

Néphropathie et toxiques

11/03/18

Dr Matrat

Université Paris Est-Créteil

CPP, CHI Créteil

Néphrotoxicité

- Généralités
 - définitions
 - fréquence
 - anatomie et physiologie
 - mécanisme
 - différents type d'atteinte rénale
 - aiguë / chronique
 - selon la localisation de l'atteinte
- Etiologies
 - médicamenteuses
 - professionnelles
 - Métaux (Pb, Cd, Hg)
 - Solvants
 - Silice
 - Nanoparticules
 - Causes malignes
- Dépistage

Généralités

Atteintes rénales toxiques

Néphrotoxicité (OMS, 1991)

maladie rénale (= altération structurelle) ou dysfonctionnement résultant (in)directement de l'exposition à des médicaments/produits chimiques industriels / environnementaux ou à leurs métabolites, absorbés par l'organisme
quelque soit la voie de pénétration

Maladie rénale (HAS, 2003)

persistance au moins 3 mois d'une atteinte rénale ou d'une baisse du débit de filtration glomérulaire <60 ml/min/1,73 m² de surface corporelle,
associée ou non à des marqueurs d'atteinte rénale,
quelque soit le type de néphropathie sous-jacente

Fréquence ?

- En France,
 - Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie
 - Incidence et prévalence des traitements de suppléance de l'IRC (dialyse, greffe)
 - Pas d'interrogatoire professionnel ou environnemental
 - Mais histoire des traitements et des décès enregistrés
 - 2014: 22 régions de l'hexagone + 5 régions d'Outre-mer + 3 TOM participant
 - 10799 nouveaux cas d'IRC terminale (REIN, 2014): taux standardisé/région: 163/M d'hab (79355 cas prévalents soit 1,2‰)
 - Comorbidités: cardio-vasculaires et diabète
 - Autres: 2.3% de néphropathies toxiques

- Nombre d'IRT
 - Augmente avec l'âge jusqu'à 75 ans (diabète, maladies cardio-vasculaires)
 - Globalement stable au cours du temps
 - Prise en charge de l'HTA et du diabète
 - Arrêt du tabac
 - Prescription vigilante des médicaments néphrotoxiques

– Très difficile de déterminer la fraction attribuée aux causes toxiques

- Difficultés pour connaître la fréquence des effets rénaux d'origine toxique (maladie rare)
- Attention au choix d'études
- Difficulté pour connaître la fréquence des expositions toxiques dans la population
- Difficulté pour identifier de façon rétrospective l'agent causal du fait du temps de latence long

Rappel anatomique et fonctionnel

- Glomérules
 - Filtration glomérulaire
 - séparation du plasma en ultrafiltrat et protéines (circulation générale)
 - Présence de
 - petites molécules (PM<5kDa),
 - Très peu de grosses protéines (40 à 50 g) car pas de passage des grosses protéines chargées négativement (albumine) et sinon réabsorbées par le tubule
 - anions, cations
 - glucose
 - acides aminés (AA)
 - Métabolisme (enzymes, médiateurs, etc; en particulier régulation de la filtration glomérulaire)
- Tubule proximal
 - Réabsorption (eau, électrolytes, glucose, acide urique, AA neutres, acides et basiques)
- Anse de Henlé
 - Réabsorption du NaCl et d'autres électrolytes
 - Passage de l'urée
 - Réabsorption d'AA neutres
- Tube contourné distal
- Canal collecteur
 - Réabsorption éventuelle d'eau
- Synthèse protéique et catabolisme

Pathologie bénigne

Mécanisme de toxicité rénale

Mécanisme après atteinte aiguë

- ◆ **atteinte cellulaire (mort cellulaire ou réparation)**
- ◆ **altération de l'adhésion cellulaire**
- ◆ **épithélium cellulaire lacunaire**
- ◆ **fuite du filtrat et diminution de la filtration glomérulaire**
- ◆ **agrégat des cellules altérées dans la lumière tubulaire**
- ◆ **adaptation du rein laissant croire à une fonction normale aux tests standards:**
 - ◆ **réparation cellulaire (réépithélialisation),**
 - ◆ **hypertrophie compensatoire,**
 - ◆ **adaptation cellulaire,**
 - ◆ **prolifération cellulaire**
 - ◆ **ex: induction de la métallothionéine et des protéines de stress**

Néphropathies chroniques: hypothèses de mécanisme

- Détérioration progressive de la fonction rénale du fait de l'atteinte au long cours par le produit chimique
- Atteinte initiale délétère
- Processus physiopathologiques réactionnels tels que
 - perturbations hémodynamiques qui entretiennent le processus,
 - entretien de l'atteinte des capillaires glomérulaires
 - atteinte de leur perméabilité
 - libération facteurs de croissance, d'inhibiteurs, dépôt de matrice extra-cellulaire, substances dérivées de l'oxygène
 - glomérulosclérose focale,
 - atrophie tubulaire,
 - fibrose interstitielle

Atteintes rénales toxiques

- ◆ **aiguës / chroniques**
- ◆ **siège anatomique**
 - ✓ **atteinte glomérulaire**
 - ✓ **atteinte tubulaire / tubulo-interstitielle**
 - ✓ **atteinte vasculaire**

Insuffisance rénale aiguë

Néphropathies aiguës

18% des atteintes rénales aiguës sont considérées comme dues à des causes toxiques médicamenteuses (aminosides, AINS, produits de contraste, par ex)

Réversibilité potentielle

Mise en jeu du pronostic vital

12,7% sont décédés

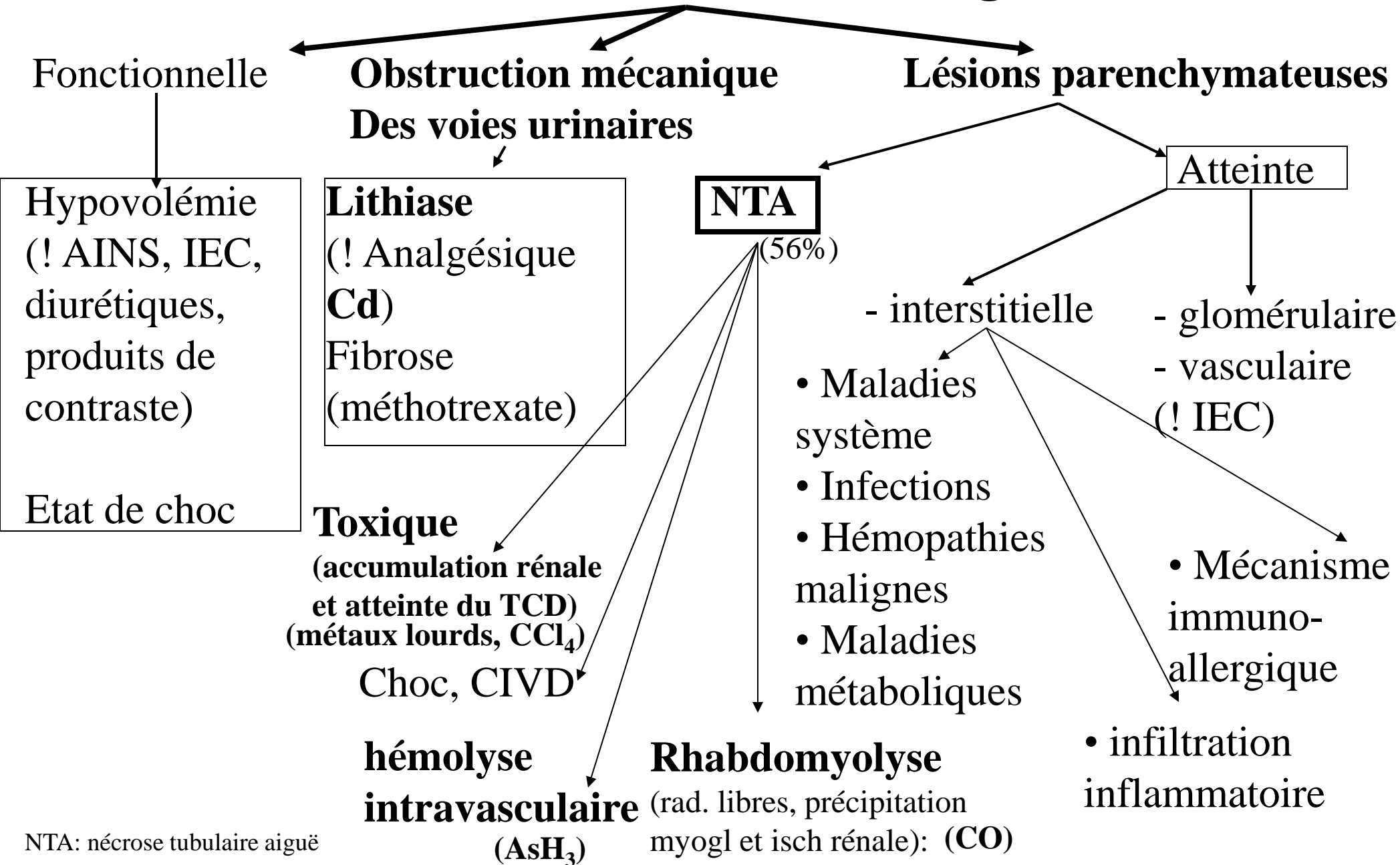
23% ont gardé des séquelles

15% ont fait une insuffisance rénale initiale et ont retrouvé leur fonction rénale antérieure

48% ont guéri sans séquelles

Causes, mécanismes et lésions rénales des IRA sont multiples

Insuffisance rénale aiguë



NTA: nécrose tubulaire aiguë

Insuffisance rénale chronique

Insuffisance rénale chronique

Glomérulaire

primitives

Prolifératives

Non prolifératives

secondaires

immunologiques

Complexes immuns

Auto-anticorps

non immunologiques

diabète par exemple, infections, cancer, maladies génétiques par ex par déficit enzymatique

Vasculaire

(Mitomycine C, Quinine, Cyclosporine, Cocaïne, Oestrogènes conjugués)

Tubulo-interstitielle

- **analgésiques** (phénacétine, AINS, aspirine)

-**toxiques**:

métaux lourds (Pb, Cd, As),

herbes chinoises amaigrissantes,

champignons, médicaments (Li, cisplatine)

- **PN chroniques** (reflux vésico-urétral, lithiase, infections, cancer)

- Immuno-hématologiques

- Post-radique

- Métabolique (hK, Huricémie, Hca)

- Héritaire (drépano, ...)

Exemples d'atteinte sélective initiale du rein

- Du tubule proximal
 - La plupart des antibiotiques
 - Produits anti-néoplasiques
 - Hydrocarbures halogénés
 - Mycotoxines
 - Métaux lourds
- De l'anse de Henlé et tube collecteur
 - Fluorures
- De la médullaire ou de la papille
 - Analgésiques

Médicaments les plus néphrotoxiques

Médicaments les plus néphrotoxiques

- Antibiotiques
 - Aminoglycosides (50% d'IR si Ttt>15 J dont 2.5% de dialyse)
- Antiviraux
- IEC / antagonistes de l'angiotensine 2
- (Glafénine) / acétaminophène / phénacétine
- AINS
- Ciclosporine
- Anticancéreux (cisplatine)
- Produits de contraste
 - 16% d'effets rénaux chez le diabétique en l'absence d'IRC et 38% en présence

- Facteurs de risque de néphrotoxicité
 - Liés au médicament
 - Toxicité intrinsèque du produit
 - Dose non adaptée
 - Durée prolongée
 - Voie et vitesse d'administration
 - Expositions répétées
 - Associations médicamenteuses
 - Interactions médicamenteuses
 - Lié à l'individu
 - Âge
 - Ethnie (origine africaine / progression)
 - Obésité
 - Tabagisme (FdR de progression)
 - Insuffisance rénale pré-existante
 - Comorbidité (diabète, insuffisance cardiaque, myélome multiple), état de déshydratation, cirrhose, insuffisance cardiaque, syndrome néphrotique, acidose, hyperuricémie, inflammation, choc septique, transplantation rénale
 - En particulier: HTA, diabète, syndrome dysmétabolique

Néphropathie d'origine professionnelle

Les étiologies professionnelles des néphropathies (1)

- ◆ **Plomb**

I

T

- ◆ **Cadmium**

toxicité dose-dépendante,

T +++,

G,

I

- ◆ **Mercure :**

- ✓ **surtout si Hg U > 50 µg/g de créatinine**

- ✓ **T++++,**

- ✓ **G+**

Les étiologies professionnelles des néphropathies (2)

Autres métaux

uranium (T),

chrome (T)

platine

Solvants

T,

G,

types de solvants: oxygénés; aliphatiques, aromatiques, alicycliques et mélanges; halogénés; autres

Relation exposition-insuffisance rénale par néphropathies glomérulaires ou tubulo-interstitielles

Silice

Plomb (1)

- 115 300 salariés exposés au plomb (Sumer, 2010)
- Dans les secteurs
 - Bâtiment
 - Intervention sur des peintures (céruse avant 1950), canalisations
 - Découpe ou sablage de structures métalliques recouvertes de peintures anti-corrosion
 - Travaux de couverture (découpe au chalumeau, joints de toits, soudure au Pb)
 - Industrie
 - Batteries, céramiques, alliages avec l'étain (soudures, gaines) (70%)
 - Fonderies, recyclage de produits électroniques,
 - Fabrication de peintures, verres spéciaux
 - Plasturgie
 - Artisanat
 - Réfection de vitraux
 - Poterie
 - Fonderie d'art
 - Joaillerie
 - Autres (stands de tir par ex)

Plomb (2)

- Exposition dans l'environnement général
 - Contamination de l'air et des sols par les rejets industriels, les vapeurs d'essence au plomb et de la dégradation des peintures au plomb
 - Contamination des eaux de boissons par les tuyauteries en plomb

Plomb (3)

- Absorption:
 - respiratoire (milieu professionnel)
 - vapeurs,
 - fumées (décapage thermique),
 - fines poussières (grattage, ponçage, démolition)
 - voie digestive selon conditions de travail (environnement)
- Interférence avec le Ca et le Fe
- Voie d'élimination: urinaire
- Accumulation du plomb dans l'organisme (tissus mous et squelette)
- Atteinte des tubes rénaux
 - mitochondries (aminoacidurie),
 - inclusions intranucléaires (= complexes Pb-protéines) transitoires
 - mécanisme: immunologique

Plomb (4)

- A forte dose, en exposition aiguë
 - nécrose tubulaire aiguë (tubule proximal)
 - Intoxication aiguë observée chez l'enfant (plombémie > 700 µg/l)

Plomb (5)

- En exposition chronique
 - atteinte insidieuse et progressive : excrétion de Pb
 - pas de perturbation de la fonction rénale en dehors de la clairance de la créatinine urinaire
 - chercher les signes extra-rénaux (HTA, signes neurologiques)
 - atteinte tubulaire ou tubulo-interstitielle
 - atteinte du tubule proximal
 - présence des inclusions (si durée d'expo <1 an) (= complexe Pb-protéines)
 - anomalies chez l'enfant (amino-acidurie, phosphaturie, glycosurie, etc)
 - excrétion de plomb
 - néphropathie interstitielle progressive
 - fibrose péritubulaire au début, atrophie tubulaire
 - diminution de l'excrétion du plomb
 - sclérose glomérulaire au stade terminal avec IR

Cadmium (1)

- 39 700 salariés concernés par cette exposition (Sumer, 2010)
- Utilisations (réglementées)
 - Revêtement anti-corrosion de métaux
 - Accumulateurs rechargeables (Ni-Cd, Ag-Cd)
 - Dans de nombreux alliages (fusibles, roulement à billes, extincteurs, câbles électriques, etc)
 - Cadmiage
 - Matière première (stabilisant des matières plastiques par ex)
 - Pigments pour peintures, plastiques, encres, émaux
 - Matériaux électriques (batteries, cellules photo-électriques, semi-conducteurs, etc)
 - Substances luminescentes pour télévision
 - Déchets

Cadmium (2)

- Principales sources d'exposition dans la population générale
 - Alimentation
 - Tabac

Cadmium (3)

- Absorption:
 - voie respiratoire (milieu professionnel)
 - voie digestive si non respect des mesures d'hygiène / environnement
- Dans le sang: fixé à l'hémoglobine et à la métallothionéine (groupements SH)
- Fixation tissulaire: sur la métallothionéine
 - synthèse stimulée par le Cd et d'autres métaux
 - liaison très affine avec d'autres métaux que Cd (Cu, Hg, Ag, Zn)

Cadmium (4)

- Transport du Cd du foie vers les autres tissus (reins par ex):
 - sous forme d'un complexe Cd-métallothionéine
 - passage du filtre glomérulaire (petit PM)
 - réabsorption à plus de 99% par les cellules tubulaires proximales
 - pénétration intracellulaire via les canaux calciques
 - dégradation du complexe dans les lysosomes
 - libération de Cd (rôle favorisant du NO)
 - synthèse locale de métallothionéine
 - si synthèse dépassée: lésions cellulaires tubulaires
 - mitochondries gonflées
 - lysosomes ↑
 - prolifération du REL
 - inclusions intranucléaires
 - Elimination en partie par la voie urinaire, fixé à la métallothionéine proportionnelle à la charge si absence de lésion. Sinon excrétion accrue

Cadmium (5)

- Accumulation rénale du cadmium dans les tubules proximaux (50% de la charge se trouve dans les reins)
 - lésions tubulaires proximales (protéinurie de faible PM)
 - RBP, β Gal, NAG, α_1 microglobulinurie
 - glucosurie, acidaminurie (thr, sér)
 - ↓ réabsorption de l'acide urique
 - calciurie, phosphaturie
 - ↓ pouvoir de concentration des urines
 - GN interstitielle chronique
 - rôle de la métallothionéine
 - insuffisance rénale
 - irréversible même si arrêt de l'exposition (cf taux de β_2 microglobuline dans les urines)
- Toxique cumulatif ($T_{50} > 15$ ans)

Cadmium (6)

- Atteinte glomérulaire
 - discrète, indépendamment de l'atteinte tubulaire
 - irréversible
 - même après arrêt de l'exposition
- *lithiase rénale*
- Corrélation insuffisance rénale / exposition cumulée au cadmium

Marqueurs d'atteinte rénale

Cadmium

(d'après Bernard, Int J Occup Environ Health. 1996, 2 : S33-S36, et Roels, Am J Ind Med. 1997, 31 : 645-652)

**B2M ou RBP urinaire
($\mu\text{g/g}$ créatinine)**

Signification

< 300

**Valeur normale - Risque de
néphropathie minime**

300-1500

**Tubulopathie a priori réversible
après arrêt de l'exposition,
fonction rénale normale**

1500-10000

**Protéinurie tubulaire irréversible
et déclin accéléré de la fonction
rénale (initialement normale ou
légèrement altérée)**

> 10 000

**Néphropathie avancée associée à
une insuffisance rénale**

Marqueurs d'atteinte rénale

Cadmium

Probabilité de l'atteinte rénale objectivée par protéine de faible PM,
en fonction de la concentration urinaire de cadmium

| CdU ($\mu\text{g/g}$ créatinine) | Risque de protéinurie tubulaire induite par le Cd | Prévalence des anomalies tubulaires (RR) |
|---|--|---|
| < 2 | Improbable | 0 |
| 2-10 | Chez individus susceptibles | 0-5 % (RR = 1 à 2) |
| > 10 | Dose-dépendant | > 5 % (RR > 2) |

Relation entre la concentration urinaire de Cd et les effets rénaux en population japonaise exposée environnementalement au Cd (région de la rivière Jinzu) (Nogawa et al, 1979)

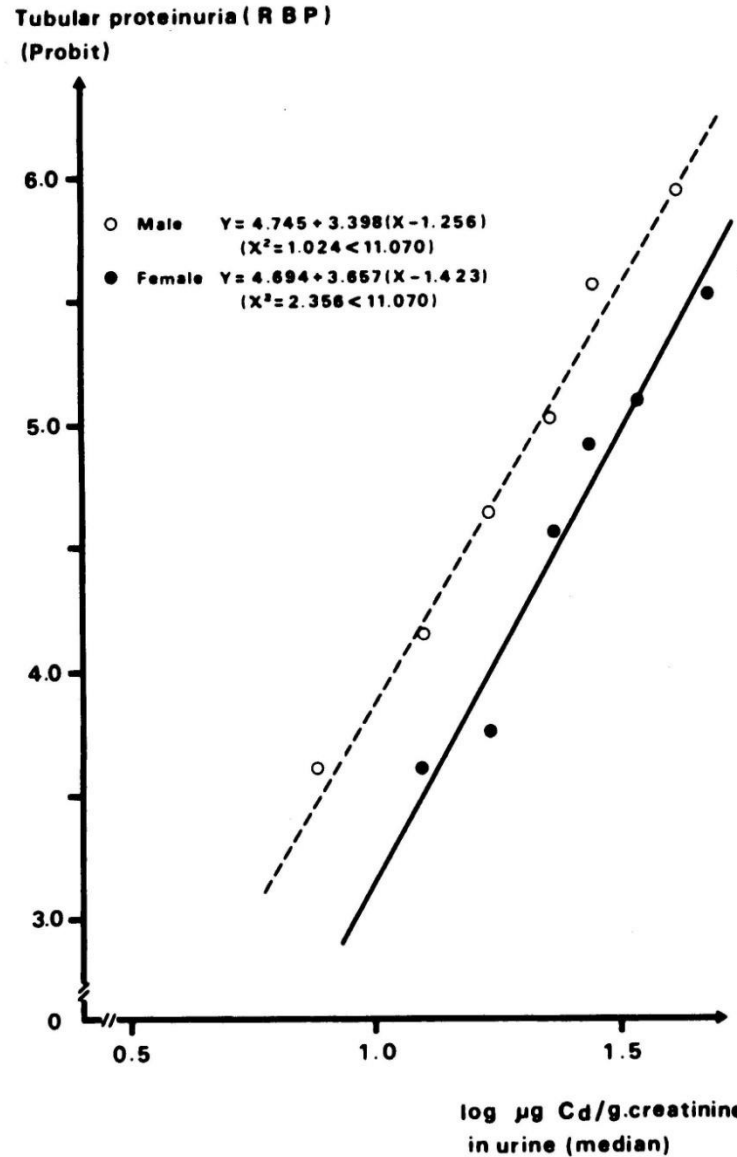
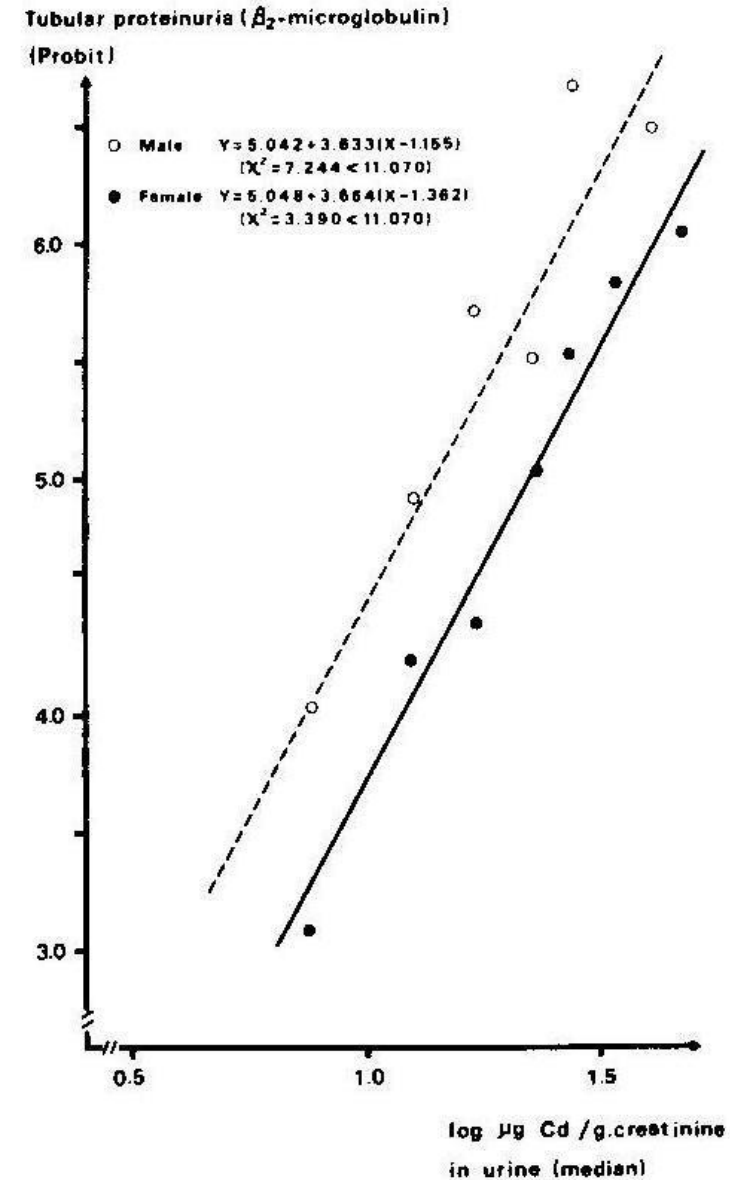


FIGURE 5. Probit linear regression line between urinary cadmium concentration and prevalence of tubular proteinuria (RBP).



and beta 2 microglobulin

Marqueurs d'atteinte rénale

Cadmium

- ◆ **Exemple de toxique professionnel démontrant l'intérêt du dépistage de l'atteinte rénale infraclinique: le taux de protéinurie de faible poids moléculaire (B2M ou RBP) est prédictif de l'évolution vers l'insuffisance rénale.**

Mercure (1)

- Quels secteurs industriels concernés
 - Par le Hg Métal
 - Industrie électrique (piles, lampes, etc)
 - Industrie chimique (cathodes, etc)
 - Instruments de mesure et de laboratoire (thermomètre, baromètres, etc)
 - Amalgames dentaires
 - Extraction des métaux précieux
 - Par le Hg minéral
 - Piles
 - Catalyseurs
 - Préparation de dérivés organomercuriels
 - Réactifs de laboratoire
 - Pigments

Mercure (2)

- Principale voie d'entrée en milieu professionnel de
 - mercure métallique: respiratoire
 - sels de mercure: respiratoire
 - dérivés organiques: respiratoire (milieu professionnel) et digestive (population générale)

Mercure (3)

- Accumulation du mercure inorganique au niveau du tube contourné proximal et de l'anse de Henlé, au niveau
 - des lysosomes, des mitochondries et des membranes épithéliales
 - d'une protéine métallothionéine like
 - rôle protecteur de cette protéine (synthèse induite)
 - 50% de Hg du rein associé à la métallothionéine
 - à haute dose, capacité de fixation saturée
 - signes d'atteinte rénale
- Mercure métal: fixation dans les reins où induction de la synthèse de la métallothionéine
 - Atteinte glomérulaire par processus immunologique probable
 - lésions tubulaires possibles
- Méthylmercure:
 - fixation dans les reins
 - libération progressive de mercure inorganique
 - altérations rénales (plutôt neurotoxique)

Mercure (4)

- Glomérulopathies
 - GEM
 - modèle expérimental: rat.
 - Maladie « biphasique » avec induction d 'Ac anti-MBG, puis dépôt de complexes immuns
 - LGM (lésions glomérulaires minimales)
 - processus immunologique (Ac anti MBG) possible
 - non dose-dépendante
 - $\geq 50 \mu\text{g/g}$ de créatinine
- Tubulopathies, dose-dépendantes
 - d'origine toxique

Solvants (1)

- Plus de 2 millions de salariés (13,5% des salariés) (Sumer, 2003)
- Différents types de solvants (% consommation globale)
 - Solvants halogénés (5%)
 - Dichlorométhane
 - Perchloréthylène
 - Trichloréthylène
 - Chlorobenzène
 - Solvants hydrocarbonés (41%)
 - Non aromatiques: white spirit (46%)
 - Aromatiques: xylène (40%)
 - Solvants oxygénés (52%)
 - Alcools (65%)
 - Alcool (50%)
 - Butanol (19%)
 - Esters
 - Acétate d'éthyle (62%)
 - Acétone (50%)
 - Éther de glycol (4%)
 - Autres (2%)

Solvants (2)

- Ce qui représente 548 000 tonnes
- Pour des secteurs en fabrication (= 224 000 tonnes)
 - Dégraissage/nettoyage/décapage
 - Extraction/séparation/purification
 - Application de produits sous forme liquide (encres, peintures,...)
 - Modification de texture d'un produit
- Et pour des utilisateurs (=324 000 tonnes)

Solvants et pathologies rénales (3)

◆ rôle causal ?

✓ En faveur: effet chez l'animal:

- Effets aigus bien souvent

- Chloroforme

- . Néphrotoxique dans plusieurs espèces (espèces plus sensibles que d'autres, sexe dépendant)
- . Atteinte du tubule proximal
- . Via le cytochrome P450 et formation d'espèces réactives

- Tétrafluoroéthylène

- . Nécrose tubulaire proximale
- . Et si exposition chronique

- Bromobenzène

- . Cyt P450

- Chronique avec les hydrocarbures halogénés

Solvants et pathologies rénales (4)

- Mais dans les études épidémiologiques, sujet discuté
 - Études de cohortes
 - IRT et exposition au trichloréthylène
2,1,1 trichloroéthane
 - Études cas-témoins
 - GN et solvants: effet sur la progression de l'IRC vers l'IRT
 - Études transversales
 - Résultats variables (significatifs / NS)

Solvants et pathologies rénales (5)

- ◆ **Association entre excès de glomérulopathie et exposition aux solvants dans plusieurs études épidémiologiques**
- ◆ **Intercomparaison difficile**
 - ✓ **définition des cas (PBR pas chez tous, IRT, type de pathologie)**
 - ✓ **choix des témoins**
 - ✓ **évaluation des expositions**
- ◆ **RR variable selon les études +++**
Rôle du type histologique ?
Susceptibilité génétique ?
(GST, NAT; Pai et al, QJMed 1997)

Glomérulopathie et exposition aux solvants

- Cependant sujet discuté
 - facteur génétique?
 - rôle de facteurs génétiques impliqués dans le métabolisme des hydrocarbures
 - manque d'association entre les effets rénaux et l'intensité ou la durée d'exposition dans différentes études
 - Gradden et al (2001) : absence de rôle démontré de NAT2 et GST μ par rapport au risque de GEM.
 - mais peut-être pour l'effet cancérogène
 - GSTT1 et trichloroéthylène, selon le nb d'allèle délété (Landi, 2000; Moore et al, 2011)
 - Mutation du gène VHL si exposition au trichloroéthylène et carcinome rénal (Brauch, 2004)
 - Autres gènes impliqués

Glomérulopathie et exposition aux solvants

Ravnkov (QJ Med 2000, 93 : 551-556) : critères de causalité de Hill

À partir de 14 études transversales, 18 études cas/témoins, 2 études de cohorte et 15 études animales

| Critères | Hypothèse I Rôle causal | Hypothèse II Rôle aggravant de la fonction rénale |
|---|--|--|
| Force de l'association | + | + |
| Expérimentation animale (++) | + | + |
| Reproductibilité | + | + |
| Spécificité | - | - |
| Séquence temporelle | + | + |
| Gradient biologique (relation dose-réponse) | + | + |
| Plausibilité biologique (mécanisme) | + | + |
| Cohérence | + | + |
| Analogie(/ autres relations causales, mécanisme) | + | + |

Solvants et pathologies rénales (6)

- rôle aggravant de l'exposition professionnelle dans l'évolution des néphropathies +++
 - Yaqoob et al. (Q J Med 1993, 86:661-667)
Relation exposition cumulée/progression de l'insuffisance rénale (rôle des lésions tubulaires associées)
 - Stengel et al. (Int J Epidemiol 1995, 24:427-434)
Relation durée d'exposition-effet chez les insuffisants rénaux
 - Nuyts et al. (Lancet 1995, 346:7-11)
Relation exposition solvants oxygénés-insuffisance rénale (OR = 5,45)

Glomérulopathie et exposition aux solvants

Etude cas-témoin : 298 GN primitives, 298 témoins

| | LGM/HSF | GN IgA |
|------------------------------------|---------|--------|
| <u>Sujets sans I Rénale</u> | | |
| NE | 1 | 1 |
| 1-9 ans | 1.1 | 0.4 |
| > 10 ans | 0.5 | 0.2 |
| test de tendance | ns | ns |
| NE | 1 | 1 |
| < 2 H/sem ou faible | 1 | 0.6 |
| >2 H/sem et fort | 0.3 | 0.7 |
| <u>Sujets avec I rénale</u> | | |
| NE | 1 | 1 |
| 1-9 ans | 1.5 | 1.8 |
| > 10 ans | 12.5 | 5.6 |
| test de tendance | 0.03 | 0.02 |

Stengel et al : Int J Epidemiol. 1995

LGM/HSF: lésions glomérulaires
minines/hyalinose segmentaire et focale

Glomérulopathie et exposition aux solvants

- Méta-analyse des études cas-témoins (n=14) (Ravnskov, AJIM 2000; 37: 599-606)
 - OR (GNA/solvants) = 0,95 [0.6-1.4]
 - OR (IRC/solvants) = 3,1 [1.5-6.2]
 - OR (IRTerminale/solvants) = 5,9 [3.8-9.3]
 - Etudes comportant un suivi des patients (Ravnskov 1978, 1986; Bell 1985 ; Yaqoob, 1993)
 - IRC = associée à une exposition prolongée et/ou élevée
 - Amélioration ou stabilisation = uniquement si interruption de l'exposition

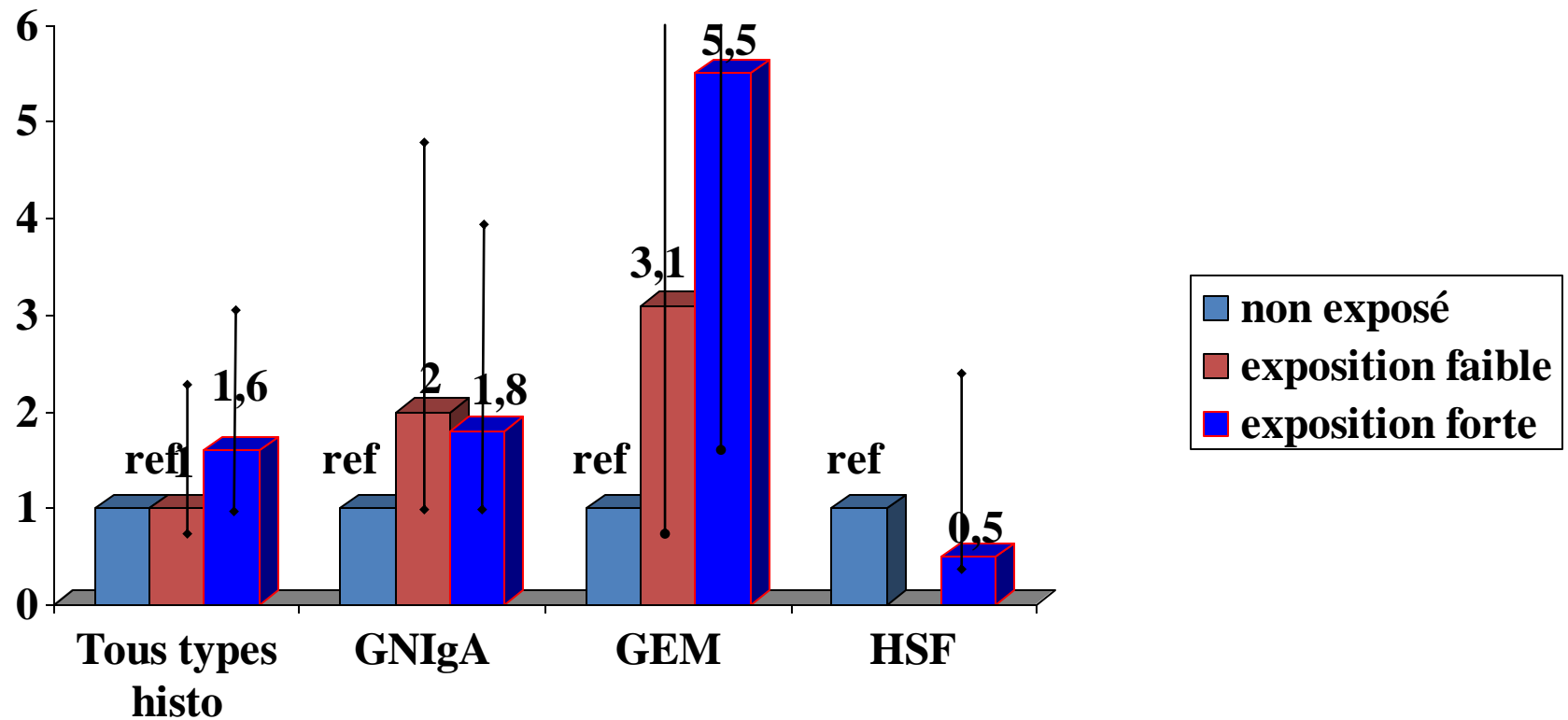
- Dernièrement étude de cohorte rétrospective mettant en évidence un rôle aggravant de l'exposition aux solvants en cas d'atteinte rénale préalable (Jacob et al, 2007)

Rôle des solvants dans l'aggravation des GN chroniques : Etude GN-PROGRESS

(Jacob et al, J Am Soc Nephrol 2007, 18 : 274-281)

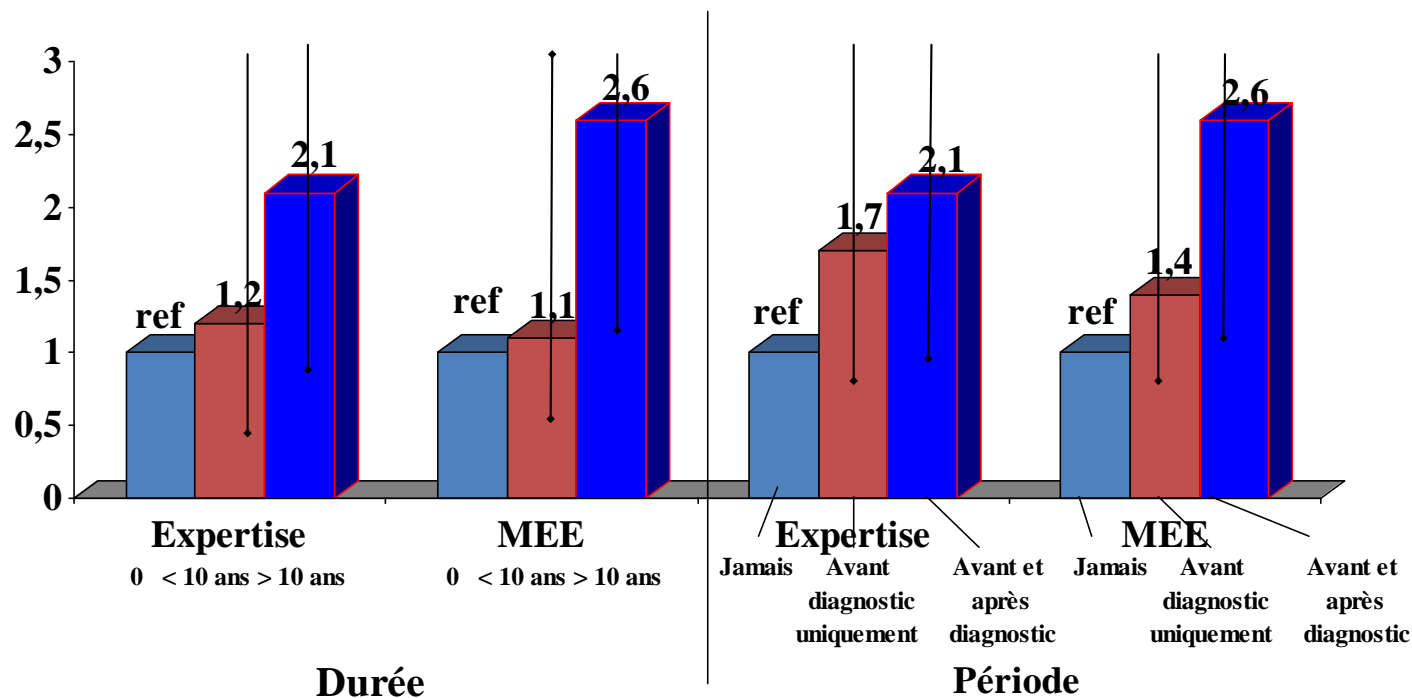
- 338 GN primitive confirmée par biopsie entre 1994 et 2001
 - 58 % GNIgA,
 - 20 % GEM,
 - 22 % HSF.
- Suivi moyen de 5 ans (suivi jusqu'en 2004)
- Evaluation des expositions aux solvants
 - forte/faible/NE
 - durée d'exposition
 - expertise, MEE
 - prise en compte des expositions avant/après diagnostic
- Evaluation de la progression de l'insuffisance rénale
 - IRT = DFG < 15 ml/mn/1,73 m² ou
 - dialyse

Risque d'IRT en fonction de l'exposition aux solvants avant le diagnostic (expertise)



Modèle ajusté sur âge, sexe, HTA, protéinurie.

Risque d'IRT en fonction de l'exposition aux solvants à niveau élevé dans les GNIgA (expertise, MEE)



(résultats ajustés sur âge, sexe, protéinurie, HTA)

Un type de solvant donné plus à risque?

(Jacob et al, 2007)

- Les solvants les plus souvent utilisés dans la cohorte
 - Solvants aliphatiques (cétone)
 - Solvants oxygénés
 - Solvants halogénés (dichlorométhane)
 - Les solvants associés à un risque de maladie rénale terminale
 - Toluène et xylène
 - Quelque soit le niveau: 4,1 [1,7-9,8]
 - Niveau élevé d'exposition: 5,1 [1,8-14,8]
 - Essence/fuel/gasoil
 - Quelque soit le niveau: 7,5 [2,9-19,4]
 - Niveau élevé d'exposition: 8,6 [2,7-27,4]
 - Chlorure de méthylène: 6,4 [1,7-24,8], quelque soit le niveau
 - Cétones à un niveau élevé: 13,3 [1,4-123,5]
- Retrouvés dans les encres, les agents nettoyants et dégraissants, les produits pétroliers

Silice cristalline et néphropathies (1)

- 294 900 salariés exposés (Sumer, 2010)
- Association épidémiologique entre
 - exposition à la silice et
 - glomérulopathie ou
 - excrétion de marqueurs précoces d'atteinte rénale
 - chez des sujets
 - atteints de silicose ou
 - exposés à la silice et indemnes de la maladie (Osorio, 1987)

Silice cristalline et néphropathies (2)

- Néphrotoxicité de la silice
 - mécanisme immunologique ?
 - interaction silice et système immunitaire
 - anticorps anti-nucléaires, ...
 - particules de silice capables de modifier les structures de protéines rénales et créer des antigènes
 - action toxique directe ?
 - taux accru de silicium/silice dans le rein
 - modifications de la structure rénale
 - toxicité dose-dépendante

Nanoparticules et rein

- Passage dans circulation G^{ale} de nanoparticules inhalées
- Cadmium
 - Utilisé pour améliorer l'imagerie et dans la thérapeutique
 - pour ses propriétés optiques et électroniques
 - Mis dans du polypropylène glycol pour le maintenir non agrégé
 - Pénétration percutanée possible et absorption cellulaire une fois dans la circulation
 - Accumulation dans les tissus cibles + foie, rate, système lymphatique (animal), pas excrété
 - Attention à la toxicité (cytotoxicité, apoptose, formation de radicaux libres) même si pas encore décrite in vivo
- Silice mésoporeuse (Chen et al, 2015)
 - Optimisation et délivrance de traitements
 - Marqueurs bio de fibrose rénale, cytotox rénale à forte dose (in vivo, souris)
- ZnO
 - Tests de cytotox + et atteinte de l'ADN (test des comètes) (Uzar et al, 2015)
- Pénétration de nanoparticules d'or
 - dans la cellule rénale, de façon taille dépendante (Choi, 2011)

Pathologie maligne

Cancer du rein

- Trichloroéthylène
 - Solvant chloré utilisé pour
 - le dégraissage et le nettoyage des métaux (jusque dans les années 90)
 - l'industrie du caoutchouc
 - des produits d'entretien, des peintures, des vernis
 - Cancérogène certain pour l'homme (CIRC groupe 1)
 - Mécanisme chez l'animal (génétoxicité des métabolites au niveau du rein)
 - Études cas-témoins et méta-analyse
 - OR autour de 2 pour les plus fortes expositions
 - Méta-analyse: 1.6 pour les plus fortes expositions
- Radiations ionisantes: rayons X ou γ chez les survivants de bombardements ou les malades

Atteinte de la fonction rénale selon l'individu

- Yaqoob et al, 1994: exposition aux solvants plus importante chez les diabétiques avec atteinte rénale
- Sensibilité accrue des diabétiques à l'effet néphrotoxique de nuisances professionnelles?
 - présenteraient plus d'albuminurie (Hoswell-Elkins et al, 2008)
 - et d'alpha1 microglobulinémie (Alkasson et al, 2005)

Marqueurs de toxicité rénale et dépistage

Marqueurs d'atteinte rénale:

- Évaluation globale de la fonction rénale
 - créatininémie
 - clairance de la créatinine (différentes formules selon l'âge et le sexe)
 - épreuves fonctionnelles rénales (clearance de l'inuline, ⁹⁹Tc DTPA...), en milieu hospitalier
- Atteinte interstitielle: pas en routine

Clairance de la créatinine (formule de Cockroft et Gault)
$$\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids} \times k}{\text{créatininémie } (\mu\text{mol/l})}$$
 k = 1,23 (H) ou 1,04 (F)

Résultat à rapporter à la surface corporelle (1,73 m²)
(normalisation du DFG) (ml/mn/1,73 m²)

Formule inadaptée si âge < 20 ans ou > 75 ans, si obésité, insuffisance cardiaque, cirrhose, grossesse): Formule MDRD (modification of diet in renal disease study) (en ml/mn/1,73 m²)
DFG = 186,3 x (créatininémie x 0,885)^{-1,154} x âge^{-0,203} (x 0,742 si femme)
Valeur normale : 90 à 120 ml/mn/1,73 m²
Insuffisance rénale si < 60 ml/mn/1,73 m²

+ précis: CKD-Epi mais ! si non caucasien, >75 ans, BMI extrêmes peu de protéines dans l'alimentation

Marqueurs d'atteinte rénale:

- Évaluation globale de la fonction rénale
 - créatininémie
 - clairance de la créatinine
 - épreuves fonctionnelles rénales (clearance de l'inuline, ^{99}Tc DTPA...), en milieu hospitalier
- Atteinte interstitielle: pas en routine
- Atteinte glomérulaire
 - protéinurie de haut PM: albuminurie (pathologique si $>50\text{mg}/24\text{H}$ ou $>25\text{mg}/\text{L}$)
 - hématurie ($> 10\ 000\ \text{H}/\text{mn}$)
 - autres (recherche)
- Atteinte tubulaire
 - protéines de faible PM (atteinte tubulaire proximale)
 - B2M (β_2 microglobuline) (PM 12800): instable en milieu acide
 - RBP (retinol binding protein) (PM 21400) : la plus stable
 - Alpha1 MG (PM 30000) (α_1 microglobuline)
 - protéines de haut PM (ex: THG (glycoprotéine de Tamm-Horsfall au niveau de l'anse de Henlé))
 - enzymurie : NAG (N acétyl glucosaminidase) (tubule proximal)
 - pouvoir de concentration des urines (restriction hydrique)

Valeur pronostique des marqueurs utilisés en dépistage de masse

(Iseki et al, *Kidney Int.* 1996, 49 : 800-805)

- ◆ 107192 sujets > 18 ans.
- ◆ Japon.
- ◆ Bandelette urinaire, TA,
- ◆ suivi de 10 ans

193 dialysés

OR (protéinurie) = 14,9 (IC 95%=10,9-20,2) ++

OR (hématurie) = 2,3 (1,62-3,28) +

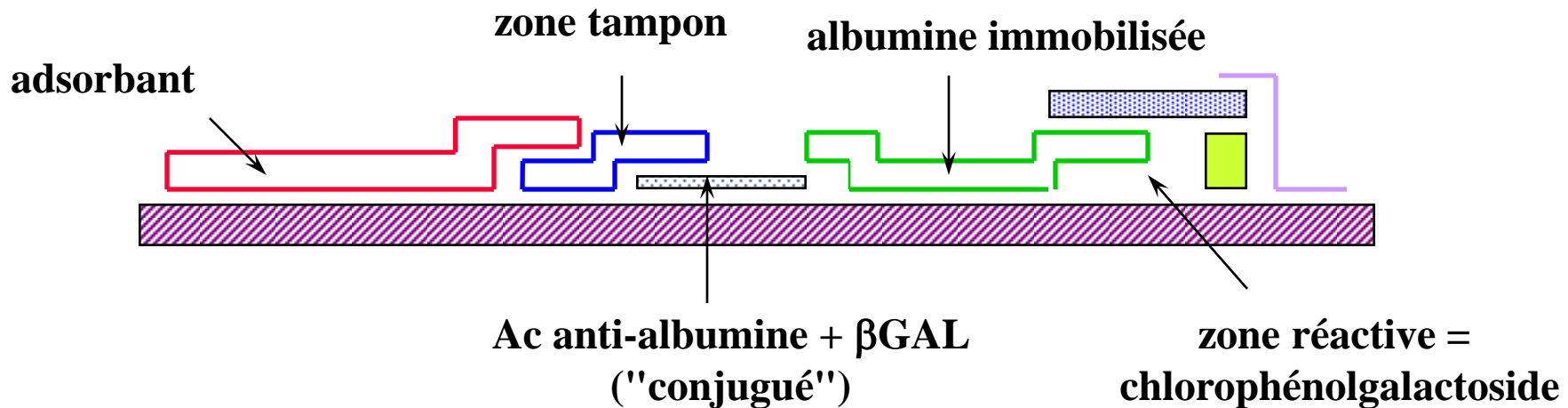
OR (sexe M) = 1,41 (1,04-1,92)

OR (HTA diastolique) = 1,39 (1,17-1,64)

OR (HTA systolique) = ns

Micral test[®]

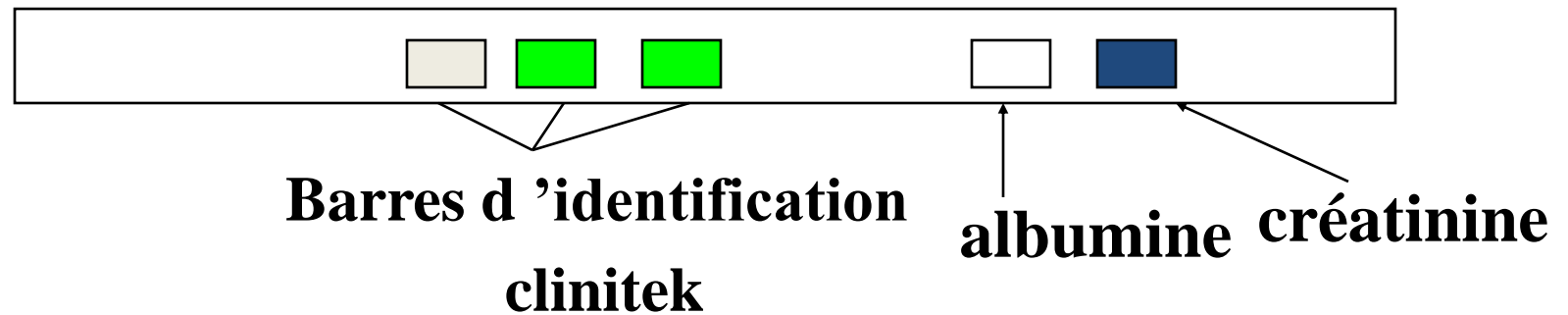
- ◆ Combine chromatographie et immunoenzymologie
- ◆ Sensibilité = 20 mg/l



- ◆ Les complexes albumine-conjugué migrent vers la zone réactive
⇒ réaction avec substrat chromogène (hydrolyse)
- ◆ Faux négatifs: Javel, savon

Clinitek[®]

Microalbumine



- Sensibilité : 10 mg/L
- Réaction chimique colorimétrique avec sulfonéphthaléine (couleur vert pâle → bleu vert = albumine)

Protéinurie (bandelette urinaire)

- FN
 - Si présence de chaînes légères d'Ig
 - Urines diluées ou acides
- FP
 - Si pH > 7
 - Urines trop concentrées
 - Si infection urinaire
 - Si menstruations
 - Traces d'antiseptiques
 - Signification
 - Négatif: <0,1 g/L
 - Traces: 0,15 g/L
 - +: 0,3 g/L
 - ++: 1 g/L
 - +++: 3 g/L
 - ++++: 4 g/L

→ Recueil des urines des 24H si protéinurie persistante

- Il y a souffrance rénale
 - microalbuminurie ≥ 3 mg/mmol (si diabète) sinon 30 mg/mmol (entre 30 et 300 mg/J)
 - et/ou hématurie >10000 /mL (éliminer une cause urologique)
 - et/ou leucocyturie >10000 /mL (éliminer infection urinaire)
 - et/ou anomalie rénale histologique ou échographique
 - et/ou dysfonction membranaire

Prévention

- Primaire

- Réduire le risque de rencontre avec la substance dangereuse pour réduire l'incidence des pathologies

 - Substitution

 - Contrôle de l'exposition (quantité, forme,...)

 - Prévention collective et individuelle

 - Et vérifier

-Secondaire

- Dépister la pathologie le plus précocement possible

-Tertiaire

- Limiter les conséquences de la maladie en réduisant le risque (qu'il n'y ait pas aggravation vers l'IRT)

Surveillance médicale en milieu de travail (risque néphrotoxique)

Aptitude ?

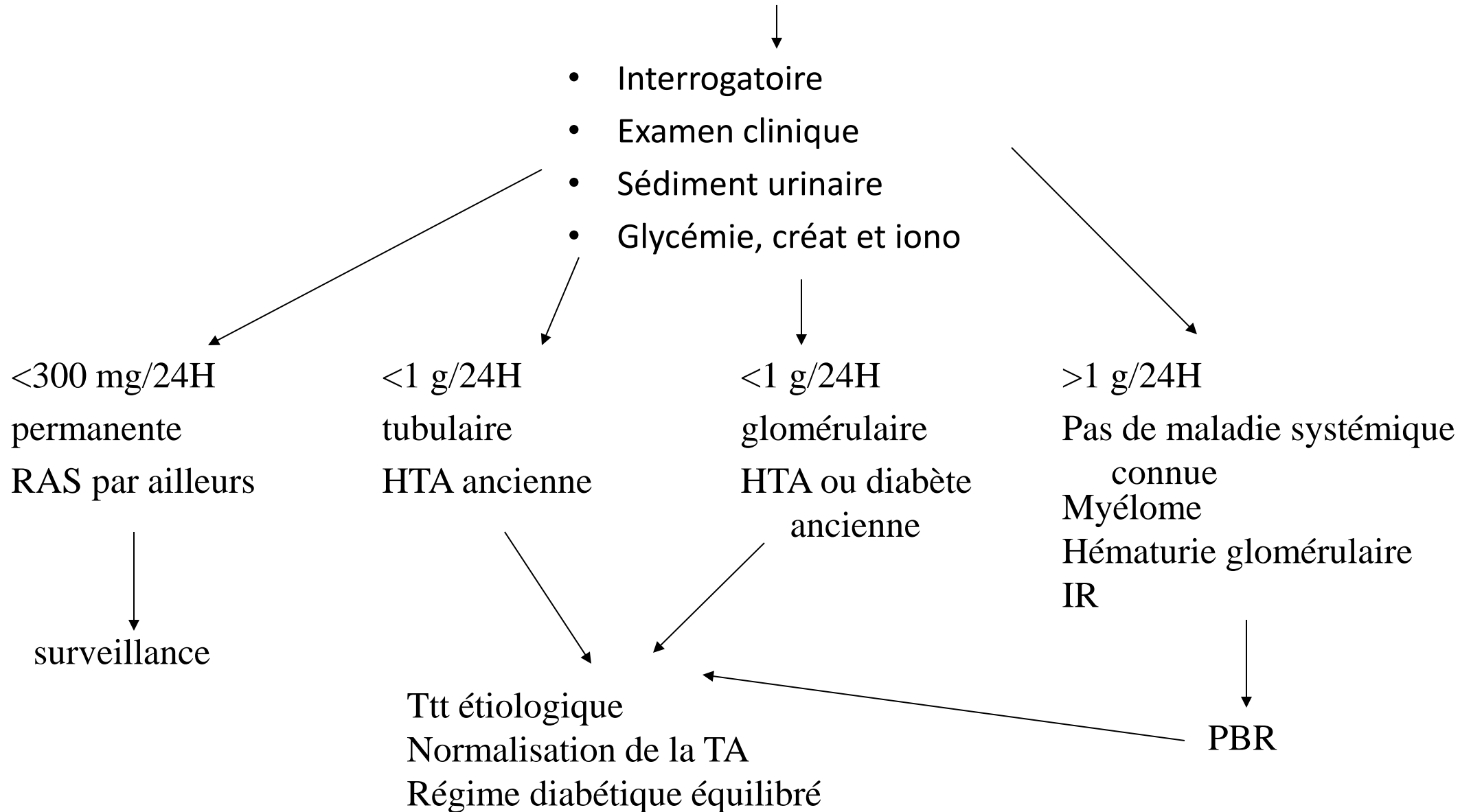
2 paramètres essentiels

- diagnostic (confirmer anomalie + bilan étiologique)
- conditions de travail (exposition contrôlée ?)

Prévention secondaire

- Interrogatoire, examen clinique :
 - ATCD?
 - Médicaments?
 - hématurie,
 - OMI,
 - prise de poids,
 - HTA,
 - signes extra-rénaux (maladie générale)
- Surveillance biologique :
 - systématique :
 - microalbuminurie à la bandelette (urines de la nuit),
 - hématurie microscopique-leucocyturie
 - si +: HLM, ECBU, microalbuminurie 24 h, protéinurie 24 h, créatininémie.
 - Salarié exposé à un néphrotoxique :
 - créatininémie à l'embauche,
 - selon le toxique :
 - microalbuminurie,
 - hématurie,
 - Leucocyturie
 - RBP et/ou NAG.
 - Biométrie si possible.

Bandelette urinaire positive à 2 reprises



Dépistage des affections rénales en milieu professionnel

- Sensibilité du test de dépistage vis à vis de maladie rénale clinique (= probabilité d'avoir le symptôme quand on est malade)
 - NAG (N acétylglucosaminidase) : 67 à 88 %
 - B2M : 44 à 72 %
 - RBP : 65 à 71 %
- Variabilité des marqueurs utilisés de l'ordre de 10 à 20% (Stenger et al, 1995)
 - selon l'âge (β_2 microglobulinurie, NAG)
 - selon la consommation de tabac, d'alcool ou la TA pour la microalbuminurie et la NAG
 - selon le pH urinaire pour la β_2 microglobulinurie

Marqueurs d'atteinte rénale

- ◆ **Dépistage biologique +++ pour dépister avant les manifestations cliniques (en général tardives)**
- ◆ **Pour qu'il y ait dépistage, il faut à notre disposition des marqueurs**
 - ✓ **spécifique du site anatomique : +++**
 - **glomérule**
 - **tubule**
 - **interstitium**
 - ✓ **mécanisme toxique : +/-**
 - ✓ **agent étiologique : NON**
 - ✓ **réversibilité : NON**
 - ✓ **stabilité dans les urines**
 - ✓ **qualité analytique du dosage (Se, Sp, valeurs prédictives des modifications)**
 - ✓ **valeur pronostic à long terme: Cd essentiellement**

Néphrotoxiques et maladies professionnelles

Néphropathies toxiques réparées en maladie professionnelle

TRG

- 1 Plomb
- 2 Mercure
- 3 Tétrachloroéthane
- 11 Tétrachlorure de carbone
- 12 Dérivés halogénés des
des hydrocarbures aliphatiques
- 14 Pesticides (dérivés nitrés du
phénol, pentachlorophénol,
bromoxymil, ioxymil)
- 21 Hydrogène arsénié
- 61 Cadmium

IRC

- Néphrite azotémique
- Hépatonéphrite
- Néphrite aiguë ou subaiguë, hépatonéphrite
- IRA
- IRA (au cours d'une
intoxication aiguë)
- Néphrite azotémique
- Néphropathie avec protéinurie

→ 2014: 1 cas reconnu TRG61 et 1 TRG1

2015: 0

Conclusion

- Effet connu de la toxicité rénale pour certains produits chez l'animal
- Etudes épidémiologiques ayant des difficultés pour mettre en évidence parfois cette toxicité (ex: solvants / études de cohorte peu nombreuses; difficultés pour évaluer les expositions)
- Vigilance lors de l'utilisation des produits chimiques
 - Rôle déclenchant ou aggravant de néphropathies de certains toxiques industriels
 - Vigilance / sujets à risque et produits nouveaux
 - Connaissance des expositions
- Intérêt du dépistage en milieu de travail