

Néphrotoxicité

- ◆ **Atteintes rénales toxiques : fréquence - classification**
- ◆ **Etiologies médicamenteuses**
- ◆ **Etiologies professionnelles**
- ◆ **Marqueurs d'atteinte rénale**
- ◆ **Dépistage d'une atteinte rénale en milieu de travail**
 - ✓ **Indications**
 - ✓ **Modalités (propositions)**

Atteintes rénales toxiques

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

Néphropathies aiguës

→ insuffisance rénale aiguë (IRA)

Réversibilité potentielle. Mise en jeu du pronostic vital

→ hospitalisation

Causes, mécanismes et lésions rénales des IRA sont multiples

Syndrome commun :

- ◆ ↑ urée plasmatique, ↑ créatininémie, ↑ uricémie
- ◆ ↑ kaliémie, ↓ natrémie, acidose métabolique, ↓ calcémie

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

≈ 50 % guérison sans séquelles

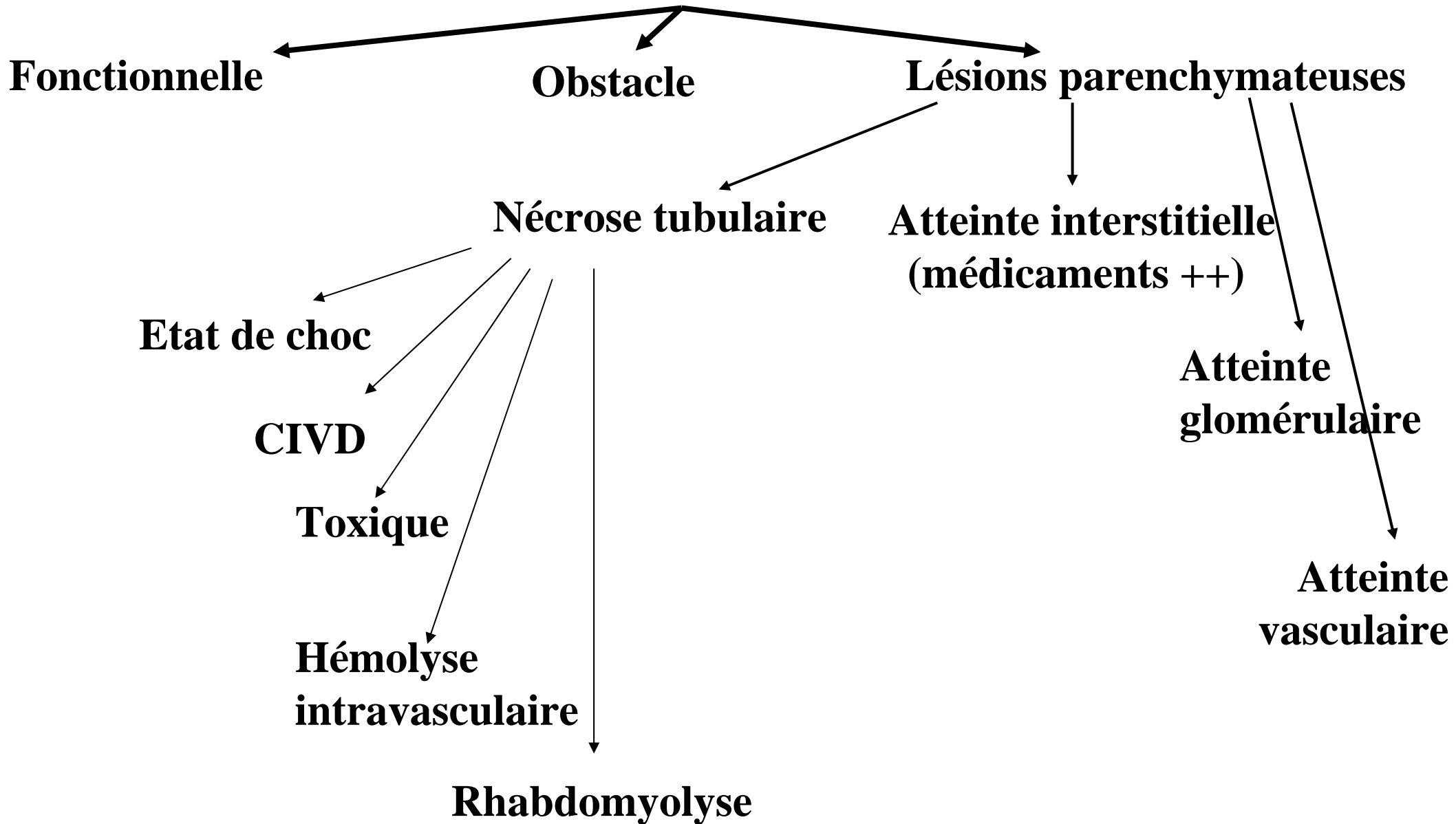
20-25% séquelles

15% insuffisance rénale initiale avec retour à la fonction rénale antérieure

10-15% décès

Causes, mécanismes et lésions rénales des IRA sont multiples

Insuffisance rénale aiguë



Insuffisance rénale aiguë

- ◆ **IRA fonctionnelle, par hypoperfusion rénale**
(urée U/P > 10, Na/K_U < 1)
- ◆ **IRA par obstacle**
- ◆ **IRA parenchymateuse**
 - ✓ **nécrose tubulaire aiguë**
 - ✓ **néphropathie interstitielle aiguë**
 - ✓ **néphropathie glomérulaire (GNA post infectieuse, GNRP, lupus)**
 - ✓ **néphropathie vasculaire (néphroangiosclérose maligne, microangiopathie thrombotique, PAN, sclérodermie)**

Insuffisance rénale aiguë

Causes médicamenteuses impliquées

- ◆ **IRA fonctionnelle, par hypoperfusion rénale (potentiellement réversible sans séquelles rénales)**
 - ✓ AINS, IEC, ARA2, anticalcineurines (ciclosporine, tacrolimus)
 - ✓ Traitement diurétique excessif ++
 - ✓ Produits de contraste radiologique

- ◆ **IRA par obstacle (obstacle mécanique à l'écoulement du flux)**
 - ✓ Certains analgésiques favorisent la survenue de lithiase
 - ✓ Médicaments (aciclovir, méthotrexate, ...) à l'origine d'un obstacle intratubulaire , ou à l'origine d'une fibrose rétro-péritonéale

Insuffisance rénale aiguë

Causes médicamenteuses impliquées

- ◆ **IRA parenchymateuse (organique)**
 - ✓ **nécrose tubulaire aiguë (atteinte toxique ou ischémique des cellules tubulaires)**
 - ✓ **néphropathie interstitielle aiguë (par processus inflammatoire tubulo-interstitiel)**
 - ✓ **néphropathie glomérulaire (par réduction de la filtration glomérulaire)**
 - ✓ **néphropathie vasculaire**
 - **au sein du rein ou par atteinte des gros troncs artériels ou veineux**
 - **par occlusion des artères rénales (favorisée par les IEC par ex)**
 - **par thrombose des veines rénales**
 - **par microangiopathie thrombotique du fait d'une lésion de l'endothélium vasculaire**
 - **libération de facteurs prothrombogènes ou procoagulants, diminution de facteurs protecteurs**
 - **Ciclosporine, oestroprogestatifs, 5FU**

Insuffisance rénale aiguë parenchymateuse

- ◆ **nécrose tubulaire aiguë +++ (plus de 50% des cas d'atteintes aiguës)**
 - **état de choc (hémorragique, infectieux, cardiogénique, traumatique, toxique)**
 - **CIVD**
 - **hémolyse intravasculaire (immunologique, infection/parasite, toxique : AsH₃, chlorates, déficit G6PD)**
 - **toxiques (accumulation rénale >> concentration sanguine; lésion du TCP)**

Insuffisance rénale aiguë parenchymateuse (nécrose tubulaire aiguë)

✓ **Toxiques impliqués (1):**

• **Par effet toxique « direct »**

- **métaux lourds (plomb, mercure),**
- **solvants : CCl₄,**
- **Éthylène glycol (antigel)**
- **antibiotiques : aminosides, céphalosporine 1ere génération, vancomycine**
- **Cisplatine ++**
- **Amphotéricine B, pentamidine,**
- **Ciclosporine et tacrolimus**
- **AINS,**
- **produits de contraste iodés +++**

Insuffisance rénale aiguë parenchymateuse (nécrose tubulaire aiguë)

✓ **Toxiques impliqués (2):**

- **par hémolyse intravasculaire (à l'origine d'un état de choc)**
 - . **Quinine**
 - . **AINS, analgésiques**
 - . **Rifampicine**
 - . **AsH₃**
- **par rhabdomyolyse**
 - . **Héroïne, cocaïne, amphétamines**
 - . **Neuroleptiques**
 - . **Salicylés à forte dose**
 - . **Monoxyde de carbone**

Insuffisance rénale aiguë: Néphropathie interstitielle aiguë

- ◆ **Médicaments +++ (mécanisme immuno-allergique)**
- ◆ **Maladie systémique**
- ◆ **Infection**
- ◆ **Hémopathie maligne**

Néphropathies interstitielles aiguë

- ◆ **Médicaments +++ (mécanisme immunoallergique)**
 - ✓ antibiotiques +++ (β lactamines +++, rifampicine +++, sulfamides: Bactrim®, fluoroquinolones)
 - ✓ AINS
 - ✓ glafénine (historique)
 - ✓ Diurétiques (thiazidiques)
 - ✓ antiépileptiques
 - ✓ AVK
 - ✓ autres (allopurinol, cimétidine, IFN, IL...)
- ◆ **Maladies systémiques : sarcoïdose et apparentés (TINU syndrome)**
- ◆ **Infections : leptospirose, hantavirus, pyélonéphrites bactériennes**
- ◆ **Hémopathies malignes (leucémie, lymphome)**

Insuffisance rénale chronique

Glomérulaire

Vasculaire

Tubulo-interstitielle

primitive

secondaire

immunologique

non immunologique

- **analgésiques**
- **toxiques**
- **pyélonéphrites chroniques**
- **immuno-hématologique**
- **post-radique**
- **métabolique**
- **héréditaire**

Néphropathies chroniques

- ◆ **Néphropathies glomérulaires chroniques**
 - ✓ **Secondaires**
 - ✓ **Primitives**
- ◆ **Néphropathies tubulo-interstitielles chroniques (NTIC)**
- ◆ **Néphropathies vasculaires**
 - ✓ **mitomycine C, quinine, ciclosporine, cocaïne**

Néphropathies chroniques : néphropathies glomérulaires chroniques

◆ Secondaires

✓ Immunologiques :

- **lupus érythémateux disséminé +++**,
- **vascularite (angéite nécrosante - Wegener)**,
- **purpura rhumatoïde**,
- **maladies infectieuses (bactéries : endocardite, suppuration.. ; virus: hépatites, VIH, CMV...) ou parasitaires**,
- **cancers (myélome, Waldenström, LLC, lymphome)**,
- **médicaments**,
- **syndrome de Goodpasture.**

✓ Non immunologiques :

- **diabète +++ (> 25 % des IRC terminales, 50 % aux USA)**,
- **amylose.**

Néphropathies chroniques : néphropathies glomérulaires chroniques

◆ Primitives

✓ Non prolifératives :

- néphrose lipoprotéique (= LGM, GON),
- hyalinose segmentaire et focale,
- GEM

✓ Prolifératives :

- GNA post infectieuse,
- GN membrano-proliférative,
- GN extracapillaire (« GN maligne », sévère +++),
- maladie de Berger (GN à dépôts mésangiaux d'IgA +++)

Néphropathies chroniques : néphropathies tubulo-interstitielles chroniques (NTIC) (1)

- ✓ **Néphropathies des analgésiques +++**
 - **absorption cumulative élevée de phénacétine,**
 - **aspirine,**
 - **AINS**

- ✓ **Pyélonéphrite chronique +++**
 - **sur reflux vésico-urétéral +++,**
 - **lithiase +++,**
 - **autre uropathie : infection, cancer...**

Néphropathies chroniques : néphropathies tubulo-interstitielles chroniques (NTIC) (2)

✓ NTIC toxiques +++ :

- métaux lourds (Pb⁺⁺, Cd⁺⁺, As),
- herbes chinoises amaigrissantes (acide aristocholique),
- champignons,
- mycotoxines (Balkans),
- médicaments (lithium +++, antinéoplasiques : cisplatine +++ et autres, tacrolimus, ciclosporine)

✓ NTIC immunohématologiques

- sarcoïdose,
- Sjögren,
- hémopathies

Néphropathies chroniques : néphropathies tubulo-interstitielles chroniques (NTIC) (3)

- ✓ **NTIC post radique,**

- ✓ **NTIC métabolique**
 - **hypokaliémie,**
 - **hyperuricémie,**
 - **hypercalcémie,**

- ✓ **NTIC héréditaire (cystinose, drépanocytose...)**

Médicaments néphrotoxiques les plus connus

- ◆ **Certains antibiotiques (aminosides, autres)**
- ◆ **Chimiothérapies (cisplatine)**
- ◆ **IEC**
- ◆ **Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II**
- ◆ **Diurétiques**
- ◆ **Antalgiques (Glafénine)**
- ◆ **AINS**
- ◆ **Lithium**
- ◆ **Antiviraux**
- ◆ **Ciclosporine**
- ◆ **Produits de contraste radiologique**

Etiologies médicamenteuses des néphropathies

◆ Atteinte organique

✓ glomérulopathie

- **GEM :**
 - **D Pénicillamine,**
 - **sels d 'or,**
 - **captopril**
- **LGM : AINS**
- **Angéite :**
 - **sulfamides,**
 - **pénicilline,**
 - **amphothericine B**
- **Implication des interférons (α , β , γ)**

Diagnostic d'une néphropathie toxique médicamenteuse

◆ Atteinte aiguë

✓ Manifestations cliniques variables :

IRA anurique ou protéinurie isolée ou élévation de la créatininémie au cours du traitement

✓ Mécanisme lésionnel : rechercher éléments d'orientation

- schéma d'administration/délai entre traitement et IRA ?
- Signes généraux associés ? (fièvre, arthralgies, érythème)
→ mécanisme allergique
- anomalies biologiques :
 - sédiment urinaire (débris tubulaires ?)
 - NFS (éosinophilie ?),
 - BHC,
 - IgE

Diagnostic d'une néphropathie toxique médicamenteuse

◆ **Atteinte aiguë**

✓ **Pronostic:**

- voir évolution de la créatininémie à 6 mois.

✓ **Traitement:**

- Si cause immunoallergique : corticothérapie

Diagnostic d'une néphropathie toxique médicamenteuse

- ◆ **Atteinte chronique :**
 - ✓ **surveillance biologique +++ en cas de traitement par médicament néphrotoxique**

Les étiologies professionnelles des néphropathies (1)

◆ Mercure :

- ✓ surtout si Hg U > 50 µg/g de créatinine
- ✓ Tubulopathies +++
- ✓ Glomérulopathies +

◆ Cadmium

toxicité dose-dépendante

Tubulopathies +++

Glomérulopathies

Atteintes interstitielles

◆ Plomb

Atteintes interstitielles

Tubulopathies

Les étiologies professionnelles des néphropathies (2)

Autres métaux

**uranium (Tubulopathies),
chrome (Tubulopathies ?)**

Solvants

**Tubulopathies,
Glomérulopathies**

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

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

Silice

Mercure

Toxicité rénale différente selon les dérivés mercuriels

HgCl peu toxique \neq HgCl₂ très néphrotoxique

Mercure

1- Vapeur de Hg

- **syndrome néphrotique**
 - **glomérulonéphrite à dépôts extra-membraneux classiquement (mais pas exclusivement)**
 - **atteinte glomérulaire par processus immunologique probable**
- **lésions tubulaires possibles avec protéinurie modérée – enzymurie**
- **réversibilité possible si arrêt de l'exposition**

Mercure

2- HgCl₂ très néphrotoxique

- **nécrose tubulaire proximale et atteinte rénale dans les 24-48H**
 - **excrétion d'enzymes de la bordure en brosse puis atteinte de la réabsorption tubulaire**
- **atteinte de la fonction rénale par atteinte glomérulaire ou tubulaire ou par vasoconstriction**
- **production d'anticorps dirigés contre la membrane glomérulaire (modèle animal)**

Mercure

3- Dérivés méthylés:

- libération progressive de Hg inorganique
- atteinte glomérulaire et tubulaire
- protéinurie et enzymurie

Mercure

- ◆ **Glomérulopathies, non dose-dépendantes**
 - ✓ **GEM**
 - **modèle expérimental: rat.**
 - **Maladie « biphasique » avec induction d 'Ac anti-MBG, puis dépôt de complexes immuns**
 - ✓ **LGM**
 - ✓ **Ac anti MBG possible (mécanisme immunologique)**
- ◆ **Atteinte glomérulaire en règle générale observée si Hg urinaire $\geq 50 \mu\text{g/g}$ de créatinine**

Mercure

- ◆ **Tubulopathies, dose-dépendantes**

Cadmium

- ◆ **27 700 salariés concernés par cette exposition (Sumer, 2003)**
- ◆ **Utilisations (réglementées)**
 - ✓ **Revêtement anti-corrosion de métaux**
 - ✓ **Accumulateurs/piles 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 (piles, cellules photo-électriques, semi-conducteurs, etc)**
 - ✓ **Substances luminescentes pour télévision**

Cadmium

- ◆ **Accumulation rénale du cadmium dans les tubules proximaux (50% de la charge se trouve dans les reins, qui est l'organe cible)**
 - ✓ **Lésions tubulaires proximales +++**
 - RBP, β 2M, NAG, α_1 microglobuline
 - glucosurie, aminocidurie (thr, sér)
 - ↓ réabsorption de l'acide urique
 - calciurie, phosphaturie
 - ↓ pouvoir de concentration des urines
 - ✓ **Atteinte interstitielle chronique**
 - ✓ **Rôle de la métallothionéine**
sinon → insuffisance rénale
 - ✓ **Irréversible même si arrêt de l'exposition (sauf formes débutantes, en cas d'arrêt de l'exposition?)**
- ◆ **Atteinte glomérulaire**
 - ✓ **discrète, indépendamment de l'atteinte tubulaire**
 - ✓ **Irréversible, même après arrêt de l'exposition**

Cadmium et atteinte rénale

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)

Cadmium

- ◆ **Accumulation rénale du cadmium dans les tubules proximaux ($T_{50} \geq 15$ ans)**
- ◆ **Lésions tubulaires proximales**
→ insuffisance rénale
- ◆ **Corrélation insuffisance rénale / exposition cumulée au cadmium**
- ◆ **Utilité de la biométrieologie +++**

Plomb

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

Plomb

◆ En exposition chronique

- ✓ **atteinte insidieuse et progressive : excrétion de Pb**
 - pas de perturbation de la créatininémie initialement (calculer la clairance de la créatinine)
 - 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 insuffisance rénale**

Plomb

- ◆ **Excès significatif de mortalité par néphropathie chronique chez des travailleurs exposés au plomb (dans des fonderies et des établissements de fabrication de batteries) par rapport à la population générale**
- ◆ **Le maintien d'une plombémie < 600-700 µg/l chez des sujets exposés professionnellement permettrait d'éviter la survenue d'une insuffisance rénale (Lauwerys, 2007)**
- ◆ **Cependant, il a été constaté des relations dose-effet pour des niveaux d'exposition plus faibles (facteur pronostique non connu).**
- ◆ **Absence d'atteinte rénale démontrée pour plombémie < 400 µg/l dans la population générale (Lauwerys, 2007)**
- ◆ **Prendre en compte les autres effets extra-rénaux +++ (qui s'observent pour des niveaux inférieurs). Intérêt du traitement chélateur (retarderait la progression vers l'insuffisance rénale)**
- ◆ **Prendre en compte le fait qu'une exposition faible pourrait accélérer la progression vers l'insuffisance rénale, en cas de maladie rénale chronique, quelle que soit la cause.**

Plomb

- ◆ **Néphropathie interstitielle chronique**
- ◆ **HTA précoce et souvent révélatrice (sévère) + goutte (hyperuricémie +++). Atrophie tubulaire +**
- ◆ **Protéinurie absente : signes extrarénaux de saturnisme à rechercher (atteinte neurologique ++)**
- ◆ **Diagnostic d'une exposition anormale: biométrie (plombémie, plomburie provoquée ++)**
- ◆ **Biopsie : peu contributive (Fibrose interstitielle + altérations artériolaires. Absence d'inclusion nucléaire en MO, inconstantes en MET, dans les TCP)**

Solvants

- ◆ **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
 - Aromatiques: xylène
 - ✓ **Solvants oxygénés (52%)**
 - Alcools (++++)
 - Alcool
 - Butanol
 - Esters
 - Acétate d'éthyle
 - Acétone (++)
 - ✓ **Éthers de glycol (4%)**
 - ✓ **Autres (2%)**

Solvants et pathologies rénales

- ◆ **Association entre excès de glomérulopathie et exposition aux solvants dans plusieurs études épidémiologiques**
- ◆ **Intercomparaison difficile des études**
 - ✓ **définition des cas (PBR, 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)

Solvants et pathologies rénales

- ◆ **rôle causal ? (arguments expérimentaux : toxicité aiguë ++ ; toxicité chronique)**
- ◆ **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
Sujets sans I Rénale		
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
Sujets avec I rénale		
NE	1	1
1-9 ans	1.5	1.8
> 10 ans	12.5	5.6
test de tendance	0.03	0.02
NE	1	1
< 2 H/sem ou faible	0.9	1.2
>2 H/sem et fort	7.7*	3.5*

Stengel et al : Int J Epidemiol. 1995

Glomérulopathie et exposition aux solvants

- ◆ **Méta-analyse des études cas-témoins (n=14) (Ravnskov, AJIM 2000; 37 = 599-606)**
 - ✓ **OR (GNA/solvants) = 0,95**
 - ✓ **OR (IRC/solvants) = 3,1**
 - ✓ **OR (IR Terminale/solvants) = 5,9**
 - ✓ **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**
- ◆ **Mécanisme génétique ?**

Rôle de facteurs génétiques impliqués dans le métabolisme des hydrocarbures.

Gradden et al (2001) : absence de rôle démontré de NAT2 et GST μ par rapport au risque de GEM.

Glomérulopathie et exposition aux solvants

Fored et al, J Am Soc Nephrol 2004, 15:180-186

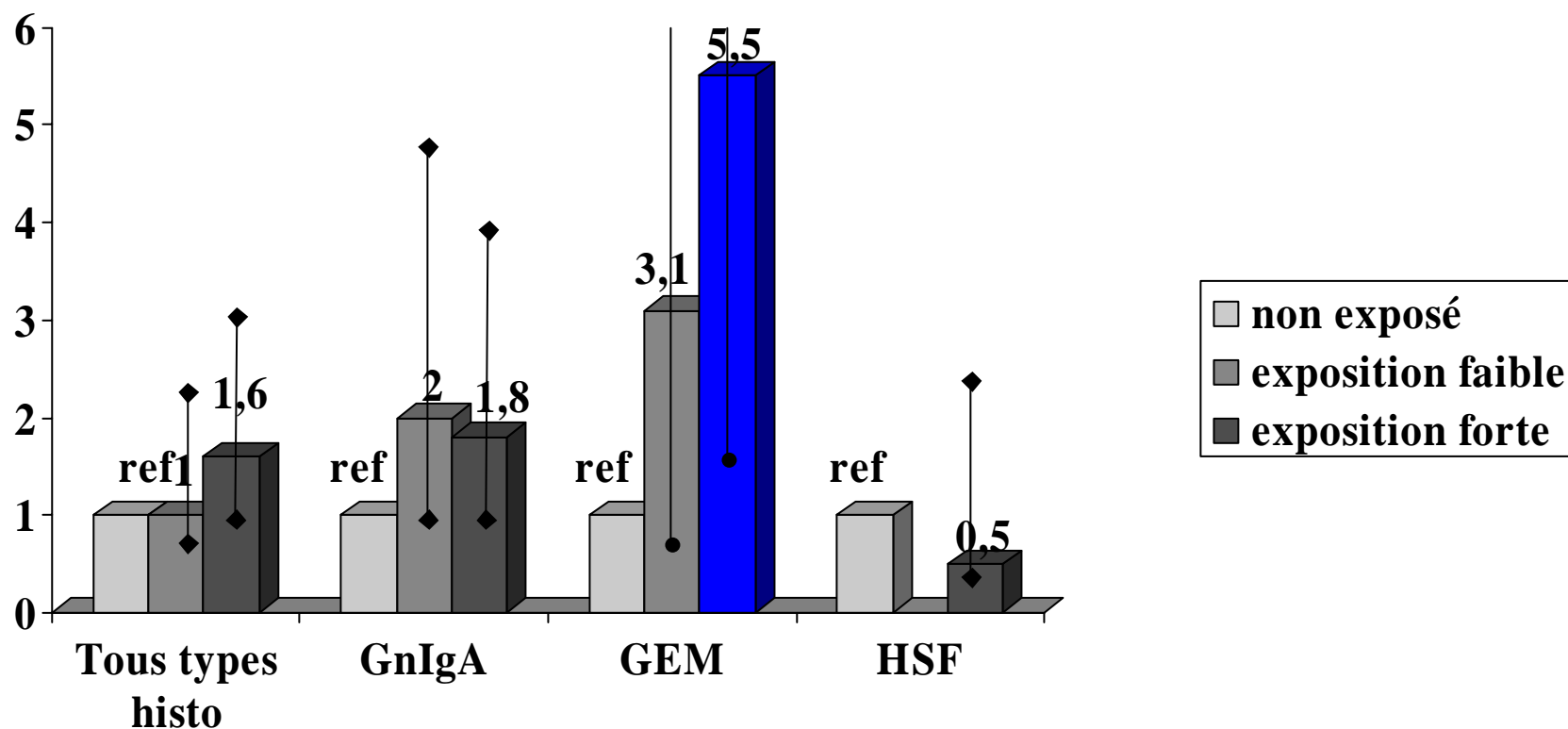
- ◆ **926 cas incidents d'insuffisance rénale pré-terminale, 998 témoins (Suède)**
- ◆ **Absence de risque d'insuffisance rénale associée à l'exposition aux solvants**
(OR= 1,01, IC95% 0,81-1,25)

Rôle des solvants dans l'aggravation des maladies rénales chroniques : l'étude GN-PROGRESS

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

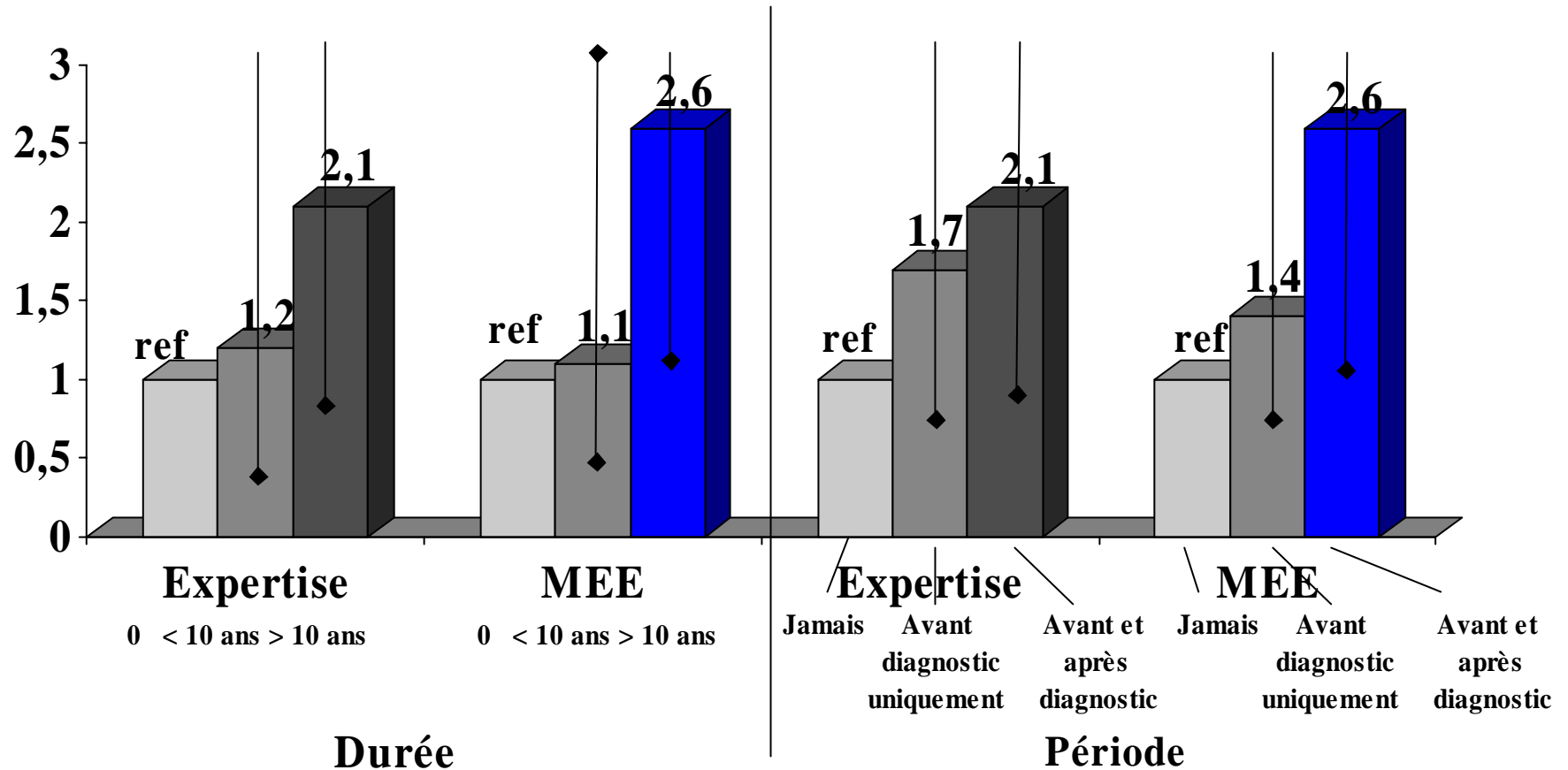
- ◆ **338 sujets avec glomérulopathie primitive confirmée par biopsie entre 1994 et 2001 (France, région parisienne) : 58 % GnIgA, 20 % GEM, 22 % HSF.**
- ◆ **Evaluation des expositions aux solvants (forte/faible/NE, durée d'exposition. Expertise, MEE. Prise en compte des expositions avant diagnostic / 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)

Silice cristalline et néphropathies

- ◆ **Association épidémiologique**
 - ✓ entre exposition à la silice et glomérulopathie
 - ✓ ou entre silicose/exposition à la silice (sans silicose) et excrétion de marqueurs précoces d'atteinte rénale (Osorio, 1987)
- ◆ **Etudes de cohorte: exposition professionnelle à la silice associée à un risque accru de mortalité par atteinte rénale chez les travailleurs par rapport à la population générale (Goldsmith, 1993)**

Silice cristalline et néphropathies

- ◆ **269 000 salariés exposés (Sumer, 2003)**
- ◆ **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**

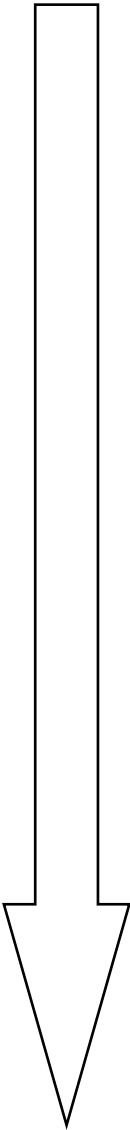
Silice cristalline et néphropathies

- ◆ **Rôle dans la survenue de glomérulopathie suspecté.
Association épidémiologique entre exposition et
glomérulopathie et/ou insuffisance rénale.
Rôle causal ?
Rôle aggravant ?**

Marqueurs d'atteinte rénale

- ◆ **Dépistage biologique +++ car manifestations cliniques en général tardives**
- ◆ **Anomalie d'un paramètre biologique = témoin de lésion tissulaire et/ou d'anomalie fonctionnelle**
 - ✓ **site anatomique : +++**
 - **glomérule**
 - **tubule**
 - **interstitium**
 - ✓ **mécanisme toxique : +/-**
 - ✓ **agent étiologique : NON**
 - ✓ **réversibilité : NON**

Valeurs de référence («normales»)	Sujets sains
Marqueurs précoces	Exposition (Groupes à risque) (Population générale)
	Dysfonctionnement rénal (réversible ?)
	Détérioration progressive de la fonction rénale et lésions anatomiques
Marqueurs tardifs	Poursuite de la détérioration «point de non retour»
	Maladie clinique



Cascade des évènements suivant l'exposition à des néphrotoxiques (d'après Price et al, 1996)

Marqueurs d'atteinte rénale:

Atteinte glomérulaire

- ✓ **protéinurie de haut poids moléculaire**
albuminurie (pathologique si >50mg/24H ou >25mg/L)
- ✓ **hématurie (> 10 000 H/mn)**

Albuminurie et hématurie :

DéTECTABLES par bandelettes réactives

Seraient les meilleurs marqueurs cliniques d'évolution vers l'IRT (Iseki et al, Kidney Int 1996, 49:800-805)

- Autres

- **Ac sériques anti-MBG**
- **Ag MBG sériques ou urinaires (laminine S et U, fibronectine U)**
- **Transferrine**
- **Gammaglobulines (IgG : sélectivité de la protéinurie; classes d'IgG)**

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

Marqueurs d'atteinte rénale: Atteinte tubulaire (1)

✓ protéines de faible PM

- **B2Microglobuline (PM 12800): instable en milieu acide**
- **Retinol Binding Protein (PM 21400) : la plus stable**
- **Alpha1 Microglobuline (PM 30000)**
- **CC16 ?**
- **protéine 1 (PM 20000)**

✓ protéines de haut PM :

- **Thamm Horsfall Glycoprotein (anse de Henlé) (PM 7 000 000),**
- **Ferritine**

Marqueurs d'atteinte rénale: Atteinte tubulaire (2)

- ✓ **enzymurie :**
 - **NAcetylGlucosaminidase (tubule proximal) - Kit (automatisée),**
 - **IAP,**
 - **AAP,**
 - **GGT,**
 - **NEP (tubule proximal),**
 - **LDH,**
 - **Lysozyme (tubule proximal),**
 - **GST...**
- ✓ **antigènes tubulaires rénaux : BB5, BBA, HF5**
- ✓ **pouvoir de concentration des urines (restriction hydrique)**

Marqueurs d'atteinte rénale: Atteinte interstitielle

- ◆ **PG E₂**
- ◆ **PG F₂**
- ◆ **Thromboxane (TXB₂)**
- ◆ **Glycosaminoglycane (GAG)**

Marqueurs d'atteinte rénale: Evaluation globale de la fonction rénale

- ◆ **créatininémie**

clairance de la créatinine

(formule de Cockcroft et Gault)

$$= \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids} \times k}{\text{créatininémie } (\mu\text{mol/l})}$$

k = 1,23 (homme) ou 1,04 (femme)

Résultat à rapporter à la surface corporelle, pour normaliser le débit de filtration glomérulaire (DFG) par 1,73 m²

(surface corporelle = $\sqrt{P_{\text{kg}} \times T_{\text{cm}}/3600}$)

Cl créat = en ml/mn/1,73 m²

Clearance normale: 90 à 120 ; Insuffisance rénale si < 60

- ◆ **épreuves fonctionnelles rénales (clearance de l'inuline, ⁹⁹Tc DTPA... EDTA⁵¹-Cr)**

En milieu hospitalier

Marqueurs d'atteinte rénale: Evaluation globale de la fonction rénale

◆ Clearance de la créatinine

- **Formule de Cockcroft et Gault inadaptée si âge < 20 ans ou > 75 ans, ou si obésité, insuffisance cardiaque, cirrhose, grossesse**

- **Formule MDRD (modification of diet in renal disease study) :**

$$\text{DFG (en ml/mn/1,73 m}^2\text{)} = 186,3 \times (\text{créatininémie} \times 0,885)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203}$$

(x 0,742 si femme)

Valeur normale : 90 à 120 ml/mn/1,73 m²

Insuffisance rénale si < 60 ml/mn/1,73 m²

Indication du dépistage des affections rénales en milieu professionnel (Rocskay et Robins, J Occup Med. 1994, 36:1100-1109)

- | | |
|---|------------|
| 1 - La pathologie recherchée est un problème de santé important | ? |
| 2 - Existence d'un traitement pour les malades | + |
| 3 - Disponibilité des outils du diagnostic et traitement | + |
| 4 - Etat latent ou diagnostic précoce possible.
VPP pour évolution vers maladie clinique | - |
| 5 - Performances (Se, Sp, VPP, VPN) | +/- |
| 6 - Acceptabilité | + |
| 7 - Evolution vers maladie clinique démontrée | - |
| 8 - Consensus sur traitement à entreprendre | - |
| 9 - Rapport coût/efficacité | ? |
| 10 - Répétition du dépistage dans le temps | + |

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.**

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**

Discussion de l'indication du dépistage des affections rénales en milieu professionnel

(Rocskay et Robins, J Occup Med. 1994, 36 : 1100-1109)

1 - La pathologie recherchée est un problème de santé important	?	+
2 - Existence d'un traitement pour les malades	+	+
3 - Disponibilité des outils du diagnostic et traitement	+	+
4 - Etat latent ou diagnostic précoce possible. VPP pour évolution vers maladie clinique	- ?(Cd++)	
5 - Performances (Se, Sp, VPP, VPN)	+/-	+/-
6 - Acceptabilité	+	+
7 - Evolution vers maladie clinique démontrée	- ?(Cd++)	
8 - Consensus sur traitement à entreprendre	-	?
9 - Rapport coût/efficacité	?	?
10 - Répétition du dépistage dans le temps	+	+

Questions non résolues

- ◆ **Sensibilité accrue des diabétiques à l'effet néphrotoxique de nuisances professionnelles?**
(Yaqoob et al. Rôle de l'exposition des solvants dans une majoration de l'atteinte rénale des diabétiques?)

Surveillance médicale en milieu de travail (risque néphrotoxique) (1)

- ◆ **Interrogatoire, examen clinique :**
 - ✓ **hématurie ?,**
 - ✓ **OMI,**
 - ✓ **prise de poids,**
 - ✓ **HTA,**
 - ✓ **signes extra-rénaux (maladie générale)**
 - ✓ **ATCD familiaux de néphropathie**
 - ✓ **ATCD personnel de diabète, HTA, infections urinaires hautes récidivantes, uropathie**
 - ✓ **Prise médicamenteuse (AINS, antalgiques, lithium, anticalcineurine: ciclosporine, tacrolimus; sels d'or, D pénicillamine, certains antiviraux...**

Surveillance médicale en milieu de travail (risque néphrotoxique) (2)

◆ Surveillance biologique :

✓ systématique :

- Protéinurie à la bandelette (urines de la nuit),
- hématurie microscopique à la bandelette (+ leucocyturie, nitrites pour aide à l'orientation diagnostique si hématurie)

si positif: HLM
ECBU,
microalbuminurie 24 h, protéinurie 24 h,
créatininémie.

Surveillance médicale en milieu de travail (risque néphrotoxique) (3)

- ◆ **Surveillance biologique :**
 - ✓ **Salarié exposé à un néphrotoxique :**
 - **créatininémie à l'embauche,**
 - **selon le toxique :**
 - **microalbuminurie,**
 - **hématurie,**
 - **leucocyturie**
 - **RBP et/ou NAG.**
 - **Informations sur consommation de médicaments +++.**
 - **Biométrie si possible.**

Surveillance médicale en milieu de travail (risque néphrotoxique)

Aptitude ?

2 paramètres essentiels

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

Néphropathies toxiques réparées en maladie professionnelle

TRG

1	Plomb	IRC
2	Mercure	Néphrite azotémique
3	Tétrachloroéthane	Hépatonéphrite
11	Tétrachlorure de carbone	Néphrite aiguë ou subaiguë, hépatonéphrite
12	Dérivés halogénés des des hydrocarbures aliphatiques	IRA
14	Pesticides (dérivés nitrés du phénol, pentachlorophénol, bromoxymil, ioxymil)	IRA (au cours d 'une intoxication aiguë)
21	Hydrogène arsénié	Néphrite azotémique
61	Cadmium	Néphropathie avec protéinurie

En 2004: 1 cas reconnu au TRG 1, 2 cas au TRG 61

Conclusion

- ◆ **Nombreuses étiologies d'atteinte toxique rénale**
 - ✓ **Médicaments (certains antibiotiques, AINS, IEC, produits de contraste iodés, etc)**
 - ✓ **Toxiques industriels (métaux : Hg, Cd, Pb ; solvants ; silice)**
- ◆ **Rôle déclenchant et/ou rôle aggravant de néphropathie**
- ◆ **En milieu de travail :**
 - **Dépistage d'une atteinte rénale (examens biologiques et/ou biométriologiques)**
 - **Importance de la prévention technique**