



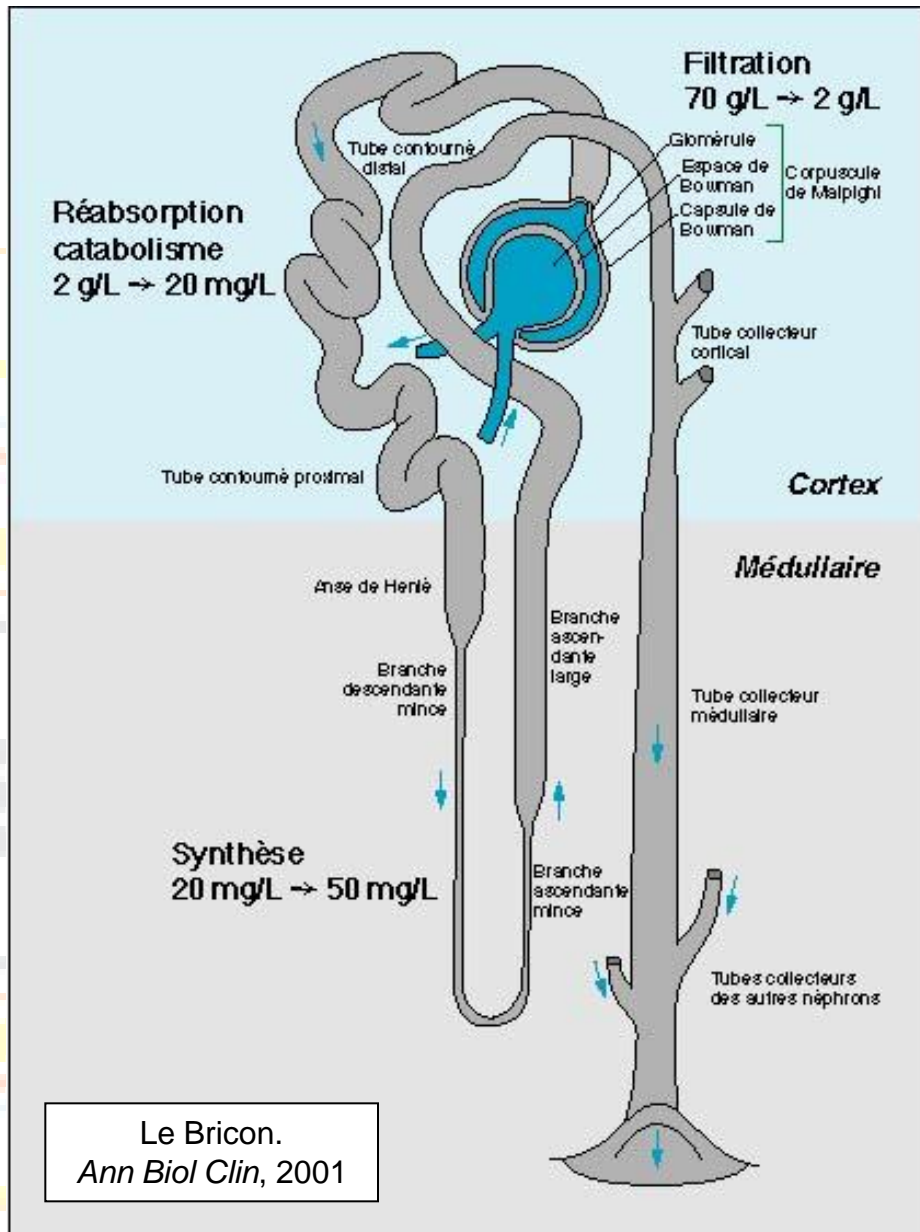
Néphropathies toxiques

Marqueurs précoces

Dr J.C. Normand

Le Rein

- Organe excrétion
 - filtration glomérulaire
 - réabsorption \pm sécrétion tubulaire
- Organe cible
 - toxiques / métabolites



• Pathologie toxique

– professionnelle

- toxicité aiguë = pathologie du passé
- toxicité chronique \Rightarrow rôle dans l'IRC / Kc ?
- effets faibles doses ?

– iatrogène / alimentation

- aminosides, AINS, chimiothérapie, produit de contraste iodés...
- amanite phalloïde (NTI + GN)

– environnementale

- eau de boisson (Cd, U...)

• SF = silencieux \Rightarrow intérêt dépistage précoce

Pathologies induites

- Mécanismes
 - direct / hypersensibilité
 - indirect : hémolyse, anoxie, choc, déshydratation... (aigus)
- Au niveau glomérulaire
 - immunologiques
 - GN par AC / GN extra-membraneuse / Sd néphrotique à lésions glomérulaires minimales / GN à dépôts d'IgA
 - toxicité directe : rare
- Au niveau tubulo-interstitiel
 - lésions tubulaires aiguës : nécrose proximale / distale
 - NTI chronique
 - immuno-allergiques
- Cancers ?

Les toxiques professionnels



Substances inorganiques

- Métaux / métalloïdes

- Cd

- tubulopathie proximale *irréversible (?)* précoce
 - seuil effet irréversible = 50 µg/g – 10 µg/gC (toxicité < 4 ?)
 - ↗ excrétion protéines faible PM
 - Sd de Fanconi (↗ excrétion AA, enzymes, glucose, phosphates, Ca)
 - lithiase rénale
 - tubulopathie distale, insuffisance rénale chronique tardive

- Pb

- historique = insuffisance rénale
 - aiguë = TP
 - chronique = TP précoce, GN tardive

- Hg
 - aiguë (composés inorganiques et organiques) / ingestion = IRA / NT
 - chronique
 - composés inorganiques et Hg métal = GEM (tardive)
 - composés organiques = atteinte rénale modérée
- autres
 - U (composés solubles) / U appauvri
 - animal : TP, ± glomérulaire
 - ♂ rare : aigu = IRA / chronique = ?
 - dérivés du Cr^{3+} (aigu), As (TP)...
- Si
 - GN évolutive ≠ types (rare), ↗ IR
- Agents hémolytiques
 - AsH_3 , chlorates, nitrites, nitrates... (NT)

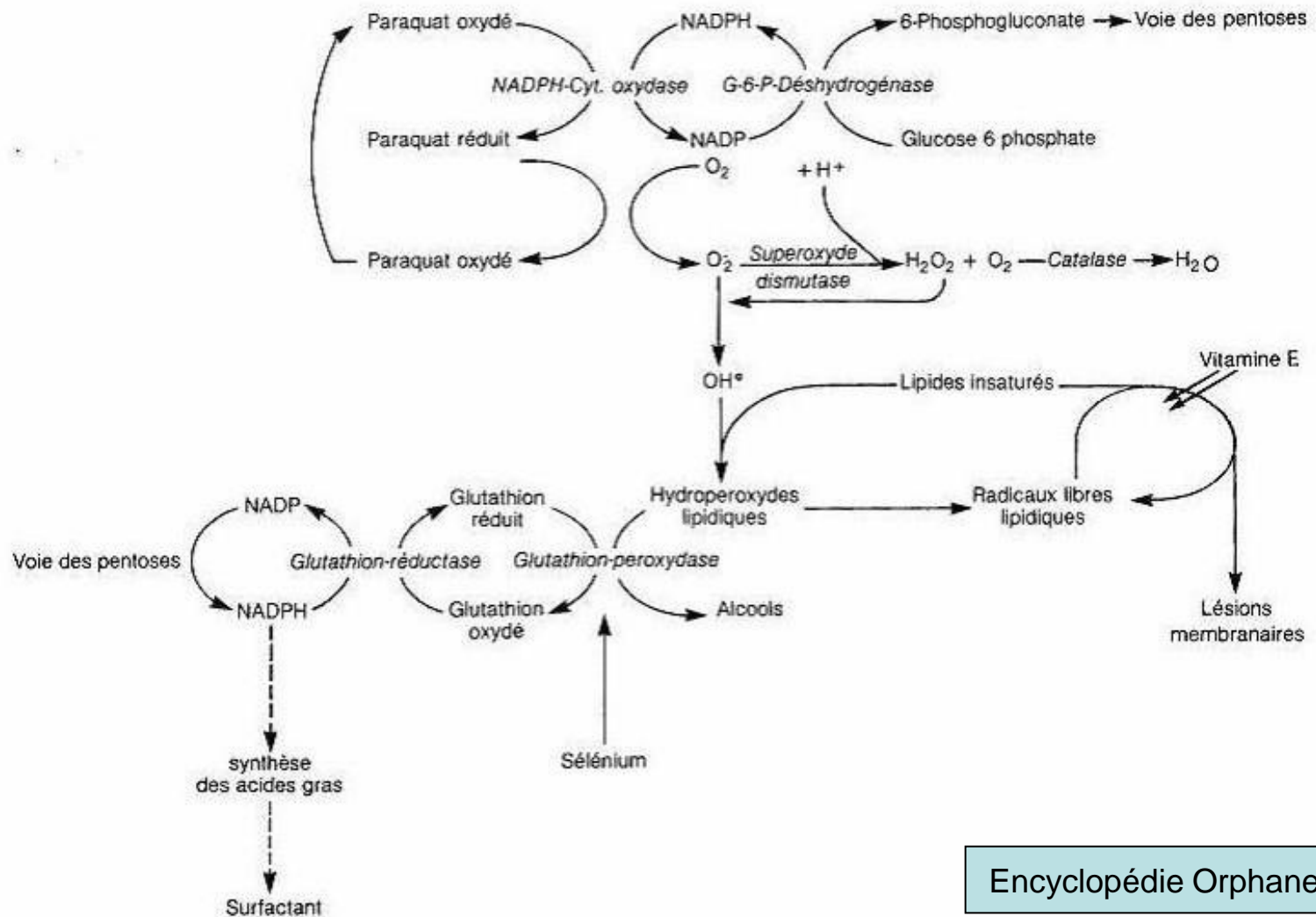
Solvants organiques

- Aiguë et subaiguë = connue
 - TP (jusqu'à IRA) : halogénés (CCl_4), distillats pétrole, éthylène glycol...
 - apparition / récupération rapide
 - GN (rare)
 - primitives (immunologiques + AC anti-GBM) \Rightarrow Sd de Goodpasture
 - secondaires à néphro-angiosclérose – tardif (CS_2)
- Chronique
 - pour expositions faibles ou modérées (\neq chez animal)
 - "suggérée" par études épidémio \Rightarrow GNC
- Rôle dans évolution vers IRT néphropathies glomérulaires
 - hypothèse récente
 - Jacob S *et al.* Exposition aux solvants organiques. Risque de progression des maladies rénales chroniques vers l'insuffisance rénale terminale. [DMT](#), 2008, 114, 233-41
 - 338 patients (maladie de Berger / GEM...) – expositions niveau élevé
 - risque IRT x 2 pour Ig A / x 4 pour GEM
 - encres imprimerie, carburants, toluène/xylènes, produits pétroliers, acétone...
 - ajusteurs monteurs, plombiers, soudeurs...

Autres substances organiques

- Pesticides : paraquat (IRA par TP)
 - radié 2007
 - toxicité = formation radicaux superoxydes
- Agents hémolytiques, MetHb
 - amines aromatiques, dérivés nitrés et chloronitrés HC aromatiques, phénylhydrazine...

Mécanisme de toxicité cellulaire



Encyclopédie Orphanet, 2003

Tableaux maladies professionnelles



	RG	RA
Plomb	1	18
Mercure	2	12
Tétrachloréthane	3	-
Tétrachlorure de carbone	11	9
Hydrocarbures aliphatiques halogénés	12	21
Dérivés nitrés du phénol	14	13
Amines aromatiques	15	-
Hydrogène arsénié	21	-
Cadmium	61	42
Arsenic	-	10 B

The background features a series of concentric, overlapping circles in various colors (yellow, orange, blue, pink) centered on the slide. In the center of these circles is a faint, stylized logo that appears to be the letters 'UM' or 'UML' in a bold, sans-serif font.

Les Marqueurs précoces

Dépistage précoce lésions
chroniques infraclinique
⇒ besoin tests sensibles

- Créatinine sérique

- + calcul clairance

- formule de Cockroft (sexe / poids / âge / créatinine)

- formule MDRD (modification of diet in renal disease)

- \Rightarrow N si FG $> \frac{2}{3}$

- FG = clairance inuline

- Dosage protéines

- bandelette

- spécifiques (RIA, ELISA...)

- protéines glomérulaires = HMW

- albumine, transferrine, IgG

- protéines tubulaires = LMW

- RBP, β 2-m, α 1-m

Microalbuminurie



- ↗ modérée excrétion urinaire albumine
 - > 30 mg / 24 h (à plusieurs reprises)
 - anomalie glomérulaire débutante
- Dosage
 - semi-quantitatif : bandelette spécifique
 - quantitatif : RIA, ELISA, néphélométrie...
 - variabilité individuelle (distribution non-normale)
 - variabilité intra-individuelle *significative* : effort, hydratation...
- Valeur pronostique
 - établie : chez diabétique, HTA, affections immunologiques, mortalité origine cardio-vasculaire...
 - *non* établie en milieu professionnel
 - individuel / collectif

Protéines tubulaires U

- β 2-m
 - dégradation rapide
 - ↗ si inflammation...
- RBP
 - hépatocytaire, transport vit. A
 - $\frac{1}{2}$ vie courte, stable
 - ↗ si stéatose...

- **Autres**
 - enzymes urinaires
 - N acétyl β glucosaminidase – NAG (TP) : stable
 - autres : AAP, γ GT, PAL / β -glucuronidase, P Acides / LDH, glutathion transférase...
 - modifications immunologiques Sg & U
 - AC anti-GBM sériques...
- **Signification**
 - niveau collectif
 - variabilité indiv. / non spécifique
 - niveau individuel ?

Conclusion

- Fréquence étiologies non professionnelles
 - iatrogènes / auto-immunes / métaboliques / infectieuses...
- Surveillance médicale
 - intérêt
 - valeur référence initiale + suivi longitudinal
 - toxique établi (Pb, Cd...)
 - bandelette / créatinine / marqueurs spécifiques
 - toxique suspecté (solvants...)
 - bandelette / créatinine

Pour en savoir plus...

- Lauwerys R. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. *Masson*, 5^{ème} éd., 2007
- Stengel B. Maladies rénales d'origine toxique professionnelle. *Encycl Méd Chir, Toxicologie*, 16-530-H-10 (1996)

