

Exposition aux solvants organiques

Risque de progression des maladies rénales chroniques vers l'insuffisance rénale terminale

Cet article en français est la synthèse de deux publications en anglais [1, 2]. Il fait le point sur l'effet des solvants organiques sur l'évolution des néphropathies glomérulaires (NG) vers l'insuffisance rénale terminale.

En résumé

L'hypothèse récente d'un effet des solvants organiques sur la progression des néphropathies glomérulaires (NG) vers l'insuffisance rénale terminale plutôt que sur leur initiation n'avait jamais été testée avec un design d'étude approprié.

Une cohorte rétrospective a été mise en place, incluant 338 patients atteints des trois types histologiques les plus fréquents de NG, biopsiés entre 1994 et 2001 et suivis jusqu'en 2004 : néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA ou maladie de Berger (IgA, n=194), glomérulopathie extra membraneuse (GEM, n=75) et hyalinose segmentaire et focale (n=69). Les expositions aux solvants ont été évaluées par des hygiénistes industriels à partir des histoires professionnelles recueillies par interview. L'événement étudié, l'insuffisance rénale terminale (IRT), était défini par la mise en dialyse du patient ou un débit de filtration glomérulaire < 15mL/min/1,73 m². Les risques relatifs d'IRT associés aux solvants ont été estimés par des modèles de Cox.

Une exposition aux solvants à un niveau élevé était associée à une multiplication par 2 du risque d'IRT pour les IgA et par 4 pour les GEM. Les produits ou substances chimiques les plus à risque étaient les encres d'imprimerie et les carburants, le toluène/xylène, les produits pétroliers et l'acétone. Parmi les ouvriers exposés, les ajusteurs monteuses, les plombiers et les soudeurs présentaient les risques les plus élevés d'IRT.

Ces résultats incitent au dépistage des atteintes glomérulaires (protéinurie, hématurie, hypertension artérielle) et à une surveillance accrue des travailleurs exposés aux solvants en milieu professionnel.

L'insuffisance rénale terminale (IRT) représente un coût humain et social très important.

En France, 52 000 patients sont traités par dialyse (60 %) ou greffe rénale (40 %), avec un coût annuel pour la dialyse de 1,7 milliard d'euros. Les néphropathies glomérulaires (NG) sont la troisième cause d'IRT, touchant 13 % des cas [3], derrière les néphropathies hypertensives et diabétiques (**encadré 1**). Dans plus de 90 % des cas, la cause de ces NG n'est pas connue. Plusieurs études, expérimentales ou chez l'homme, suggèrent que de nombreux produits chimiques peuvent altérer le rein, parmi lesquels les solvants organiques. Plusieurs cas rapportés de patients présentant des atteintes glomérulaires suite à une exposition aux solvants ont été publiés, et de nombreuses études expérimentales ont montré la toxicité aiguë des solvants sur le tubule rénal. Cependant aucune étude n'est parvenue à induire une NG chez le rat suite à une exposition aux solvants, et le rôle des solvants dans la survenue des NG, soulevé par plusieurs études cas-témoins contradictoires [4 à 12], restait controversé. En 1995, une étude de Stengel et al. [10] n'avait pas mis en évidence de lien avec l'initiation des NG, mais suggéré le rôle des solvants dans la progression des NG vers l'IRT. Cette hypothèse avait été renforcée en 2000 par une méta-analyse de ces études cas-témoins [13], mettant en évidence des associations plus fortes entre exposition et NG dans celles incluant des patients au stade d'IRT comparées à celles incluant des patients à un stade moins avancé, expliquant ces résultats apparemment contradictoires. Mais cette hypothèse n'avait jamais été testée avec un design d'étude approprié. Par

JACOB S.*, HÉRY M.**,
STENGEL B.*

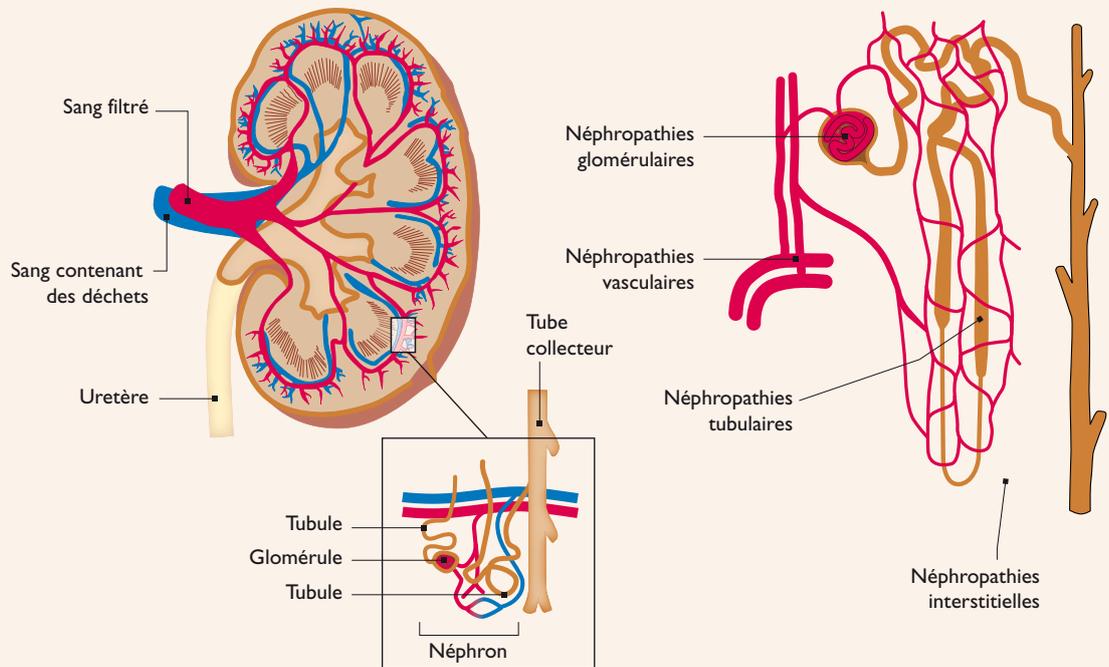
* INSERM Unité
780 - IFR 69,
Villejuif

** Direction scientifique,
INRS



Documents
pour le Médecin
du Travail
N° 114
2^e trimestre 2008

Les néphropathies glomérulaires



Toutes les structures rénales peuvent être altérées par des mécanismes variés. Le processus peut être aigu, avec une réparation histologique et une guérison clinique possible ou bien chronique, la maladie rénale progressant plus ou moins rapidement vers l'insuffisance rénale chronique puis terminale. Les néphropathies sont classées selon la localisation prédominante de l'atteinte rénale : glomérulaire, tubulaire, interstitielle ou vasculaire (*figures ci-dessus*). La biopsie rénale est indispensable au diagnostic. Parmi les néphropathies glomérulaires, les plus fréquentes sont :

- la **glomérulonéphrite** à dépôts mésangiaux d'IgA (maladie de Berger), de loin la plus fréquente, qui est découverte à l'occasion d'un épisode d'hématurie macroscopique ou du dépistage systématique par bandelette urinaire d'une hématurie microscopique avec ou sans protéinurie ;
- la **glomérulopathie extramembraneuse**, qui se manifeste 8 fois sur 10 par un **syndrome néphrotique avec œdèmes et protéinurie massive**, et 2 fois sur 10 par une **protéinurie modérée** ;
- la **hyalinose segmentaire et focale**, dont le signe majeur est le syndrome néphrotique, présent dans plus de 50 % des cas, ou qui est révélée par une protéinurie, une hématurie microscopique, une hypertension artérielle ou une insuffisance rénale.

Évaluation de l'atteinte glomérulaire et de la fonction rénale :

Une **protéinurie** est présente dans la plupart des maladies glomérulaires, constituée majoritairement d'albumine. Elle peut être dépistée par bandelette urinaire et doit être confirmée par la mesure du ratio protéine/créatinine urinaire exprimé en g/g de créatinine. Un débit supérieur à 0,5 g/g signe la présence d'une protéinurie clinique et au-dessus de 3 g/g d'une protéinurie néphrotique généralement associée à des œdèmes.

L'**hématurie** est un signe fréquent, mais non constant, de l'atteinte glomérulaire. Elle est parfois le seul signe d'appel, notamment dans la maladie de Berger. Elle peut être macroscopique ou microscopique, définie par la présence de plus de 10 hématies/mm³ à l'examen cytologique urinaire.

Le **débit de filtration glomérulaire** (DFG) est considéré comme le meilleur indicateur de la fonction rénale. Il peut être estimé par différentes équations basées sur la mesure de la créatinine sérique, l'âge, le sexe et \pm le poids des individus. L'équation actuellement recommandée et utilisée par les laboratoires de biologie français est la formule de Cockcroft-Gault. Mais celle-ci pose problème chez les sujets corpulents ou âgés et l'équation la plus fiable est celle du Modification of Diet in Renal Disease – MDRD (voir paragraphe *Événement étudié*).

ailleurs, les solvants organiques regroupent des certaines de substances chimiques utilisés dans un grand nombre de produits. En France, il a été estimé que 15 % des travailleurs étaient exposés aux solvants [14]. Très peu d'études se sont penchées sur le rôle de solvants spécifiques dans les NG [10, 15 à 17]. Identifier les emplois exposés, les substances et les produits les plus à risque d'IRT était un enjeu majeur encore à explorer.

Objectifs de l'étude

L'étude avait pour but de tester l'hypothèse selon laquelle l'exposition aux solvants était associée à un excès de risque de progression des NG vers l'IRT, indépendamment de l'effet des autres facteurs de risque de progression, et d'analyser la spécificité de cette relation

selon le type de solvant et la nature de l'exposition : type d'emploi exposé, type de produit à base de solvant ou encore type de famille chimique.

Population et méthodes

DESCRIPTION DE LA COHORTE

L'étude était basée sur une cohorte rétrospective incluant tous les cas incidents de néphropathies glomérulaires primitives survenus entre janvier 1994 et juin 2001 dans un des onze services de néphrologie des hôpitaux de Paris et sa banlieue. Les trois types histologiques les plus fréquents étaient considérés : néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA (N IgA), glomérulopathie extramembraneuse (GEM), hyalinose segmentaire et focale (HSF). Les patients ont été identifiés à partir des fichiers de biopsie rénale des services participant à l'étude. Étaient éligibles, les patients pour lesquels une première biopsie rénale avait été effectuée entre janvier 1994 et juin 2001, adultes au moment de leur biopsie (≥ 18 ans), et vivant en France métropolitaine. Les personnes originaires des Antilles, d'Afrique et d'Asie étaient exclues. Le type histologique de la NG et son caractère primitif devaient être validés par un groupe d'experts (néphrologues et pathologistes). Enfin, les patients en IRT au moment de la biopsie (niveau de fonction rénale évalué par le débit de filtration glomérulaire (DFG) < 15 mL/min/1,73m²) étaient exclus. Finalement l'étude a porté sur 338 patients pour lesquels il existait un questionnaire médical initial, comprenant des informations sur les principaux facteurs de progression connus de NG (type histologique, âge, sexe, classe sociale, protéinurie, hypertension artérielle, créatininémie...), d'un questionnaire de suivi médical, comprenant l'historique des mesures de créatininémie, les notions de mise en dialyse ou de greffe rénale et d'un questionnaire environnemental.

RECUEIL DES DONNÉES SUR L'EXPOSITION

Pour les 338 patients, un questionnaire était complété lors d'interview par des enquêteurs dans le service de néphrologie, à l'occasion d'une consultation programmée ou par prise de rendez-vous. Ce questionnaire comportait deux parties : la première portant sur les facteurs environnementaux généraux du patient (consommation de tabac, d'alcool, prise de médicaments néphrotoxiques type anti-inflammatoires), la seconde sur l'environnement professionnel. À partir d'un questionnaire spécifiquement conçu pour détec-

ter les possibles expositions aux solvants organiques, les patients ont été interrogés sur leur histoire professionnelle. Étaient recueillies des informations sur les dates de début et de fin de chaque emploi, le type d'emploi, le secteur d'activité et une description des conditions de travail. À partir d'une liste de produits à base de solvants (peintures, teintures, colles, nettoyants dégraissants...), les patients devaient également préciser la fréquence d'utilisation (occasionnelle, au moins une fois par semaine, tous les jours).

ÉVALUATION DES EXPOSITIONS PAR EXPERT

Les questionnaires ont été revus par deux experts en hygiène industrielle de l'INRS, en aveugle vis-à-vis de l'état de la fonction rénale du patient. L'expertise de l'emploi s'appuyait sur la description de l'emploi et du secteur d'activité, de la période, des produits déclarés et des conditions de travail.

Pour chaque produit déclaré, les experts confirmaient ou non la nature « solvant ». Par exemple, certains détergents étaient rapportés parmi les « nettoyants dégraissants », mais n'étaient pas à base de solvants. De plus, certaines expositions très occasionnelles n'étaient pas retenues par les experts.

Dans un second temps, pour chaque famille chimique (halogénés, aliphatiques, aromatiques, oxygénés, mélanges aliphatique-aromatique), les experts déterminaient une probabilité (possible, probable, certain), une intensité (faible, modérée, forte) et une fréquence d'exposition (occasionnelle, pour moins d'une fois par semaine, ou régulier, pour au moins une fois par semaine divisé en < 2 , 2-20, et > 20 heures par semaine), ainsi que la substance spécifiquement mise en cause. Enfin, ils évaluaient une probabilité, une intensité et une fréquence d'exposition « tout solvant ».

Pour les produits, seuls les statuts exposés/non exposés étaient définis. Pour chaque famille chimique et pour « tout solvant », une variable composite a été créée avec trois niveaux d'expositions ainsi définis : aucune exposition, niveau faible (intensité faible ou fréquence ≤ 2 heures/semaine), niveau fort (intensité modérée ou forte et fréquence > 2 h/semaine).

ÉVÉNEMENT ÉTUDIÉ

L'événement étudié était la survenue d'une insuffisance rénale terminale (IRT), définie par le stade 5 des K/DOQI⁽¹⁾ [18], soit :

- un (DFG) < 15 ml/min/1,73 m² de façon permanente
- ou - une mise en dialyse
- ou - une greffe préemptive

(1) *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative : Fondation proposant des recommandations de bonnes pratiques pour les maladies rénales chroniques avec définitions de stades (voir la référence 18 pour en savoir plus).*

Le niveau de fonction rénale a été évalué par le débit de filtration glomérulaire calculé selon l'équation simplifiée du « Modification of Diet in Renal Disease », validée dans la population française et la plus fiable des formules existantes [19] :

$$DFG \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times (SCr)^{-1,154} \times (0,72 \text{ si femme}) \times (1,21 \text{ si origine africaine})$$

où *SCr* est la créatininémie

ANALYSES STATISTIQUES

Pour chaque type histologique, et pour l'ensemble de la cohorte, les risques relatifs (RR) d'IRT associés au niveau d'exposition aux solvants ont été estimés par des modèles de Cox ajustés sur âge, sexe, classe sociale, type histologique, puis hypertension et protéinurie. L'effet de confusion d'autres facteurs de progression potentiels (anémie, hypoalbuminémie, alcool, tabac, traitements néphrotoxiques (AINS) ou traitements par ISRA) a également été testé.

Pour les types histologiques présentant un excès de risque d'IRT lié à l'exposition « tout solvant », les RR ajustés d'IRT ont été estimés selon le type d'emploi exposé, le type de produit et le type de solvant.

taire sur l'hypertension et la protéinurie diminuait nettement cette relation qui devenait non significative. Pour les IgA, la relation dose-effet observée après ajustement sur l'âge, le sexe et la classe sociale, était fortement atténuée après ajustement supplémentaire sur l'hypertension et la protéinurie. Pour les GEM, une relation dose-effet était observée, même après ajustement sur l'âge, le sexe, la classe sociale, l'hypertension et la protéinurie. Aucune relation n'a pu être établie entre l'exposition aux solvants et le risque de progression des HSF vers l'IRT.

RISQUES D'IRT ASSOCIÉS AUX EMPLOIS EXPOSÉS AUX SOLVANTS

Parmi l'ensemble des emplois des patients atteints d'IgA ou de GEM regroupés, environ la moitié de ceux d'ouvriers étaient exposés aux solvants et un quart pour les professions scientifiques et techniques. Dans les autres catégories d'emploi, cette exposition était rare. Parmi les 194 patients atteints d'IgA ou de GEM jamais exposés au cours de leur vie professionnelle, 34 % avaient été ouvriers au moins une fois. Comparés à ces 194 patients jamais exposés, aucun excès de risque si-

Résultats

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS AU DIAGNOSTIC

L'âge moyen des patients inclus était de 41 ± 16 ans. Trois patients sur quatre étaient des hommes. Le type histologique le plus fréquent était la néphropathie à IgA. Environ 40 % des patients présentaient une protéinurie néphrotique et 58 % étaient hypertendus au moment de la biopsie rénale. La médiane de DFG était de $67,5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ variant de 15 à $157 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. La classe sociale la plus fréquente était celle des employés dans les services, et des ouvriers (*tableau I*).

RISQUES D'IRT ASSOCIÉS AU NIVEAU D'EXPOSITION AUX SOLVANTS

L'analyse de l'ensemble de la cohorte a permis d'observer une relation dose-effet avec le niveau d'exposition. Un niveau fort d'exposition était associé à un doublement du risque de survenue de l'IRT, persistant après ajustement sur l'âge, le sexe, la classe sociale, le type histologique et le terme d'interaction âge X type histologique (*tableau II*). L'ajustement supplémen-

TABLEAU I

Caractéristiques des patients au moment du diagnostic.

	Cohorte (N = 338)
■ Âge moyen (années)	41 ± 16
■ Hommes	74 %
■ Type histologique	
N IgA	58 %
GEM	20 %
HSF	22 %
■ Hypertension	58 %
■ Protéinurie ≥ 3 g/24 h	41 %
■ DFG (ml/min/1,73 m ²)	
≥ 90	27 %
[60 – 90]	33 %
[30 – 60]	25 %
[15 – 30]	15 %
■ Classe sociale	
- Professions scientifiques, techniques et libérales, directeurs et cadres supérieurs	34 %
- Personnel administratif, commercial et vendeurs	23 %
- Travailleurs dans les services, agriculteurs, ouvriers de la production et des transports	43 %

N IgA : Néphropathie à IgA ; GEM : Glomérulopathie extra-membraneuse ; HSF : Hyalinose Segmentaire et Focale.

Risques relatifs d'IRT associés au niveau de l'exposition avant le diagnostic.

TABLEAU II

	N	IRT	Risques relatifs* (IC 95%)
■ COHORTE ENTIÈRE			
Aucune exposition ^b	241	48	1,0
Niveau faible ^d	47	9	1,0 (0,5 – 2,1)
Niveau fort ^e	50	19	1,6 (0,9 – 2,9)
■ IgA			
Aucune exposition	145	26	1,0
Niveau faible	24	6	2,0 (0,8 – 5,1)
Niveau fort	25	10	1,8 (0,8 – 4,1)
■ GEM			
Aucune exposition	49	3	1,0
Niveau faible	11	3	1,8 (0,2 – 13,0)
Niveau fort ^e	15	6	4,3 (1,0 – 19,4)
■ HSF			
Aucune exposition	47	19	1,0
Niveau faible	12	0	–
Niveau fort	10	3	0,4 (0,1 – 2,1)

IgA : Néphropathie à IgA ; GEM : Glomérulopathie extra-membraneuse ; HSF : Hyalinose Segmentaire et Focale ; (*) RR ajustés sur âge, sexe, classe sociale, type histologique, protéinurie, hypertension ; (S) Ajustement supplémentaire des RR sur l'interaction âge / type histologique ; (a) pas d'exposition ; (b) intensité faible ou fréquence < 2h/semaine ; (c) intensité modérée ou forte et fréquence ≥ 2h/semaine.

Risques relatifs d'IRT associés aux emplois exposés aux solvants^a.

TABLEAU III

IgA ET GEM	N	IRT	Risques relatifs ^b (IC 95%)
■ JAMAIS EXPOSÉS			
194	29	1,0	
■ AU MOINS UNE FOIS EXPOSÉ COMME :			
↳ PROFESSIONS SCIENTIFIQUES, TECHNIQUES, LIBÉRALES			
25	4	1,7	(0,5 – 6,2)
Spécialistes des sciences physico-chimiques	1	0	-
Architectes, ingénieurs	14	3	2,4 (0,5 – 11,4)
Biologistes, agronomes	1	0	-
Sculpteurs, peintres, photographes, artistes	4	1	2,8 (0,4 – 22,7)
↳ OUVRIERS DE LA PRODUCTION ET DES TRANSPORTS^c			
49	22	2,8	(1,4 – 5,5)
Agents de maîtrise et assimilés	3	2	3,6 (0,7 – 18,1)
Ouvriers du façonnage et de l'usinage des métaux	4	2	3,0 (0,7 – 13,2)
Ajusteurs-monteurs	7	5	4,7 (1,2 – 17,4)
Électriciens, électroniciens	4	2	3,1 (0,6 – 16,4)
Plombiers soudeurs	9	4	4,2 (1,3 – 13,6)
Compositeurs typographes	2	1	5,5 (0,5 – 60,6)
Peintres	6	1	0,6 (0,1 – 4,4)
Maçons, charpentiers	11	4	2,5 (0,8 – 7,8)
Conducteurs d'engins de transport	2	1	1,7 (0,2 – 14,3)
Manœuvres non classés ailleurs	2	1	4,9 (0,4 – 55,7)

(a) exposition aux solvants tout niveau ; (b) RR ajustés sur âge, sexe, type histologique, protéinurie, hypertension et classe sociale ; (c) une même personne peut avoir occupé plusieurs emplois.

gnificatif d'IRT n'était observé chez les patients ayant occupé au moins une fois une profession scientifique ou technique exposée (**tableau III**). En revanche, même après prise en compte des facteurs de risque établis d'IRT et de la classe sociale, ceux ayant eu au moins un emploi d'ouvrier exposé avaient un risque multiplié par près de 3. Dans cette catégorie, les emplois exposés présentant les risques les plus élevés étaient ceux d'ajusteurs monteurs et de plombiers/soudeurs.

RISQUES RELATIFS D'IRT ASSOCIÉS AU TYPE DE PRODUIT À BASE DE SOLVANTS

Les peintures, nettoyants dégraissants et les essences et autres carburants étaient les produits les plus souvent rapportés. Les encres d'imprimerie et les produits pétroliers étaient significativement associés à un excès de risque d'IRT, même après ajustement sur les facteurs de confusion (**tableau IV**). En revanche le RR

TABLEAU IV

Risques relatifs d'IRT selon le type de produits à base de solvants^a.

IGA ET GEM	N	TOUT NIVEAU D'EXPOSITION	
		IRT	Risques relatifs ^b (IC 95 %)
■ JAMAIS EXPOSÉS	194	29	1,0
■ AU MOINS UNE FOIS EXPOSÉ À :			
↳ TOUT PRODUIT	75	25	2,2 (1,2 – 3,9)
Peintures, laques, vernis	34	9	1,6 (0,7 – 3,6)
Colles, mastics, adhésifs	13	5	2,7 (1,0 – 7,4)
Encres d'imprimerie	5	2	12,6 (1,7 – 94,9)
Nettoyants, dégraissants	48	14	2,2 (1,0 – 4,6)
Décapants	12	5	2,7 (0,9 – 7,7)
Désinfectants	8	2	2,1 (0,5 – 9,3)
Essence et autres carburants ^c	19	10	3,2 (1,4 – 7,2)

(a) uniquement les produits ayant entraîné l'exposition d'au moins 5 patients ; (b) ajustés sur âge, sexe, type histologique, protéinurie, hypertension et classe sociale ; (c) incluant fioul, kérosène, essence, gasoil, pétrole brut.

élevé, observé pour les nettoyants dégraissants ne restait pas significatif, ainsi que tous les autres produits listés.

RISQUES RELATIFS D'IRT ASSOCIÉS À LA FAMILLE CHIMIQUE DE SOLVANTS

Les solvants aliphatiques, oxygénés et halogénés étaient les familles chimiques les plus fréquemment co-

dées par les experts. Celles significativement associées au risque d'IRT étaient les solvants aromatiques ou les mélanges aromatique-aliphatique (**tableau V**). Dans ces deux familles, le toluène/xylène et les produits pétroliers étaient les plus fortement associés à l'IRT. Un excès de risque pour les expositions au chlorure de méthylène et à l'acétone pour des expositions fortes a également été observé. Pour les autres familles de solvants aucune association significative n'était observée. Enfin, en général, les RR tendaient à être plus élevés lorsque l'analyse était limitée aux expositions les plus fortes.

TABLEAU V

Risques relatifs d'IRT selon les familles chimiques de solvants^a.

IGA ET GEM	N	TOUT NIVEAU D'EXPOSITION	
		IRT	Risques relatifs ^b (IC 95 %)
■ JAMAIS EXPOSÉS	194	29	1,0
■ AU MOINS UNE FOIS EXPOSÉ À :			
↳ Solvants halogénés dont	33	10	2,2 (1,0 – 5,1)
Trichloréthylène	20	6	2,5 (0,9 – 6,5)
Chlorure de Méthylène	5	3	6,4 (1,7 – 24,8)
↳ Hydrocarbures aromatiques dont	21	8	4,4 (1,9 – 10,1)
Toluène et xylène	18	7	4,1 (1,7 – 9,8)
↳ Hydrocarbures aliphatiques dont	33	10	2,2 (1,0 – 4,8)
White spirit désaromatisé	21	7	2,4 (1,0 – 6,3)
Essence spéciale	8	2	1,3 (0,3 – 5,9)
↳ Mélange hydrocarbures aliphatiques et aromatiques dont	28	15	3,3 (1,6 – 6,7)
Produits pétroliers	9	7	7,5 (2,9 – 19,4)
White spirit	14	6	2,1 (0,8 – 5,6)
↳ Solvants oxygénés dont	40	9	1,2 (0,6 – 2,8)
Acétone	8	5	3,1 (1,0 – 10,1)
Alcools	9	1	0,8 (0,1 – 6,1)
Esters	19	3	0,9 (0,3 – 3,0)

(a) exposition aux solvants tout niveau ; (b) RR ajustés sur âge, sexe, type histologique, protéinurie, hypertension et classe sociale.

Discussion

Depuis une trentaine d'années, l'association entre exposition aux solvants organiques et néphropathies glomérulaires (NG) faisait l'objet de controverses. En s'appuyant sur les résultats d'une étude précédente [10], suggérant le rôle des solvants dans l'aggravation (progression) des NG plutôt que dans leur survenue (initiation), l'objectif était de répondre ici à la question centrale : « *L'exposition aux solvants organiques intervient-elle dans la progression des NG vers l'insuffisance rénale terminale (IRT) ?* »

La cohorte GN-PROGRESS est la première étude construite spécifiquement pour tester cette hypothèse qui a pu être vérifiée pour au moins deux types histologiques (IgA et GEM). Des relations dose-effet ont été observées et les ajustements supplémentaires sur l'hypertension et le niveau de protéinurie, deux facteurs importants de progression des NG, n'expliquaient qu'en partie ces relations. En revanche, aucune association significative n'a pu être observée pour les HSF.

Par ailleurs, pour les deux types histologiques présentant un excès de risque (IgA et GEM), il a été mis en évidence que les hydrocarbures aromatiques (toluène et xylène), les mélanges d'hydrocarbures aliphatiques et aromatiques, les cétones et possiblement le chlorure de méthylène étaient associés aux risques les plus élevés d'IRT. Parmi les produits à base de solvants, les plus hauts risques survenaient dans le cas d'exposition aux encres d'imprimeries, aux nettoyeurs et dégraissants et aux produits pétroliers. Les emplois exposés les plus à risque étaient ceux d'ajusteurs-monteurs et de plombiers et soudeurs.

La comparaison de ces résultats avec ceux des autres études est difficile car aucune d'entre elles n'avait utilisé ce type de design. Cependant, ils sont cohérents avec plusieurs études cas-témoins ayant montré des relations entre exposition aux solvants et NG ou maladies rénales chroniques de tout type au stade d'IRT [5, 6, 8, 10, 15, 17, 20 à 23] ainsi qu'avec la méta-analyse de Ravnskov [13]. L'étude de Stengel et al. [10], à l'origine de l'hypothèse du rôle des solvants dans la progression des NG, est ici confirmée. Seuls les résultats d'une récente étude cas-témoins portant sur 926 patients atteints de maladies rénales chroniques de tout type, dont 24 % de NG [12], semblent discordants. Une explication possible à cette étude négative pourrait venir de la fréquence très élevée d'exposition chez les témoins (40 %) par rapport aux autres études revues dans la méta-analyse citée plus haut. Enfin, nos résultats sont également concordants avec ceux de Yaqoob et al. [9], basés sur une série de 68 patients atteints de GN primitive (60 GN proliférative et 8 GEM), montrant que l'exposition aux solvants était plus élevée chez les 29 patients présentant une insuffi-

sance rénale progressive (définie par une augmentation du niveau de créatinine sérique de 50 $\mu\text{mol/L}$ au cours de 5 années) que chez les 39 patients ne remplissant pas ce critère.

En ce qui concerne la spécificité de l'exposition, seules deux études ont analysé le rôle des familles chimiques sur le risque des NG primitives ou plus généralement de maladies rénales chroniques [10, 17]. Dans l'étude de Stengel et al., les solvants aromatiques présentaient une association positive pour les IgA, avec un odds ratio significatif. Dans l'étude de Nuyts et al. [17], les aromatiques étaient associés à un risque de doublement de l'insuffisance rénale chronique toute cause, non significatif, mais cette étude manquait de puissance. Le potentiel néphrotoxique des aromatiques a également été étudié dans des études transversales basées sur des marqueurs précoces d'atteintes glomérulaires [24]. Certaines ont montré une augmentation de l'albuminurie, notamment chez des travailleurs exposés au styrène [25 à 27], d'autres non [28 à 30]. Seulement un patient, dans la cohorte étudiée ici, avait rapporté un emploi dans l'industrie des caoutchoucs et plastiques, avec une forte exposition au styrène. Son évolution vers l'IRT a été rapide, 5 ans après le diagnostic de la GN, mais aucune conclusion générale ne peut être extrapolée à partir de ce cas particulier. Concernant les solvants oxygénés, les résultats montraient un excès de risque associé aux cétones, concordants avec l'étude cas-témoins de Nuyts et al. [17]. Plus récemment dans une étude de cohorte professionnelle menée au sein de l'armée de l'air américaine [31], les auteurs observaient des risques relatifs d'IRT significatifs associés au trichloroéthylène, 1,1,1-trichloroéthane, chlorure de méthylène et essence JP4. Ces deux derniers solvants présentaient également un risque significatif dans l'étude rapportée ici. Enfin, les niveaux d'albuminurie élevés observés chez des ouvriers du raffinage exposés aux mélanges aliphatiques-aromatiques par rapport à leurs témoins [32] vont dans le même sens que les résultats de l'étude présentée ici montrant un risque associé aux essences, fioul et gasoil.

Dans deux études cas-témoins, les nettoyeurs dégraissants et produits pétroliers étaient associés à des risques relatifs significatifs d'IRT toute cause [15, 16] ou de NG primitive [15], associations retrouvées dans l'analyse de la progression des NG vers l'IRT. Ces produits étant souvent utilisés par les ajusteurs-monteurs et les plombiers soudeurs, ce résultat était cohérent avec l'excès de risque observé pour ces emplois. En revanche, bien que les peintres aient été identifiés comme un groupe à risque élevé dans une étude [33], il n'a pas été observé d'excès de risque significatif pour les peintres ni pour les expositions aux peintures, laques et vernis comme pour Steenland et al. [16].

Conclusion

Si le caractère néphrotoxique des expositions aiguës aux solvants est bien établi, concernant les expositions chroniques, un faisceau d'arguments épidémiologique et expérimental sont en faveur d'un effet délétère d'une exposition forte aux solvants dans l'évolution des néphropathies glomérulaires. Cette étude a mis en évidence des risques plus élevés pour certains produits ou familles chimiques, mais les données de la littérature dans leur en-

semble ne permettent pas de conclure quand à la spécificité de la relation.

En pratique, les recommandations se dégageant de ces travaux s'adressent directement aux médecins du travail. Ces résultats confirment l'intérêt du dépistage d'une protéinurie ou d'une albuminurie et d'une hématurie (biomarqueurs de l'atteinte glomérulaire) par bandelette urinaire, avant toute exposition aux solvants, puis une surveillance régulière, qui devraient être systématiques chez les employés exposés ou susceptibles de l'être.

Points à retenir

L'exposition aux solvants organiques concerne environ 15 % des salariés.

En France, environ 52 000 patients sont traités pour une insuffisance rénale terminale. Les néphropathies glomérulaires primitives, sans étiologie connue, en sont la troisième cause.

Le potentiel de toxicité aiguë des solvants organiques est bien établi, mais leur caractère néphrotoxique, en particulier pour des expositions chroniques, est souvent négligé.

Cette étude a mis en évidence une association forte entre une exposition aux solvants organiques et un risque de progression accélérée des néphropathies glomérulaires vers l'insuffisance rénale terminale.

Le dépistage d'une protéinurie et d'une hématurie devrait être systématique et régulièrement répété chez les travailleurs exposés aux solvants organiques.

Bibliographie

- [1] JACOB S, HÉRY M, PROTOIS JC, ROSSERT J ET AL - Effect of organic solvent exposure on chronic kidney disease progression: the GN-PROGRESS cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 2007 ; 18 (1) : 274-81.
- [2] JACOB S, HÉRY M, PROTOIS JC, ROSSERT J ET AL - New insight into solvent-related End Stage Renal Disease: occupations, products and types of solvents at risk. *Occup Environ Med*. 2007 ; 64 (12) : 843-48.
- [3] COUCHOUD C, STENGEL B, LANDAIS P, ALDIGIER JC ET AL - The renal epidemiology and information network (REIN): a new registry for end-stage renal disease in France. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 ; 21 (2) : 411-18.
- [4] VAN DER LAAN G - Chronic glomerulonephritis and organic solvents. A case-control study. *Int Arch Occup Environ Health*. 1980 ; 47 (1) : 1-8.
- [5] BELL GM, GORDON AC, LEE P, DOIG A ET AL - Proliferative glomerulonephritis and exposure to organic solvents. *Nephron*. 1985 ; 40 (2) : 161-65.
- [6] HARRISON DJ, THOMSON D, MACDONALD MK - Membranous glomerulonephritis. *J Clin Pathol*. 1986 ; 39 (2) : 167-71.
- [7] HARRINGTON JM, WHITBY H, GRAY CN, REID FJ ET AL - Renal disease and occupational exposure to organic solvents: a case referent approach. *Br J Ind Med*. 1989 ; 46 (9) : 643-50.
- [8] PORRO A, LOMONTE C, CORATELLI P, PASSAVANTI G ET AL - Chronic glomerulonephritis and exposure to solvents: a case-referent study. *Br J Ind Med*. 1992 ; 49 (10) : 738-42.
- [9] YAQOOB M, STEVENSON A, MASON H, BELL GM - Hydrocarbon exposure and tubular damage: additional factors in the progression of renal failure in primary glomerulonephritis. *Q J Med*. 1993 ; 86 (10) : 661-67.
- [10] STENGEL B, CÉNÉE S, LIMASSET JC, PROTOIS JC ET AL - Organic solvent exposure may increase the risk of glomerular nephropathies with chronic renal failure. *Int J Epidemiol*. 1995 ; 24 (2) : 427-34.
- [11] WAKAI K, KAWAMURA T, MATSUO S, HOTTA N ET AL - Risk factors for IgA nephropathy: a case-control study in Japan. *Am J Kidney Dis*. 1999 ; 33 (4) : 738-45.
- [12] FORED CM, NISE G, EJRBLAD E, FRYZEK JP ET AL - Absence of association between organic solvent exposure and risk of chronic renal failure: a nationwide population-based case-control study. *J Am Soc Nephrol*. 2004 ; 15 (1) : 180-86.
- [13] RAVNSKOV U - Hydrocarbons may worsen renal function in glomerulonephritis: a meta-analysis of the case-control studies. *Am J Ind Med*. 2000 ; 37 (6) : 599-606.
- [14] TRIOLET J - Panorama de l'utilisation des solvants en France fin 2004. A partir des résultats de l'enquête réalisée, pour le compte de l'INRS, par le cabinet ALCIMED. Note documentaire ND 2230. *Hyg Secur Trav Cah Notes Doc*. 2005 ; 199 : 65-97.
- [15] YAQOOB M, BELL GM, PERCY DF, FINN R - Primary glomerulonephritis and hydrocarbon exposure: a case-control study and literature review. *Q J Med*. 1992 ; 83 (301) : 409-18.
- [16] STEENLAND NK, THUN MJ, FERGUSON CW, PORT FK - Occupational and other exposures associated with male end-stage renal disease: a case/control study. *Am J Public Health*. 1990 ; 80 (2) : 153-57.
Comment in:
Am J Public Health. 1990 ; 80 (10) : 1275-76.
Am J Public Health. 1991 ; 81 (4) : 514-15.
- [17] NUYTS GD, VAN VLEM E, THYS J, DE LEERSNIJDER D ET AL - New occupational risk factors for chronic renal failure. *Lancet*. 1995 ; 346 (8966) : 7-11.
- [18] National Kidney Foundation - clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002 ; 39 (2 Suppl 1) : S1-266.
- [19] STEVENS LA, CORESH J, GREENE T, LEVEY AS - Assessing kidney function. Measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006 ; 354 (23) : 2473-83.
- [20] LAGRUE G, KAMALODINE T, HIRBEC G, BERNAUDIN JF ET AL - Rôle de l'inhalation de substances toxiques dans la genèse des glomerulonephrites. *Nouv Presse Med*. 1977 ; 6 (39) : 3609-13.
- [21] RAVNSKOV U - Acute glomerulonephritis and exposure to organic solvents in father and daughter. *Acta Med Scand*. 1979 ; 205 (7) : 581-82.
- [22] FINN R, FENNERTY AG, AHMAD R - Hydrocarbon exposure and glomerulonephritis. *Clin Nephrol*. 1980 ; 14 (4) : 173-75.
- [23] ASAL NR, CLEVELAND HL, KAUFMAN C, NSA W ET AL - Hydrocarbon exposure and chronic renal disease. *Int Arch Occup Environ Health*. 1996 ; 68 (4) : 229-35.
- [24] HOTZ P - Occupational hydrocarbon exposure and chronic nephropathy. *Toxicology*. 1994 ; 90 (3) : 163-283.
- [25] VERPLANKE AJ, HERBER RF - Effects on the kidney of occupational exposure to styrene. *Int Arch Occup Environ Health*. 1998 ; 71 (1) : 47-52.
- [26] ASKERGREN A, ALLGÉN LG, KARLSSON C, LUNDBERG I ET AL - Studies on kidney function in subjects exposed to organic solvents. I. Excretion of albumin and beta-2-microglobulin in the urine. *Acta Med Scand*. 1981 ; 209 (6) : 479-83.
- [27] LAUWERYS R, BERNARD A, VIAU C, BUCHET JP - Kidney disorders and hematotoxicity from organic solvent exposure. *Scand J Work Environ Health*. 1985 ; 11 (Suppl 1) : 83-90.
- [28] VYSKOCIL A, EMMINGER S, MALUR F, FIALA Z ET AL - Lack of nephrotoxicity of styrene at current TLV level (50 ppm). *Int Arch Occup Environ Health*. 1989 ; 61 (6) : 409-11.
- [29] VIAU C, BERNARD A, DE RUSSIS R, OULED A ET AL - Evaluation of the nephrotoxic potential of styrene in man and in rat. *J Appl Toxicol*. 1987 ; 7 (5) : 313-16.
- [30] FRANCHINI I, CAVATORTA A, FALZOI M, LUCERTINI S ET AL - Early indicators of renal damage in workers exposed to organic solvents. *Int Arch Occup Environ Health*. 1983 ; 52 (1) : 1-9.
- [31] RADICAN L, WARTENBERG D, RHOADS GG, SCHNEIDER D ET AL - A retrospective occupational cohort study of end-stage renal disease in aircraft workers exposed to trichloroethylene and other hydrocarbons. *J Occup Environ Med*. 2006 ; 48 (1) : 1-12.
- [32] VIAU C, BERNARD A, LAUWERYS R, BUCHET JP ET AL - A cross-sectional survey of kidney function in refinery employees. *Am J Ind Med*. 1987 ; 11 (2) : 177-87.
- [33] RAVNSKOV U, LUNDSTROM S, NORDEN A - Hydrocarbon exposure and glomerulonephritis: evidence from patients' occupations. *Lancet*. 1983 ; 2 (8361) : 1214-16.