de petites doses dans l'organisme. Cependant, les propriétés physico-chimiques de ces éléments, font que la femme enceinte est très vulnérable à l'exposition à ces métaux lourds du fait d'un fort passage à travers la barrière hémato-placentaire avec possibilité d'effets tératogènes et /ou fœtotoxiques.

La malnutrition observée dans certaines couches de population peut aussi être à l'origine d'une forte absorption de ces substances toxiques de manière cumulative dans le temps [16].

II.4. Epidémiologie de la néphrotoxicité des métaux lourds

L'analyse critique des données épidémiologiques sur l'insuffisance rénale chronique concernait, d'une part, l'intérêt et la qualité des systèmes de recueil d'information disponibles et, d'autre part, les estimations des variations temporelles et géographiques de cette pathologie et de ses principales causes.

Selon le registre de l'European Dialysis and Transplant Association, environ 1% des cas d'insuffisance rénale terminale en France seraient d'origine toxique, ce pourcentage étant un des plus faibles d'Europe, le plus élevé étant observé en suisse avec 16 % des cas [58]. Il faut souligner que cette estimation du risque attribuable aux toxiques dans l'insuffisance rénale ne reflète que la néphrotoxicité associée à un agent toxique dûment identifié et ne tient pas compte de la responsabilité d'un ou de plusieurs toxiques dans la progression vers l'insuffisance rénale terminale d'une néphropathie chronique.

Une telle évaluation de l'incidence du risque iatrogène rénal et de ses facteurs déterminants est cependant un préalable indispensable à la mise en œuvre de mesures de prévention efficaces à l'échelon de la population.

Au Sénégal, l'incidence estimée du stade terminal de l'IRC est entre 100 et 150 par million d'habitants (3000 à 4500 nouveaux cas par an) [58]. L'épidémiologie de la néphrotoxicité d'origine iatrogène professionnelle ou environnementale est très mal connue et presque aucune étude disponible ne permet d'évaluer le nombre de cas d'insuffisances rénales terminales attribuables à des substances chimiques. Les principaux obstacles à cette évaluation peuvent être liés à

- l'incidence faible de cette pathologie à prédominance métallique qui rend difficile la mise en œuvre d'études de cohorte nécessairement de très grande taille,
- l'impossibilité, dans la grande majorité des cas, d'identifier de façon rétrospective l'agent causal face à une insuffisance rénale d'étiologie indéterminée,
- une sous notification des cas d'exposition aux produits chimiques d'une manière générale et aux métaux lourds d'une manière spécifique.

Cabral en 2012[15], a investigué sur l'atteinte rénale suite à une exposition à une décharge sauvage d'ordures mais aussi sur la problématique du rôle des métaux lourds dans la genèse et l'aggravation des atteintes rénales. Selon cette étude l'action du plomb et du cadmium corroborent dans la production excessive d'espèces réactions oxygénées et leur néphrotoxicité [16].

Les résultats obtenus sur ce site de Mbeubeuss mettent en évidence la présence de nombreux métaux, et en particulier de deux métaux lourds toxiques le plomb et le cadmium, à des niveaux très élevés dans les sols de la décharge.

Le constat de leur présence dans les matrices de l'environnement a suffi pour motiver des recherches visant à évaluer leurs conséquences sur la santé humaine. En effet, les métaux agissent dans l'organisme et provoquent des effets sur tous les organes, effets qui peuvent être mis en évidence même à de faibles niveaux de contamination et leur action néphrotoxique est reconnue avec des taux de biomarqueurs de néphrotoxicité parfois élevés [40].

II.5. Manifestations cliniques de la néphrotoxicité des métaux lourds

Un certain nombre de questions demeure quant aux effets toxiques des métaux lourds sur la santé. Ces questions sont motivées par l'augmentation du risque d'exposition de la population générale à ces éléments, exposition qui va s'amplifier au cours des prochaines années et ceci grâce à l'expansion industrielle enregistrée dans presque tous les pays du monde. Cette inquiétude est justifiée par la comparaison de cas d'exposition dans la population générale et surtout chez les enfants à sensibilité élevée. De nombreux éléments permettent d'affirmer que les métaux lourds présentent des propriétés toxiques qui pourraient se manifester à long terme mais aussi on peut noter des cas d'intoxications aiguës [64, 52]. En effet, plusieurs études démontrent que les métaux lourds peuvent pénétrer dans l'organisme par les voies pulmonaire, cutanée ou digestive et avoir des effets toxiques systémiques. La toxicité rénale de ces substances est sous la dépendance de plusieurs facteurs et peut aboutir à des désordres majeurs tels que l'insuffisance rénale chronique [15].

Classiquement, l'action des métaux lourds sur le rein se manifeste comme suit :

II.5.1 Les lésions tubulaires aiguës

Les lésions tubulaires par toxicité directe dépendent de la dose et varient d'une simple altération fonctionnelle ou structurelle minimale à la nécrose tubulaire avec insuffisance rénale aiguë [32].

La dialyse a transformé le pronostic de ces insuffisances rénales aiguës mais la récupération peut être incomplète et laisse une néphrite interstitielle qui évolue vers l'insuffisance rénale chronique.

L'intoxication aiguë ou subaiguë par les métaux lourds peut induire un dysfonctionnement tubulaire qui prédomine au niveau proximal.

Cette atteinte tubulaire proximale peut être isolée ou s'intégrer dans un syndrome de Fanconi [67].

Cependant, le rein est souvent de taille augmentée et pâle. À la coupe, le parenchyme est tuméfié. Le cortex est élargi et dans certains cas, on observe une accentuation de la jonction cortico-médullaire, la médulla apparaît alors plus noire et contraste avec un cortex pâle. Le cortex peut également être tacheté par des foyers de nécrose de coloration jaunâtre.

Histologiquement, de nombreuses lésions sont présentes [60] :

- visualisation de cellules épithéliales dégénérées ou en nécrose : caryorexie, noyaux pycnotiques,
- gonflement des cellules épithéliales tubulaires : vacuolisation cytoplasmique amplifiée avec les toxiques,
- amincissement de la bordure en brosse,
- dilatation de la lumière des tubes,
- présence de cylindres de nature hyaline, éosinophile, cellulaire ou pigmentaire préférentiellement dans le tube distal,
- rupture de la membrane basale.

Ces lésions peuvent être classées en différents stades [21] :

- **stade 1** : on observe un amincissement ou une perte de la bordure en brosse du tube proximal, une agrégation des lysosomes au sein des cellules tubulaires proximales ainsi que la présence de débris cellulaires dans la lumière tubulaire sans signe de nécrose véritable.
- **stade 2** : davantage de signes de nécrose sont présents.

- **stade 3** : la nécrose de plages entières de tubes proximaux séparées par des portions de tubes intactes est visualisée.
- **stade 4** : une nécrose de la plupart des tubes proximaux est présente.

La distribution des lésions le long du néphron est dépendante de l'origine de la NTA (Nécrose tubulaire aigue). Une ischémie provoque des zones de nécrose focales séparées par des zones saines. Dans les cas de NTA, il y a conservation de la membrane basale tubulaire, ce qui peut permettre aux néphrons endommagés de retrouver leur structure et leur fonction et d'augmenter aussi les chances de guérison. Si les lésions initiales sont peu importantes, une régénération cellulaire peut être obtenue en deux à trois semaines [33; 67].

Notons que contrairement aux modèles animaux d'insuffisance rénale aigue où les lésions de nécrose tubulaire aigue prédominent, les lésions histologiques sont minimales dans ce type d'insuffisance fonctionnelle chez l'homme [67]

II.5.2 Néphrite tubulo-interstitielle chronique

Les néphropathies tubulo-interstitielles chroniques constituent un groupe hétérogène ayant pour point commun des lésions prédominantes dans les tissus interstitiels.

Les métaux lourds (plomb, cadmium, mercure, arsenic) sont la principale cause de ce type de néphropathie et les deux premières sont les plus largement étudiées [7].

Macroscopiquement, les reins sont œdématiés et pâles. A la coupe, des bandes de tissus grisâtres sont présentes et perturbent l'architecture radiale du cortex.

À l'analyse histologique, une inflammation interstitielle et un œdème interstitiel modéré sont présents. Des lymphocytes, des monocytes et quelques neutrophiles peuvent être retrouvés. Les cellules de l'épithélium tubulaire présentent des lésions de nécrose voire de dégénérescence [60].

Dans le cas du plomb, la néphrite interstitielle progresse lentement, souvent sans aucun signe d'intoxication aiguë, l'insuffisance rénale chronique apparaît après plusieurs années d'exposition, lorsque le plomb sanguin excède 60 µg/L et est typiquement associée à une hypertension artérielle ou à une goutte [64]. A ce stade, le diagnostic étiologique est au mieux réalisé par la mesure du plomb osseux tibial par fluorescence aux rayons X[30].

II.5.3 Lésions glomérulaires

Les lésions glomérulaires toxiques sont essentiellement de type immunologique. Elles se caractérisent par le fait qu'elles atteignent seulement un petit nombre de sujets, ne dépendant pas de la dose et sont le plus souvent réversibles à l'arrêt de l'exposition. Les mécanismes physiopathologiques en cause sont encore mal connus, mais la susceptibilité génétique joue certainement un rôle fondamental [38].

On distingue trois principaux types de néphropathies glomérulaires d'origine immunitaire associées à des toxiques qui sont la glomérulonéphrite, la glomérulopathie extra-membraneuse et le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes [51].

Macroscopiquement, les lésions histologiques rencontrées lors des glomérulonéphrites aiguës sont frustes. Les reins sont modérément pâles et œdématisés. Le cortex peut être tacheté de ponctuations rouges. En cas d'absence d'amélioration des lésions, une chronicité peut s'installer, la taille des reins diminue et le cortex présente un aspect granuleux [38].

II.6. Diagnostic de la néphrotoxicité des métaux lourds

Le diagnostic nécessite une large connaissance de la toxicologie et des expositions possibles aux agents toxiques et se fera sur la base des signes cliniques observés mais également et surtout sur la démarche biologique pour la mise en évidence de biomarqueurs d'exposition et d'effets.

II.6.1 Les marqueurs biologiques de néphrotoxicité

De nombreux marqueurs rénaux ont été développés au cours des dernières années dans le but de détecter des atteintes fonctionnelles ou structurelles rénales d'origine toxique à un stade précoce, c'est-à-dire avant que la filtration glomérulaire n'ait été suffisamment réduite pour se manifester par une augmentation de la créatinine sanguine.

Ces marqueurs sont spécifiques du segment néphrotique atteint et peuvent être classés selon le siège de la lésion au niveau glomérulaire ou tubulaire.

➤ **Description des marqueurs**

○ **marqueurs d'effet au niveau glomérulaire**

La protéinurie de haut poids moléculaire : le glomérule a pour principale fonction l'ultrafiltration du plasma à travers les parois des capillaires qui conduit à la formation de l'urine primitive. La présence de protéines de haut poids moléculaire ($PM \geq 69\ 000$ daltons) dans les urines témoigne d'une altération du filtre glomérulaire quel qu'en soit le mécanisme. Les protéines les plus fréquemment dosées dans l'urine sont l'albumine, la transferrine et l'immunoglobuline G [37]. La barrière de filtration glomérulaire empêche le passage de protéines de haut poids moléculaire du plasma vers la lumière du néphron. Dans certains états pathologiques, la sélectivité de la barrière de filtration se modifie, permettant aux protéines de haut poids moléculaire d'apparaître dans les urines.

L'utilisation ces dernières années de méthodes de dosage très sensibles telles que les méthodes radio-immunologiques ou immuno-enzymatiques, a permis d'abaisser le seuil de détection de l'albumine à 0,1 mg/L. On peut ainsi détecter les albuminuries pathologiques non mesurables par les méthodes habituelles ce qui définit la microalbuminurie. La microalbuminurie physiologique est inférieure à 15 à 20 mg/24 h (10-15 mg/L). Une microalbuminurie persistante objectivée par une excrétion urinaire d'albumine supérieure à 30 mg/24 h au cours de trois examens peut être le signe d'une manifestation précoce d'atteinte glomérulaire [68].

L'appréciation d'une hématurie : la présence d'une hématurie à la bandelette doit être confirmée par un examen du sédiment urinaire (compte d'Addis). En l'absence d'infection urinaire ou d'uropathie, et surtout lorsqu'elle est associée à des cylindres hématiques et des déformations érythrocytaires, l'hématurie est caractéristique d'une atteinte glomérulaire [65].

La capacité de réserve fonctionnelle rénale : les mécanismes de compensation du rein sont tels qu'une filtration glomérulaire normale peut être parfaitement maintenue par les néphrons sains restants, même si une part importante des néphrons est lésée de façon irréversible. La capacité de réserve fonctionnelle rénale est un test dynamique qui mesure la différence entre le taux de filtration glomérulaire de base et son taux maximum après surcharge protidique. Ce test est un bon indicateur d'une atteinte précoce de la fonction rénale. Sa mise en œuvre est cependant trop lourde pour qu'il soit utilisé en dépistage de routine [25].

- **marqueurs d'effet au niveau tubulaire**

La protéinurie de faible poids moléculaire

Dans les conditions normales, une quantité limitée de protéines de faibles poids moléculaire est filtrée et réabsorbée par les cellules tubulaires proximales. 99 %

de ces protéines sont réabsorbées et catabolisées au niveau du tube contourné proximal des tubules rénaux, le pourcentage non réabsorbé se retrouve dans l'urine définitive constituant ainsi la protéinurie physiologique [22]. Cependant, lorsque la capacité de réabsorption de l'épithélium tubulaire proximal est perturbée, plusieurs protéines de faibles poids moléculaires échappent à la réabsorption et sont détectés dans les urines. Les plus fréquemment dosées sont la β -2-microglobuline (β 2M), la protéine transporteuse du rétinol ou RetinolBindingProtein (RBP) et l' α -1-microglobuline (α 1M), mais la β 2M a tendance à être abandonnée au profit des deux autres, plus stables en milieu acide [24].

Ces protéines sont des marqueurs extrêmement sensibles de néphrotoxicité, une augmentation significative de leur excrétion urinaire pouvant survenir pour des lésions même minimes du tubule rénal.

La protéine de tammhorsfall : il s'agit d'une glycoprotéine sécrétée par les cellules épithéliales de l'anse de Henlé, du tube contourné distal et du tube collecteur. L'augmentation de son excrétion urinaire peut témoigner d'une atteinte tubulaire distale [40].

Les antigènes de la bordure en brosse tubulaire : le turn-over physiologique des cellules épithéliales a pour conséquence le relargage dans l'urine d'antigènes tissulaires dont l'augmentation peut témoigner de l'existence d'un processus néphrotoxique. L'utilisation d'anticorps monoclonaux permet d'identifier ces antigènes qui sont spécifiques d'un site lésionnel. Comme pour les antigènes rénaux, l'excrétion urinaire des enzymes augmente lorsque les cellules tubulaires sont lésées. Plus de 300 enzymes ont été décrites et l'on distingue selon leur origine de la bordure en brosse telles que l'alanine aminopeptidase (AAP), la γ -glutamyltransférase et les phosphatases alcalines ; des enzymes lysosomales telles que la β -n-acétylglucosaminidase (NAG); des enzymes cytoplasmiques telles que la lactico-déshydrogénase et la glutathion transférase [36]. L'utilisation

récente d'anticorps monoclonaux a permis d'isoler deux iso-enzymes des phosphatases alcalines, dont l'intérêt est que l'une est située exclusivement dans le troisième segment du tube proximal, l'autre de façon prédominante dans les deux premiers. Parmi ces enzymes, la NAG est l'une des plus utilisées en raison de sa grande stabilité et de l'existence de méthode de dosage automatisée [68].

➤ **critères de qualité d'un marqueur**

Un marqueur rénal idéal doit posséder les caractéristiques suivantes [25,40] :

- **Facilement accessible** : Le marqueur est présent dans une substance biologique accessible. Le sang et les urines sont deux fluides utilisés pour mesurer les biomarqueurs de l'insuffisance rénale. L'urine se recueille facilement, de manière non invasive.

- **Sensible** : C'est l'aptitude d'un test à fournir une réponse positive chez un individu présentant la pathologie ou la condition recherchée. Cette caractéristique permet une détection plus précoce de certaines lésions structurales ou fonctionnelles.

-**Spécifique** : C'est l'aptitude d'un test à fournir une réponse négative chez un individu sain. Un paramètre est spécifique d'une atteinte rénale quand il permet de diagnostiquer de manière pathognomonique une néphropathie sans être influencée par des composantes extra-rénales.

-**Corrélé à la gravité de la maladie** : Une relation de linéarité entre la concentration en biomarqueurs et la gravité de l'affection est préférable.

-**Etiopathogénique**: Il est souhaitable que le marqueur permette le diagnostic étiologique de l'affection rénale. La possibilité de localiser les segments atteints revêt une importance particulière.

-**Mécanistique** : La compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires liés au marqueur est importante pour une utilité clinique optimale.

-**Translational**: C'est la capacité d'un marqueur à être utilisé à la fois dans des études précliniques et cliniques.

-Méthode de dosage robuste : Le dosage doit idéalement être rapide, fiable, et avoir un coût raisonnable. Il est également préférable que le biomarqueur ne nécessite pas des conditions de prélèvement et de conservation trop contraignantes.

En résumé, un marqueur d'atteinte rénale doit permettre de diagnostiquer précocement le dysfonctionnement, de distinguer une insuffisance aigüe d'un processus chronique, de localiser au sein du néphron la zone endommagée.

Il doit également être spécifique d'une atteinte rénale et ne pas être influencé par une atteinte d'autres organes, permettre de grader la sévérité des lésions et enfin son utilisation doit être peu coûteuse et simple.

II.7. Prise en charge thérapeutique de la néphrotoxicité des métaux lourds

Contrairement à d'autres contaminants, les métaux lourds ne peuvent être éliminés parce qu'ils sont présents naturellement partout dans le monde, ils sont ubiquistes. Cependant, des efforts peuvent être déployés pour contrôler les activités humaines qui rejettent des métaux lourds de façon non naturelle dans l'environnement avec des conséquences pouvant être lourdes dans la communauté humaine.

La prise en charge thérapeutique des atteintes rénales par les métaux lourds reposera sur plusieurs axes :

- Une élimination des sources d'exposition
- Une chélation des métaux lourds par formation de complexes solubles
- Une épuration de l'organisme

II.7.1. Elimination des sources d'exposition

Les métaux lourds entrent dans l'environnement et contaminent les cellules humaines suite à une exploitation des sources naturelles et de sources anthropogènes.

Leur entrée peut être le résultat soit de déversements effectués directement dans les écosystèmes marins et dans les eaux douces, soit d'un cheminement indirect comme dans le cas des décharges sèches et humides et du ruissellement agricole. Ils peuvent également contaminer l'Homme suite à des processus de manipulation inadaptée comme l'incinération mal conduite de déchets biomédicaux ou municipaux, le stockage et la gestion non écologique de décharges sauvages de déchets, la consommation de produits alimentaires contaminés.

II.7.2. Traitement chélateur

Les métaux lourds sont extrêmement toxiques pour l'organisme parce qu'ils ont tendance à se mêler au fonctionnement métabolique de certaines enzymes et à l'inhiber comme nous avons eu à le démontrer dans les parties précédentes de notre document. Ils sont particulièrement dangereux parce qu'avec le temps, ils ont tendance à s'accumuler dans l'organisme. Cela veut dire que leur concentration dans le corps augmente avec le temps par rapport à celle dans l'environnement. Les métaux lourds ont tendance à s'accumuler dans nos corps parce qu'ils sont absorbés et stockés plus rapidement qu'ils ne sont éliminés.

L'un des moyens les plus sûrs et les plus efficaces d'éliminer les métaux lourds toxiques de notre corps est le traitement par chélation avec des molécules capables de fixer ces éléments et de former des complexes solubles éliminables hors de l'organisme [9]. Ce traitement chélateur est instauré en fonction de la nature physico-chimique du métal considéré, mais surtout de la sévérité de l'intoxication et du stade de la maladie. Cependant, les complexes formés entre les chélateurs et les métaux lourds sont principalement éliminés par voie rénale, donc du moment que la fonction rénale est déjà atteinte, l'utilisation de ces médicaments nécessite une précaution particulière et une surveillance clinico-biologique régulière et stricte.

Les différentes molécules pouvant être utilisées sont le BAL (British Anti-Lewisite) ou Dimercaprol, l'acide 2,3-dimercaptosuccinique ou encore DMSA (Succicaptal®), l'EDTA(éthylène diamine tétra acide acétique)calcico-dissodique EDTA Na₂Ca.

Le dimercaprol (2,3-dimercaptopropanol) ou BAL (British Anti-Lewisite) est utilisé avec de nombreux métaux (arsenic, mercure, plomb, sels d'or, ...). C'est le plus ancien des chélateurs utilisés en thérapeutique. Il agit en inhibant le système pyruvate-oxydase empêchant ainsi la fixation des métaux sur les groupements sulfhydriles des enzymes. Le calcium, le magnésium, le zinc, etc. Sa marge thérapeutique est étroite et il peut entraîner une déplétion en éléments essentiels [57]. Il est administré uniquement par voie intramusculaire. La seule indication de traitement par le BAL® est l'intoxication aiguë par ingestion de dérivés inorganiques. Après administration, la concentration maximale sanguine est atteinte à 1 à 2 heures. Le BAL® est rapidement et entièrement métabolisé et excrété par voie rénale en moins de 24 heures. L'administration de BAL® peut entraîner des effets indésirables à type de douleurs au point d'injection, d'hypertension, tachycardie, céphalées, vomissements, nausées, sensation de brûlure du visage [9]. Cependant son utilisation en cas d'IR est très limitée.

Le succimer ou acide 2,3-dimercaptosuccinique ou encore DMSA (Succicaptal®) est un analogue hydrosoluble du BAL. Il est utilisé dans l'intoxication par le plomb et le mercure. Le DMSA est administré per os. Il est indiqué en cas d'intoxication aiguë avec du Hg élémentaire ou des dérivés inorganiques et en cas d'intoxication chronique avec du Hg métallique, des dérivés inorganiques et organiques. Après administration, la concentration maximale sérique est atteinte en 30 minutes. Le DMSA n'entraîne pas de déplétion en éléments essentiels. Ses effets indésirables se limitent à des troubles digestifs mineurs et des rashes cutanés [9].

L'EDTA calcico-dissodique est un chélateur des métaux induisant une importante excrétion urinaire des métaux lourds. Il ne pénètre pas dans les cellules mais possède une action importante au niveau de l'os et du compartiment extracellulaire. Il peut être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Sa toxicité est principalement rénale, favorisée par des cures prolongées et/ou une diurèse insuffisante. Il induit par ailleurs la fuite rénale de nombreux oligo-éléments, notamment le zinc et donc son utilisation en cas de néphrotoxicité est à discuter mais doit être obligatoirement associée à une épuration extra rénale [64].

II.7.3. traitement épurateur

Le traitement épurateur vise à augmenter l'élimination des toxiques présents dans l'organisme. La diurèse neutre ou alcaline, l'hémodialyse, la dialyse péritonéale, l'exsanguino-transfusion sont les techniques utilisées [57].

II.7.3.1. Diurèse

La diurèse osmotique a pour but de favoriser l'élimination urinaire physiologique du toxique en augmentant le volume et le débit urinaire. Elle peut être neutre ou alcaline [55]

- La diurèse osmotique neutre consiste en la perfusion de quantités importantes de liquides hypertoniques (mannitol à 10 %, sérum glucosé à 10%). Elle est indiquée surtout en cas d'intoxication par l'éthylène glycol.

- La diurèse alcaline a pour but de favoriser la formation de la forme ionisée des acides faibles qui seront peu liposolubles et donc mal absorbés après filtration glomérulaire. En fait, son intérêt pratique réside plus dans la correction de l'acidose induite par certains toxiques comme l'aspirine qu'en un véritable traitement épurateur. C'est une technique qui n'a aucun intérêt en cas d'insuffisance rénale.

II.7.3.2 Hémodialyse

L'hémodialyse est une technique qui repose sur la diffusion à travers une membrane semi-perméable de substances à faible poids moléculaire, hydrosolubles faiblement liées aux protéines. Elle consiste à épurer le toxique circulant et à diminuer son éventuelle fixation tissulaire. Pour être efficace, l'élimination du toxique doit être augmentée d'au moins 30 % par rapport à la clairance physiologique. Elle est réservée aux intoxications sévères, engageant le pronostic vital, confirmées par des dosages toxicologiques qui permettent en outre de suivre son efficacité [55].

II.7.3.3 Dialyse péritonéale

La dialyse péritonéale est un phénomène passif d'échanges, à travers une membrane naturelle vivante, le péritoine, selon un gradient de concentration, avec un passage des molécules du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré jusqu'à l'équilibre. Elle est exceptionnellement utilisée en raison de son rôle épurateur limité et ne sera envisagée que lorsque l'hémodialyse n'est pas réalisable [58].

II. 8. Prévention de la néphrotoxicité

La diminution des effets rénaux toxiques d'origine professionnelle ou anthropogénique repose principalement sur la prévention primaire et, dans certains cas particuliers, sur la prévention secondaire.

➤ Prévention primaire

La prévention primaire consiste avant tout à réduire, voire à supprimer, les sources d'exposition chaque fois que cela est possible. C'est la politique préconisée pour de nombreuses substances néphrotoxiques, notamment pour les

plus cumulatives d'entre elles telles que le plomb, le cadmium, l'arsenic et le mercure.

Lorsque les sources d'exposition ne peuvent pas être éradiquées, la surveillance des niveaux d'exposition toxique dans l'environnement général (air, eau, sols), le milieu professionnel et dans l'alimentation doit être régulière et conduire à déclencher des actions si les valeurs limites d'exposition sont dépassées. En milieu professionnel, alors qu'une réglementation très stricte a été adoptée pour l'exposition au plomb, seules des recommandations ont été émises concernant l'évaluation des expositions aux autres substances potentiellement néphrotoxiques.

Dans l'environnement général, l'établissement d'une cartographie des expositions permettant de localiser les sources d'exposition est très complexe en raison de la dispersion des organismes en charge de la surveillance des milieux. Dans les deux cas, cela a pour conséquence de rendre difficiles la localisation des personnes exposées et l'évaluation de leur nombre. De ce point de vue, une plus grande visibilité des systèmes de surveillance et des informations recueillies faciliterait le travail des professionnels de la santé publique, des épidémiologistes ainsi que des cliniciens peu et /ou mal informés de ces expositions. La publication de documents de synthèse sur l'évaluation des expositions à diverses substances toxiques dans l'eau, l'alimentation ou le milieu professionnel serait extrêmement utile pour identifier les groupes à risque et surveiller les tendances au cours du temps de ces expositions [64].

La prévention primaire implique également la surveillance du niveau d'imprégnation des populations exposées, par la mesure des taux sanguins, urinaires ou tissulaires des toxiques et /ou de leurs métabolites. Comme pour la surveillance de l'environnement, cette surveillance biologique n'est obligatoire en milieu professionnel que pour les employés exposés aux métaux lourds qui subissent un dosage de ces substances dont la périodicité dépend du niveau d'exposition [47].

Dans l'environnement général, seules quelques enquêtes de prévalence ont été réalisées pour estimer l'exposition au plomb, au cadmium, au mercure et l'arsenic. Toutefois, dans le cas du saturnisme infantile, l'expérience a montré que seule une recherche active des cas permettait de mettre en évidence des intoxications à un stade infra-clinique. Le traitement de l'intoxication au plomb par l'EDTA calcique et plus récemment par le DMSA permet d'éviter la survenue d'effets irréversibles [68].

➤ **Prévention secondaire**

La mise en place d'une prévention secondaire reposant sur le dosage de marqueurs précoces d'atteinte rénale n'est pas d'actualité dans la surveillance médicale du travail, à l'exception cependant de celle des travailleurs exposés au cadmium qui justifie la recherche d'une protéinurie de faible poids moléculaire (RBP ou α 1M plutôt que β 2M) en association avec la surveillance des taux sanguins et urinaires de ce toxique. Bien que certains préconisent l'utilisation de la NAG comme marqueur précoce d'une atteinte néphrotoxique dans l'exposition au plomb, ce marqueur n'a pas été suffisamment validé du point de vue de sa valeur pronostique dans ce contexte [68].

La prévention secondaire repose essentiellement sur le dépistage des maladies rénales à un stade précoce, grâce à la recherche annuelle d'une protéinurie ou d'une hématurie à la bandelette au cours de la visite annuelle de médecine du travail. Cette pratique permet de soustraire du risque les personnes atteintes d'une néphropathie dont l'évolution pourrait être aggravée par une exposition toxique, mais dépasse largement le cadre de la prévention du risque néphrotoxique d'origine professionnelle pour participer à la prévention de l'insuffisance rénale en général. Il faut, en effet, souligner le rôle essentiel du médecin du travail dans le dépistage des néphropathies glomérulaires,

notamment celle à dépôts mésangiaux d'IgA ou maladie de Berger à un stade précoce [9].

Dans la population générale, la prévention passera obligatoirement par une réduction et une élimination des métaux lourds dans les différentes sources d'exposition.

Une surveillance des atmosphères permet de réduire les retombées des particules de métaux dans les produits agricoles destinées à la consommation.

L'élimination des métaux dans la composition de produits utilisés régulièrement (essence, peinture, pesticides) pourra réduire considérablement le niveau de contamination et permettra de diminuer les cas d'intoxications aiguës ou chroniques.

CONCLUSION

Les pays en voie de développement se retrouvent, dans leur majorité, dans un contexte marqué par des problèmes liés à la gestion de leur industrialisation, de l'expansion de l'utilisation des produits chimiques et de l'élimination écologiquement rationnelle de leurs déchets. Cette problématique est alors à l'origine d'une pollution importante des compartiments de l'environnement mais surtout d'une exposition néfaste des êtres vivants. En effet, les hommes sont exposés par inhalation des polluants aériens, par ingestion lors de la consommation d'eau contaminée ou de produits agricoles pollués ou par contact des muqueuses.

Les métaux lourds constituent une famille de substances chimiques dont la toxicité n'est plus à démontrer et que nous retrouvons dans plusieurs activités artisanales et industrielles. De la préhistoire à l'antiquité et jusqu'à nos jours, l'Homme a toujours été en contact avec les métaux lourds en milieu professionnel ou non professionnel. Sans propriétés physiologiques dans l'organisme de l'être vivant, ils peuvent manifester de façon brutale ou sur une longue période des effets toxiques. Cette toxicité dépend de plusieurs facteurs dont nous pouvons citer les propriétés physico-chimiques (nature chimique, valence, solubilité dans l'eau et dans les lipides, l'état liquide, gazeux ou solide). Ils peuvent être absorbés sous la forme inorganique ou sous la forme organique et leur toxicité est dépendante également de leur forme chimique ou spéciation. Pour certains éléments, comme l'arsenic, la forme inorganique est la plus toxique alors que pour d'autres, comme le mercure et le Plomb, les formes organiques sont les plus toxiques. Ces produits chimiques peuvent présenter une toxicité aiguë, ou une toxicité due à un effet cumulatif (par une exposition continue au milieu pollué ou parce que l'homme est en bout de chaîne alimentaire). Les métaux lourds s'accumulent dans les organismes vivants et perturbent les équilibres et mécanismes biologiques, provoquant des effets toxiques sur les systèmes vitaux de l'organisme comme le système nerveux, rénal, hépatique, digestif, respiratoire ou cardiaque.

En fait, le risque sur la santé humaine est d'abord associé aux propriétés des métaux lourds à polluer les eaux, l'atmosphère, les aliments et les sols. Ils dépendent également, en plus de l'état chimique de leur forme chimique, de leur concentration, du contexte environnemental, de la possibilité de passage dans la chaîne du vivant. Quelques métaux, comme le Zn, le Cu, le Mn et le Fe, sont indispensables à la croissance et au bien-être des organismes vivants. On peut néanmoins s'attendre à ce qu'ils aient des effets toxiques quand les organismes sont exposés à des niveaux de concentrations supérieures à celles qu'ils requièrent normalement. D'autres éléments, comme le Pb, le Hg, l'As et le Cd, n'ont aucun rôle physiologique et entraînent des propriétés toxiques.

Les effets toxicologiques en matière de santé publique pour le cadmium, le mercure, l'arsenic et le plomb ont été largement mis en évidence par des travaux scientifiques. En effet, Le saturnisme ou intoxication chronique au plomb a été la première maladie professionnelle reconnue. La toxicité de ces métaux lourds résulte principalement de l'inhibition des enzymes à fonctions thiols ainsi que de leur affinité pour les hydroxyles et les carboxyles. Ils agissent également par formation d'espèces réactives oxydatives ERO qui explique la majorité des effets toxiques observés dans les tissus et organes.

Ce travail s'intègre dans un contexte de suivi et de monitoring des conséquences sanitaires de l'utilisation des substances toxiques et plus particulièrement des métaux lourds. Ainsi nous avons, de manière plus spécifique, orienté notre recherche sur la toxicité rénale des métaux lourds (cadmium, plomb, arsenic et mercure). Ce document concourt à montrer les impacts de ces substances toxiques sur le rein et les risques encourus lors des intoxications aux métaux lourds du fait de ses fonctions diverses et de sa riche vascularisation, le rein est un organe particulièrement vulnérable aux atteintes toxiques. Le flux sanguin rénal est en effet très important en comparaison avec la majorité des autres tissus (environ 3,5 ml/g/min contre environ 0,07ml/g/min pour la plupart des autres organes, à l'exception des poumons). Il reçoit de ce fait 50 fois plus d'agents

circulants que les autres organes. Le rein possède une haute activité métabolique ainsi que de multiples systèmes enzymatiques. Le transport tubulaire et les autres processus rénaux métaboliques nécessitent une quantité considérable d'oxygène et sont sensibles à l'action des inhibiteurs métaboliques. Le rein a également un rôle de dilution ou de concentration de l'urine par rapport au plasma ; son pouvoir de concentration peut avoir des conséquences néfastes lorsqu'il entraîne dans l'interstitium rénal une accumulation de substances toxiques. Par ailleurs plusieurs raisons expliquent la susceptibilité du rein aux toxiques notamment la raison toxicocinétique car certains toxiques s'accumulent spécifiquement dans les cellules tubulaires soit parce qu'ils sont substrats à des transporteurs, soit en raison de leur affinité pour les protéines (plomb et arsenic) qui va conduire à leur réabsorption tubulaire. Ces métaux lourds sont alors susceptibles d'atteindre une concentration toxique au sein des cellules tubulaires entraînant ainsi des altérations rénales.

Les altérations fonctionnelles ou structurelles rénales induites directement ou indirectement par des métaux lourds absorbés dans l'organisme peuvent être réversibles et intéresser le glomérule ou le tubule.

L'étude et la compréhension des modes d'action néphrotoxique des métaux permettent d'appréhender le cheminement aboutissant aux conséquences lésionnelles et fonctionnelles au niveau rénal. Ces connaissances sont essentielles en pharmacologie lors de l'évaluation de la potentielle toxicité rénale des nouvelles molécules en développement. Bien que l'analyse histologique soit considérée comme la référence, il est important de disposer de marqueurs précoces et fiables permettant d'évaluer le degré d'atteinte. De plus la mise en évidence d'une inadéquation entre la présence de lésions rénales et de troubles fonctionnels tel que l'insuffisance rénale aiguë a motivé la mise en évidence de biomarqueurs précoces et spécifiques de segments du néphron.

Néanmoins, avec l'intensification probable de l'urbanisation et des activités socio-économiques, il va falloir identifier les sources et quantifier les

déversements de métaux lourds dans les environnements aquatiques, pays par pays. Il importe aussi d'élaborer, pour chaque pays, des mesures de lutte contre la pollution, mesures qui devraient inclure la législation, les normes et critères, la minimisation de la production de déchets, le traitement des effluents, le suivi permanent, la formation, l'éducation et la sensibilisation du public.

Suffisamment complexes pour que chaque décennie apporte à sa connaissance des progrès significatifs, ces métaux lourds n'ont pas encore finis de nous poser des problèmes de pollution et de santé publique à tous les échelons de la pyramide sanitaire.

C'est ainsi que nous formulons ces quelques recommandations qui paraissent essentielles pour une amélioration de la connaissance des métaux lourds et pour une gestion de la manipulation de ces xénobiotiques afin de réduire et d'éliminer à long terme leurs effets néfastes :

- Information, Education et Communication (IEC) de la population générale sur la toxicité des métaux lourds et leurs impacts sur les matrices de l'environnement et sur la santé des êtres vivants,
- Contrôle et réglementation stricte des activités professionnelles utilisant les métaux lourds comme matières premières de synthèse ou exploitant ces substances,
- Amélioration des méthodes de collectes des données épidémiologiques afin que la place des métaux lourds dans les mécanismes de survenue des atteintes rénales soit maîtrisée,
- Intégration dans le système de collecte de données des structures de santé d'une rubrique « substances chimiques » dans les services de prise en charge des affections non transmissibles.



REFERENCES

1. **Allen HE, and Hansen JD.** The Importance of Trace Metal Speciation to Water Quality Criteria. *Water Environment Research*. 1996 ; 68 :42-54.
2. **Aschner M, Aschner JL.** Mercury Neurotoxicity: Mechanisms of Blood-Brain Barrier Transport. *Neuroscience & Biobehavioral*. 1990; 14:169-176.
3. **ATSDR** (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Toxicological profile for Lead. Disponible à partir de l'URL : <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.pdf>. Consulté le 23/05/2016.
4. **Ba P, Hall MN, Neugut YD, PilsnerJR, Levy D, et al.** Creatinine, Arsenic Metabolism, and Renal Function in an Arsenic-Exposed Population in Bangladesh. *Plos one*. 2014; 11:133-1346.
5. **Baize D et Tercé M.** Les éléments traces métalliques dans les sols : approches fonctionnelles et spatiales. Paris, 2002, 565p.
6. **Baker AJ, and Walker PL.** Ecophysiology of Metal Uptake by Tolerant Plants. *Heavy Metal Tolerance in Plants*. 1990; 2:155-165.
7. **Barbier O, Jacquillet G, Tauc M, Cougnou M, and Poujeol P.** Effect of Heavy Metals On, and Handling By, the Kidney. *Nephron Physiology*. 2005; 99:105-110.
8. **Bateman D.** Digoxin-specific antibody fragments. How much and when? *ToxicololRev*. 2004 ;23 :135-143.
9. **Baud F, Barriot P, RiouB.** Les antidotes. Ed Masson, Paris, 1992, 277p.
10. **Bensefa-Colas L, Andujar P et Dascatha A.** Intoxication par le mercure. *Rev. Med*. 2011 ; 32.
11. **Bismuth C, Baud F, Conso F, Dally S, Fréjaville JP et Garnier R.** Toxicologie Clinique. *Flammarion*. 2000; 5. 4: 638-655.
12. **Bouillet T, Thierry J, Ali MA, and Thariat J.** Néphropathie Post-Radique. *Bul. Cancer* .2012 ; 99 :389-396.
13. **Bulger R.** Renal Damage Caused by Heavy Metals. *Toxicol. Pathol*. 1986 ; 14, 58-65.

- 14. Caboche J.** Validation d'un test de mercure de bioaccessibilité application à 4 éléments traces métalliques dans les sols As, Cd, Pd, Sb. Thèse de doctorat en sciences agronomiques. Ecole doctorale sciences et ingénierie des ressources, Procédés, Produits environnement. Vandœuvre-les Nancy, INPL, Paris, 2009.
- 15. Cabral M, Dieme D, Touré A, Diop C, Jichi F, Cazier F, Fall M, and Diouf A.** Impact du recyclage des batteries de véhicules sur La Santé Humaine et L'environnement: étude Pilote effectuée Sur des femmes de Colobane et des mécaniciens de médina. *Ann. Toxicol.* 2012 ; 24 :1-7.
- 16. Cabral M.** Etude pilote de l'impact sanitaire des émissions de la décharge de Mbeubess, Dakar (Sénégal) sur la population riveraine. Thèse de doctorat unique en toxicologie. Université du Littoral-Côte d'Opale. 2012 : 182p
- 17. Caillard S, and Moulin B.** Néphropathie Interstitielle Immuno-Allergique. *Réanimation.* 2003 ; 12:306–312.
- 18. Catala M, Andre J M, Katsanis G, et Poirier J.** Histologie : organes, systèmes et appareils, <http://www.chups.jussieu.fr/polts/histo/histoP2/index.html>, Faculté de médecine Pierre et Marie Curie, Site de la Piété-Salpêtrière. 2007. Consulté le 05/04/2016
- 19. Collège Des Pathologistes Français.** Néphropathie glomérulaire. http://umvf.univnantes.fr/anatomiepathologique/enseignement/anapath_37/site/html/cours.pdf. 2013. Consulté le 25/10/2016.
- 20. Cordonnier N, Fontaine Jj, Reye G E.** Histologie de l'appareil urinaire. Polycopié. École Nationale Vétérinaire d'Alfort. Unité pédagogique d'Histologie et d'anatomie Pathologique. 2010 : 29p.
- 21. Cowgill L and Langston C.** Acute Kidney Insufficiency. *Nephrology and Urology of Small Animals.* 2011; 1: 472–523.

- 22.D'Amico G and Bazzi C.** Urinary protein and enzyme excretion as markers of tubular damage. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2003; 12: 639-648.
- 23.Dally S.** Les chélateurs. In : Baud F, Barriot R, Riou B. Les antidotes.*Ed. Masson.* 1992 ; 43-62.
- 24.De Burbure C, Buchet J P, Bernard A, Leroyer A, Nisse C, Haguenoer J M, Bergamasschi E, and Mutti A.** Biomarkers of renal effects in children and adults with low environmental exposure to heavy metals.*J. Toxicol. Envir. Health.* 2003;66:783-798.
- 25.De Loor S, Daminet S, Smets P, Maddens B, Meyyer E.** Urinary Biomarkers for Acute Kidney Injury in Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 2013 ;27 : 998-1010.
- 26.Domange L, Flahaut J, and Janot M M.** Précis de Chimie Générale et de Chimie Minérale.*Masson.*1974.
- 27.Eaton D C, Pooler J P.**The McGrac Hill Caompanies. *Vander's Renal Physiology.*2009;7:1-24.
- 28.EnnulatD and Adler S.** Recent Successes in the Identification, Development, and Qualification of Translational Biomarkers: The Next Generation of Kidney Injury Biomarkers. *Toxicol. Pathol.*2016; 24:62-69.
- 29.Ekassadjib.**L'insuffisance rénale chronique dans le service de néphrologie de l'hôpital national du Point G. Aspect épidémio-clinique. Thèse de médecine. 01-O3-2003.
- 30.Fontaine JJ.** Lésions de l'appareil urinaire. Polycopié. École Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité pédagogique d'Histologie et d'anatomie Pathologique. 2012. 96p.
- 31.FrangiJ-P and Domas R.** Heavy Metal Soil Pollution Cartography in Northern France. *Science of the Total Environment* .1997; 205:71- 79.

- 32.Frazier KS, Seely JC, Hard GC, Bettan G, Burnett R, Nakatsuji S et al.** Proliferative and non-proliferative Lesions of the Rat and Mouse Urinary Système .*Toxicol. Pathol.* 2012; 40 :14s-86s
- 33.Filipic M, Futur T etVudrag M.** Moecular mechanisms of cadmium induced mutagenicity.*Hum. Experim. Toxi.*2006 ; 25 :67-77.
- 34.Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A et Falq G.** Exposition de La Population Française Aux Substances Chimiques de L'environnement. Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire.<http://www.invs.sante.fr>. 2011 ,151p.
- 35.Garçon, G, Leleu B, Zerimech F, Marez T, Haguenoer J M, Furon F, and Shirali P.** Biologic markers of oxidative stress and nephrotoxicity as studied in biomonitoring of adverse effects of occupational exposure to lead and cadmium. *J. Occup. Environ Med.* 2004; 46 :1180-1186.
- 36.Gautier J-C, Riefke B, Walter J, Kurth P, Mylecraine L, Guipin V, et al.**Evaluation of Novel Biomarkers of Nephrotoxicity in Two Strains of Rat Treated with Cisplatin. *Toxicol.Pathol.* 2010 ; 38 : 943-956.
- 37.Gimié F.** Évaluation Des ARNm Circulant Sanguins Comme Nouveaux Biomarqueurs de Néphrotoxicité chez le rat. Thesemed. Vet. Toulouse. 2010 N° 75.
- 38.Grant Maxie M, and Newman S J.** Urinary system.in; Jubb, Kennedy, and Palmer. *Pathology of Domestic Animals.* 2007; 5:425-522.
- 39.Greaves P.** Histopathology of Preclinical Toxicity Studies. 2011; 4: 537-615.
- 40.Guffroy M.** Les nouveaux biomarqueurs d'atteinte rénale chez le rat et l'homme : Principes généraux de développement, caractéristiques et intérêt. Thèse Méd. Vét, Toulouse.2011, n°51.
- 41.Hébert F.**Guide Pratique d'Uro-Néphrologie vétérinaire. Med'Com, Paris. 2004, 252p.

- 42. Jaime L, Vergas-Chacoff T, Bertrán C, Peña-Cortés F, Hauenstein E, Chlatter R, Jiménez R, and Tapia T.** Heavy Metals in the Liver and Muscle of Micropogonias Manni Fish from Budi Lake, Araucania Region, Chile: Potential Risk for Humans. *Environ. Monit. and Ass.* 2012 ; 184 :3141-3151.
- 43. Jumarie C, Fortin C, Houde M, Campbell P G, and Denizeau F.** Cadmium uptake by Caco-2 Cells: effects of Cd complexation by chloride, glutathione, and phytochelatins. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2001; 170:29-38.
- 44. Karié S, Launay-Vacher V, Deray G. and Isnard-Bagnis C.** Drugs renal toxicity. *Nephrol. Ther.* 2010; 6: 59-75.
- 45. Kurata, Y, Katsuta O, Doi T, Kawasuso T, Hiratsuka H, Tsuchitani M, and Umemura T.** Chronic Cadmium Treatment Induces Tubular Nephropathy and Osteomalacic Osteopenia in Ovariectomized Cynomolgus Monkeys. *Veterinary Pathology Online*, 2013. *Vet .pathol.* <http://vet.sagepub.com/content/early>. Consulté le 03/10/2016.
- 46. Laperche M C, Dictor B, Clozel- Lepoup et Barranger P.** Guide méthodologique du plomb, appliqué à la gestion des sites et sols pollués. 2004 BRGM/RP-FR.
- 47. Lapostolle F, NGueye P, Bekka R, Bismuth C.** Toxicologie du monoxyde d'azote. *Rean Soins Intens Med Urg.* 1996 ; 12 :247-252.
- 48. Lee, JC, Son Y-O, Pratheeshkumar P, and Shi X.** Oxidative Stress and Metal Carcinogenesis. *Free Radical Biology and Medicine.* 2012;53:742-757.

- 49.Li Y, OoZy, Chang Sy, Huang P, Eng KG, Zeng JL et al.** An in vitro method for the prediction of renal proximal tubular toxicity in humans of renal proximal tubular toxicity in humans. *Toxicol. Res.*2013 ; 2 :348-352.
- 50.Metka F, Tanja F, and Vudrag M.** Molecular Mechanisms of Cadmium Induced Mutagenicity.*Human& Experimental Toxicology.* 2012; 25:67-77.
- 51.Michielsen P, and Schepper P.** Trends of Analgesic Nephropathy in Two High-Endemic Regions with Different Legislation.*Journal of the American Society of Nephrology.* 2001; 12: 550–256.
- 52.Monnet-Tschudi F, Zurich M G, Boschhat C, Corbaz A, and Honegger P.** Involvement of Environmental Mercury and Lead in the Etiology of Neurodegenerative Diseases. *Environmental Health.*2006; 2: 105-118.
- 53.Morrow C M K, Valli V E, Volmer P A, and Eubig P.** Canine Renal Pathology Associated with Grape or Raisin Ingestion.*Journal of Veterinary Diagnostic Investigation.* 2005; 17: 223–231.
- 54.Newman SJ.** The urinary system. *In: Zachary JF, Mc Gavin MD. Pathologic Basis of Veterinary Disease.* 2012; 5: 589-659.
- 55.Patrick L.** Lead Toxicity Part II: The Role of Free Radical Damage and the Use of Antioxidants in the Pathology and Treatment of Lead Toxicity. *Alternative Medicine Review.*2016; 11:114-127.
- 56.Roger J, Lemièrè L, Chiron S, Fortez F, and DermendrailD.**Guide Méthodologique pour L’analyse des sols pollués. BRGM. 2001.
- 57.Roupie E, Lejonc J.** Epuration digestive au cours des intoxications aiguës 6 ans après un consensus Médecine et Hygiène. 1998; 1: 54-57.
- 58.Saint-Ouen M, Camard JP, Host S et Gremy I.** Données épidémiologiques sur les effets sanitaires des intallations de traitement des déchets ménagers et assimilés. *Environnement Risques Santé.* 2008

- 59. Sigel A, Sigel H, and Sigel RKP.** Metallothioneins and Related Chelators. *Royal Society of Chemistry*. 2009, 514p.
- 60. Silva Fred G.** Chemical-Induced Nephropathy: A Review of the Renal Tubulointerstitial Lesions in Humans. *Toxicologic Pathology*. 2004 ; 32 :71-84.
- 61. Souria S, Marcusson-Stahl M, Cederbrant K.** Meso Scale Discovery and Luminex Comparative Analysis of Calbindin. *J. Biomed. Biotechnol.* 2009; 28:1-5.
- 62. Tryggvason K and Wartiovaara J.** How does the kidney filter plasma Physiology (Bethesda). 2005; 95, 143-152.
- 63. Urani CP Melchiorretto, C Canevali, and GF Crosta.** Cytotoxicity and Induction of Protective Mechanisms in HepG2 Cells Exposed to Cadmium. *Toxicology in Vitro*. 2005; 95: 887–92.
- 64. Viala A, Botta A.** Toxicologie. Ed Lavoisier, Paris. 2005; 1094p.
- 65. Wadey, RM, Pinches MG, Jones HB, Price S.** Tissue Expression and Correlation of a Panel of Urinary Biomarkers Following Cisplatin-Induced Kidney Injury. *ToxicolPathol.* 2013 ; 42 :591-602.
- 66. Wong SL, et Lye EJD.** Taux de plomb, de mercure et de cadmium chez Les canadiens. *Statistique Canada-Rapports Sur la Santé*. 2008; 19: 31-37.
- 67. Wu TS, Yang JJ, Yu FY, and Liu BH.** Evaluation of nephrotoxic effects of mycotoxins, citrinin and Patulin, on Embryos. *Food and Chemical Toxicology*. 2012 ; 12 : 4398–4404.
- 68. WHO.** Environnement et gestion. Les normes en matiere de pollution. *Environnement et gestion*. 1994 ; 4 :7-18
- 69. Xie HG, Wang SK, Cao CC, Harpure E.** Qualified kidney biomarkers and their potential significance in drug safety evaluation and prediction. *Pharmacol. Therapeut.* 2013; 137; 100-107.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes Condisciples.

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la Santé Publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

PERMIS D'IMPRIMER

Vu :

Le président du jury

Vu :

Le Doyen.....

Vu et Permis d'imprimer

Pour le recteur, le Président de l'assemblée d'Université Cheikh Anta Diop de Dakar et par
délégation

Le Doyen

TOXICITE RENALE DES METAUX LOURDS

Résumé

Cette thèse a eu pour objectif d'approfondir les connaissances portant sur les mécanismes de toxicité rénale des métaux lourds, un des problèmes majeurs de santé publique de ces dernières années. En effet, le rein est connu depuis plusieurs décennies comme étant la cible majeure des substances chimiques et en particulier les métaux lourds que sont le cadmium, le plomb, le mercure et l'arsenic et des zones d'ombre persistent quant à la survenue des événements conduisant à l'apparition de troubles rénaux lors d'une exposition chronique. Grâce à la synthèse des données bibliographiques nous avons montré que lors d'une exposition professionnelle ou non professionnelle, des métaux lourds peut entraîner des troubles rénaux avec atteinte des différentes portions du néphron. Ce travail a permis de confirmer la problématique de l'exposition aux métaux lourds dans nos pays à ressources limitées. Cependant, la collecte des données épidémiologiques dans les structures de santé reste encore faible et freinant ainsi la mise en place de procédures de gestion et de suivi de cas pouvant être sévères. Les recommandations sont donc axées surtout sur la sensibilisation et l'éducation des populations sur la toxicité de ces substances et l'intégration dans le système de collecte des données des structures de santé d'une rubrique « substances chimiques ».

Mots clés : Métaux lourds, toxicité, néphrotoxicité, accumulation