

Exposition aux solvants organiques et risque d'Insuffisance Rénale Terminale

10^{ème} colloque de l'ADEREST

30-31 mars 2006

Jacob S.¹, Héry M.², Protois J.C.², Rossert J.³, Stengel B.¹

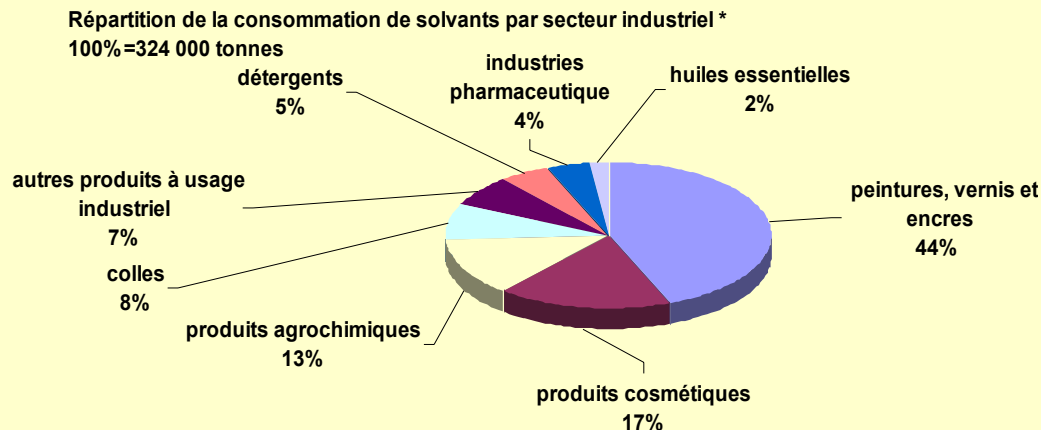
¹ INSERM U780, Villejuif

² INRS, Nancy

³ INSERM U652, Paris

Les solvants organiques

○ Utilisation des solvants en France



- Solvants organiques → volatilité élevée
- Expositions respiratoires, mais aussi cutanées
 - En 1994: 1/3 population salariée exposée à des produits chimiques
 - Salariés exposés aux solvants: de 12.3% (1994) à 14.7% (2003)
- Toxicité – organes cibles: SNC, foie, cœur, rein, moëlle osseuse

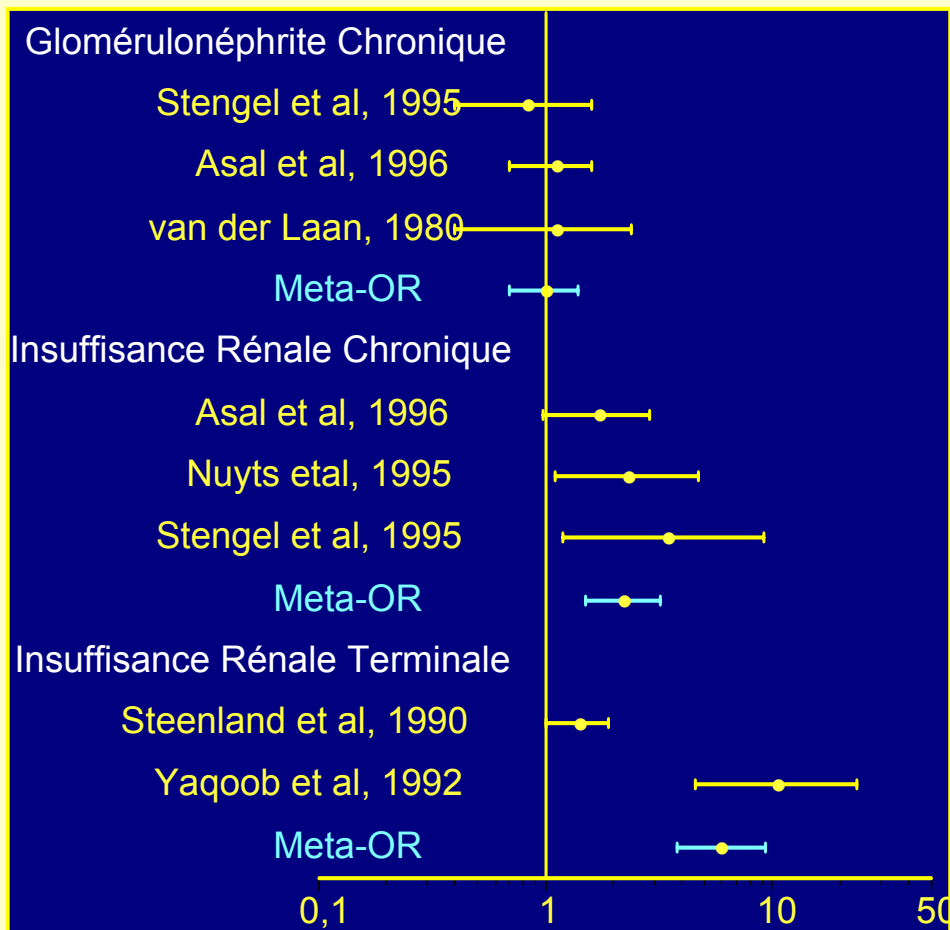
Néphrotoxicité des solvants dans la littérature

- Expositions aiguës:

- Cas rapportés

- Expositions chroniques:

- Études cas-témoins →





Contexte de l'étude

- **Rôle des solvants dans la progression des néphropathies glomérulaires toujours controversé**

→ *Hypothèse à tester par un suivi longitudinal des patients*



Objectif

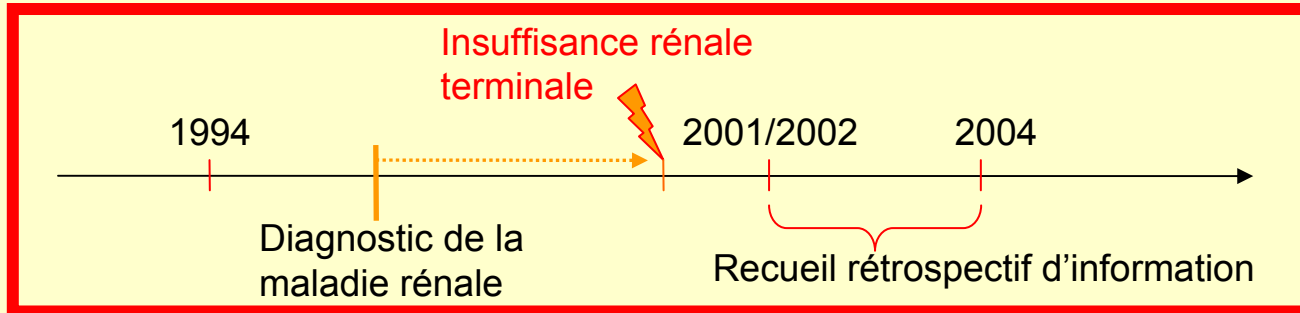
- **Analyser l'impact des expositions professionnelles aux solvants organiques sur la survenue d'une insuffisance rénale terminale (IRT) dans une cohorte de patients atteints de néphropathies glomérulaires**



Méthodes...

Population

○ Cohorte historique



○ Critères d'inclusion

- **Néphropathies glomérulaires primitives avec biopsie rénale (BR) entre 1994 et 2001 dans 11 hôpitaux parisiens**
 - Hyalinose segmentaire et focale (**HSF**)
 - Glomérulopathie Extra Membraneuses (**GEM**)
 - Néphropathie à dépôt mésangiaux d'IgA ou maladie de Berger (**IgA**)
- **Age ≥ 18 ans à la date de biopsie rénale**
- **Originaire et résidant en France métropolitaine**

○ 562 cas éligibles, **354 cas inclus**



Événement étudié

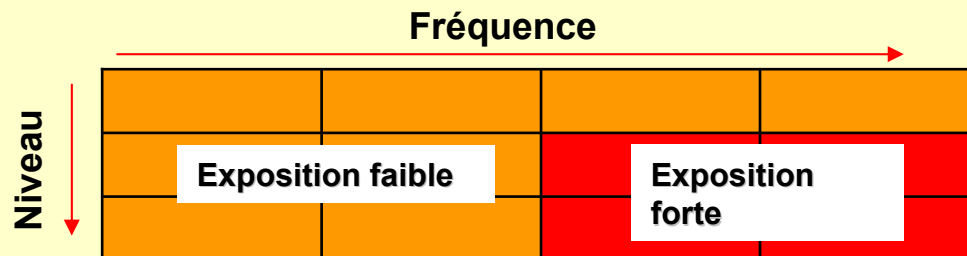
- Niveau de la fonction rénale caractérisé par le **Débit de Filtration Glomérulaire** (DFG) estimé par l'équation MDRD^a, en ml/min/1,73m²
- Événement étudié
 - **IRT définie selon l'ANAES^b par:**
 - DFG < 15 ml/min/1,73m² irréversiblement
 - Traitement de suppléance (dialyse ou greffe)
 - ➔ **16 sujets exclus des analyses en raison DFG < 15 ml/min/1,73m² à la date de BR**

^aModification of Diet in Renal Disease [Levey, et al. 1999]

^bAgence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé

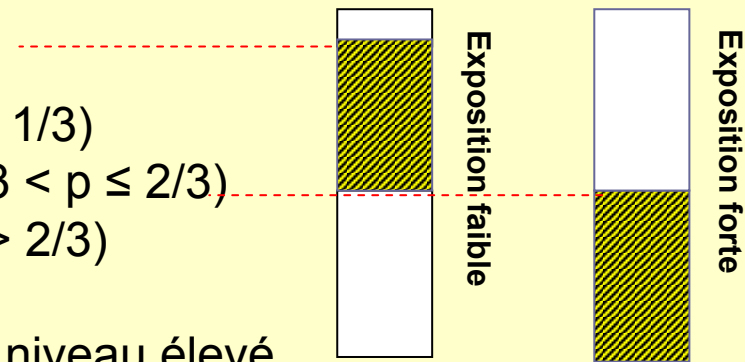
Évaluation des expositions: au cas par cas - expertise

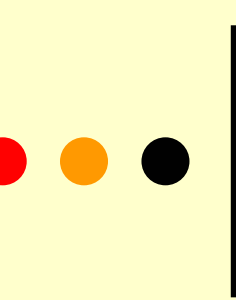
- Histoire professionnelle recueillie par interviews à partir d'un questionnaire
 - **Date de début et de fin d'emploi**
 - **Nom d'emploi et secteur d'activité**
 - **Produits manipulés et fréquence d'utilisation**
- Attribution à chaque emploi de:
 - **Probabilité d'exposition: de 0 à 3**
 - **Niveau d'exposition: faible, moyen, fort**
 - **Fréquence d'exposition: <1 fois/sem; 2h/sem; 2-20h/sem; >20h/sem**



Évaluation des expositions: par emploi – matrice emploi exposition

- Histoire professionnelle recueillie par interviews
 - **Date de début et de fin d'emploi**
 - **Type d'emploi: code BIT 68**
 - **Secteur d'activité: code NACE**
- Matrice Emploi Exposition de Berrino (1995)
 - **Combinaison type d'emploi x secteur d'activité → probabilité d'exposition**
 - **Scores de la matrice:**
 - 10: emploi certainement non exposé
 - 20: emploi possiblement exposé
 - 31: emploi probablement exposé ($p \leq 1/3$)
 - 32: emploi probablement exposé ($1/3 < p \leq 2/3$)
 - 33: emploi probablement exposé ($p > 2/3$)
 - 40: emploi certainement exposé
 - 50: emploi certainement exposé à un niveau élevé
 - **Pour un emploi donné: utilisation de la combinaison avec le score maximal**





Analyse statistique

- **Analyse du risque d'IRT lié à l'exposition aux solvants**

- Modèle de Cox par type histologique**

- **Analyse univariée**

- Modèle 1

- **Analyse multivariée**

- Modèle 2: avec ajustement sur âge, sexe
- Modèle 3: avec ajustement complémentaire sur hta et protéinurie



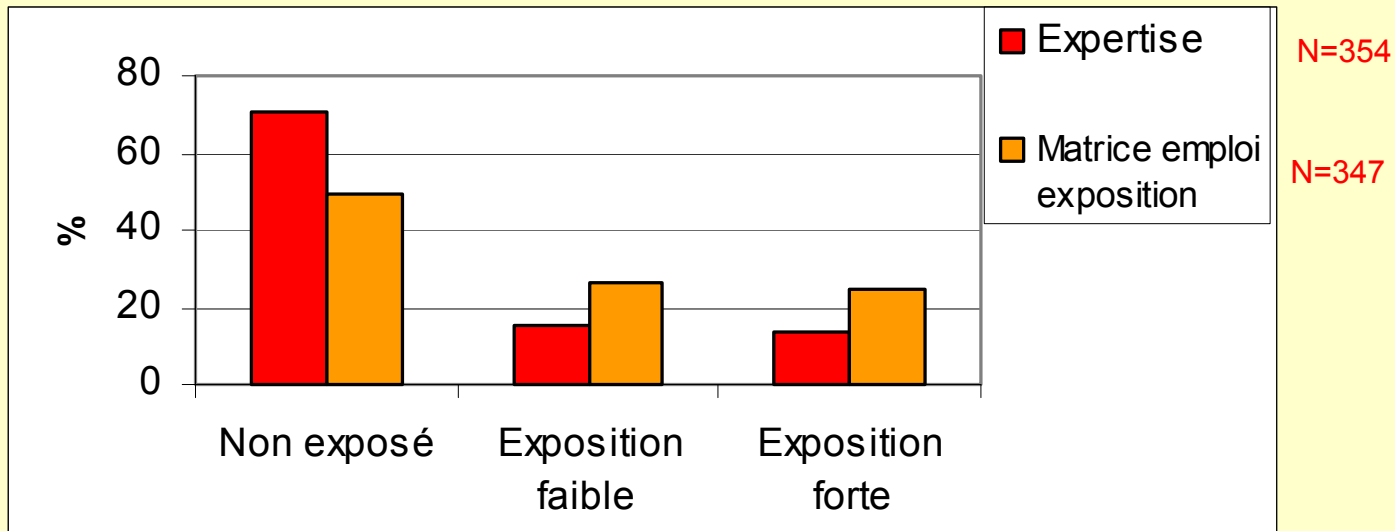
Résultats...

Caractéristiques à l'inclusion

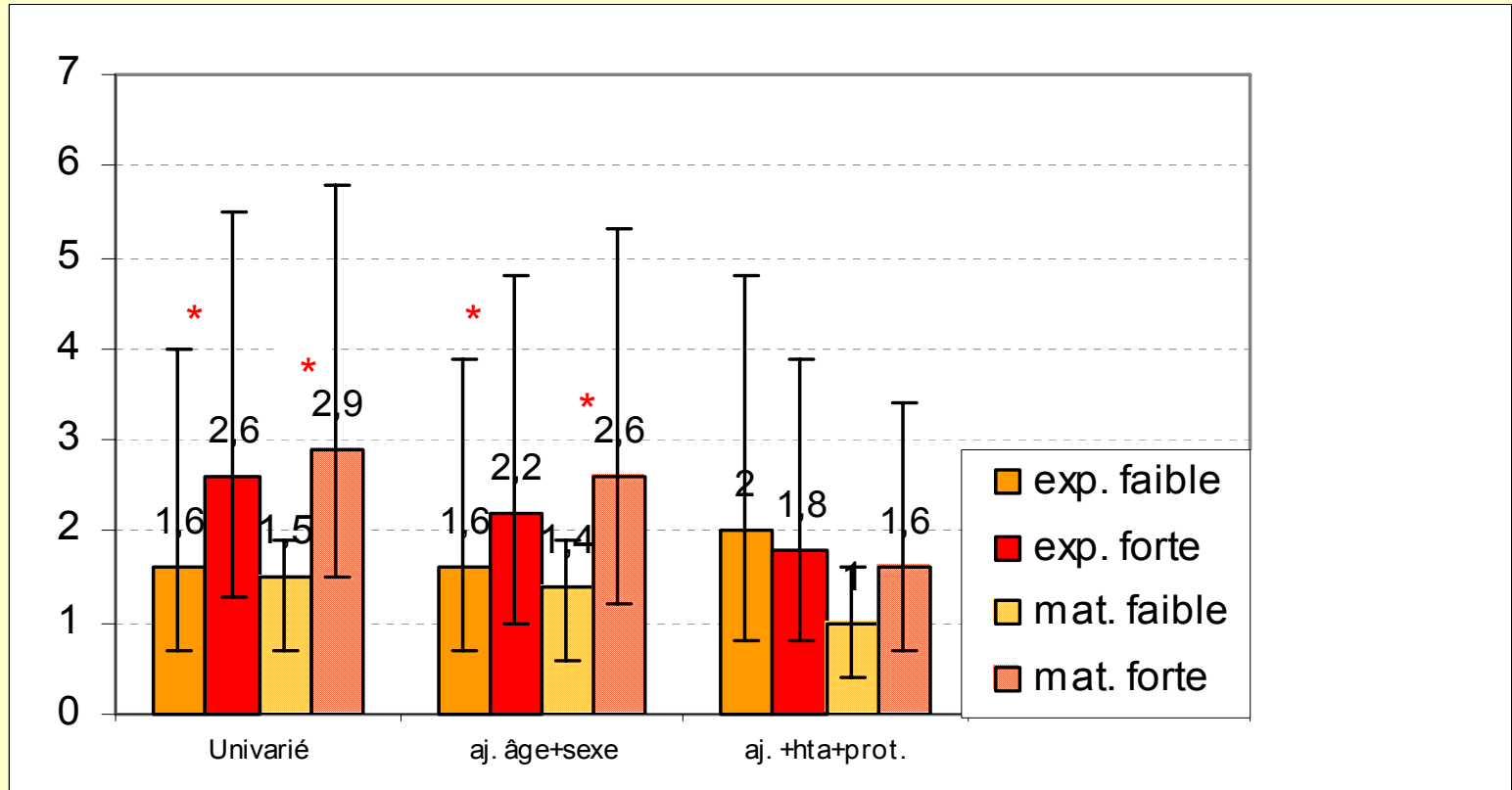
	N	
Age (années)	354	
moyenne ± écart type		42 ± 16
Hommes	258	74%
Type histologique		
IgA N	210	59%
HSF	69	20%
GEM	75	21%
Hypertension	212	60%
Protéinurie (g/24 heures)	348	
médiane (interquartile range)		2.4 (0.9 – 5.0)
Débit de filtration glomérulaire (ml/min/1.73m²)	354	
moyenne ± écart type		64 ± 32
GFR < 15 ml/min/1.73m ²	16	4%

Expositions avant le diagnostic

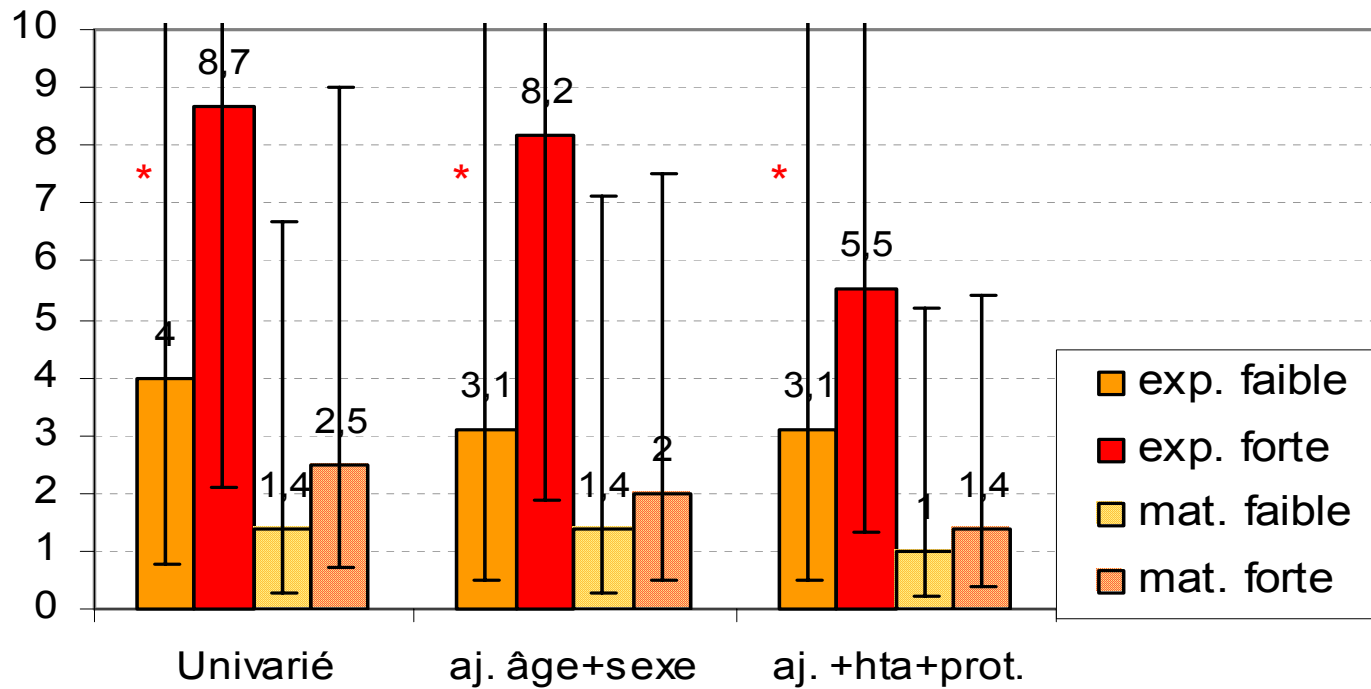
- Fréquences d'exposition selon la méthode d'évaluation



Risque d'IRT associé au niveau d'exposition avant diagnostic: IgA



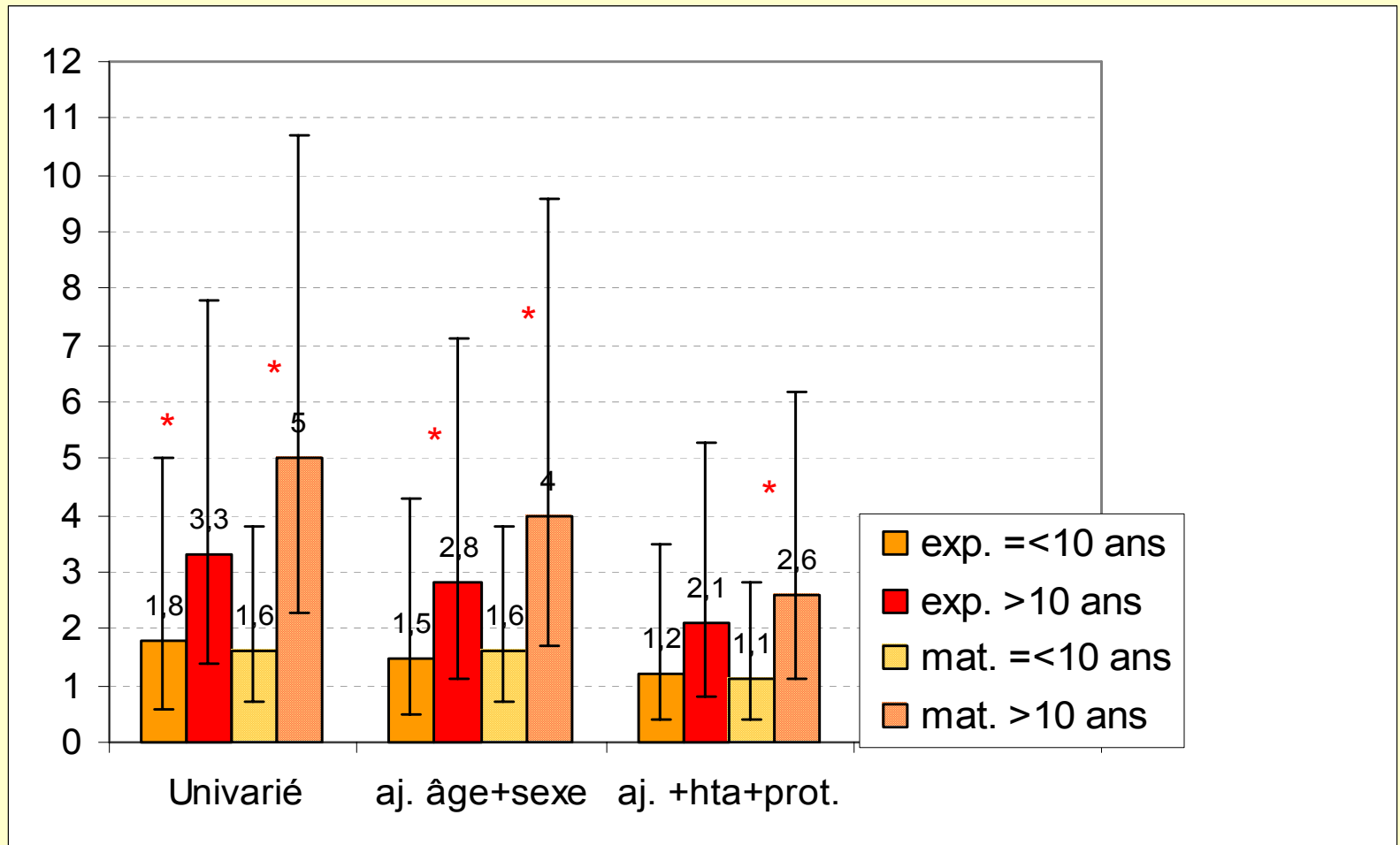
Risque d'IRT associé au niveau d'exposition avant diagnostic: GEM



Risque d'IRT associé au niveau d'exposition avant diagnostic: HSF

			Model 1	Model 2	Model 3
	N	IRT	Hazard ratios (95% Confidence Interval)		
Expertise					
Non	47	40%	Ref.	Ref.	Ref.
Faible	12	0%	–	–	–
Fort	10	30%	0.5 (0.2– 1.8)	0.7 (0.2 – 2.4)	0.5 (0.1 – 2.1)
MEE					
Non	20	40%	Ref.	Ref.	Ref.
Faible	21	24%	0.6 (0.2– 1.8)	0.7 (0.2 – 2.0)	0.6 (0.2 – 1.8)
Fort	18	28%	0.7 (0.2– 1.9)	0.9 (0.3 – 2.7)	0.7 (0.2 – 2.3)

Risque d'IRT associé à la durée d'exposition avant diagnostic: IgA



Risque d'IRT associé au maintien des expositions après diagnostic: IgA

			Model 1	Model 2	Model 3
	N	IRT	Hazard ratios (95% Confidence Interval)		
Expertise					
Jamais	167	19%	Ref.	Ref.	Ref.
Avant diagnostic seulement	16	37%	2.8 (1.2 – 6.8)	2.3 (0.9 – 5.9)	1.7 (0.7 – 4.2)
Avant et après diagnostic	9	44%	2.4 (0.8 – 6.8)	2.3 (0.8 – 6.5)	2.1 (0.8 – 6.8)
JEM assessment					
Jamais	147	17%	Ref.	Ref.	Ref.
Avant diagnostic seulement	29	32%	2.1 (1.0 – 4.5)	1.8 (0.8 – 4.0)	1.1 (0.5 – 2.5)
Avant et après diagnostic	12	50%	3.3 (1.3 – 8.0)	3.0 (1.2 – 7.4)	3.2 (1.3 – 8.1)



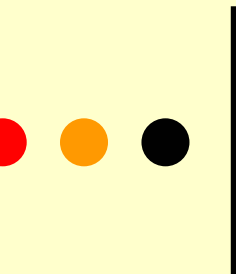
En Résumé

- Pour GEM
 - **Effet dose réponse lié au niveau d'exposition avant diagnostic**
- Pour IgA
 - **Excès de risque d'IRT associé:**
 - **au niveau d'exposition avant diagnostic**
 - **à la durée d'exposition avant diagnostic**
 - **au maintien d'expositions après diagnostic**
- Pour HSF
 - **Aucun effet constaté**



Conclusion

- Hypothèse initiale de l'impact des solvants sur IRT:
 - ➔ **vérifiée pour au moins deux types histologiques**
- 😊 Points forts de l'étude
 - **Diagnostics confirmés par experts**
 - **Prise en compte des facteurs de risque de progression**
 - **Deux méthodes d'évaluation des expositions**
- 😞 Points faibles
 - **Éligibles non inclus (27%)** : 562 cas éligibles, **354 cas inclus**
 - **Taille de l'échantillon**



Impacts en terme de santé/travail

- Dépistage de la protéinurie à l'initiation d'un emploi fortement exposé aux solvants
- Surveillance régulière de la protéinurie chez les sujets exposés
- Renforcement des mesures de protection (ventilation, masque) aux postes des personnes atteintes de néphropathies glomérulaires, voire changement de poste



Remerciements

- Étude soutenue et financée par :
 - Ministère en charge de l'Environnement
 - Programme Hospitalier de Recherche Clinique
 - Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Énergie:
bourse de thèse



Questions ?

