



**HAL**  
open science

# La néphrite tubulo-interstitielle chronique dans les communautés agricoles dite “ CINAC ” à La Réunion

Juliette Belanger

► **To cite this version:**

Juliette Belanger. La néphrite tubulo-interstitielle chronique dans les communautés agricoles dite “ CINAC ” à La Réunion. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03120557

**HAL Id: dumas-03120557**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03120557v1>**

Submitted on 25 Jan 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX – U.F.R DES SCIENCES MÉDICALES

2020 – Thèse n° 3147

THÈSE POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Discipline : Néphrologie

Présentée et soutenue publiquement

Le 15 octobre 2020

Par Juliette BELANGER

Née le 17 avril 1992, à Toulouse

# La néphrite tubulo-interstitielle chronique dans les communautés agricoles dite « *CINAC* » à la Réunion

Directeur : Pr Christian Combe

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Henri Vacher-Coponat, président

Madame la Professeur Claire Rigother, rapportrice

Madame la Professeur Isabelle Baldi, examinatrice

Monsieur le Professeur Marc DeBroe, examinateur

Monsieur le Professeur Christian Combe, directeur de thèse

université  
de **BORDEAUX**

**Collège santé**  
de l'université de Bordeaux

Médecine - Pharmacie - Odontologie - Santé publique - Thermalisme  
Formations en soins et paramédicales



# REMERCIEMENTS

A mon président du jury :

**Monsieur le Professeur Henri Vacher-Coponat,**

Vous me faites l'honneur de présider mon jury et de juger mon travail. J'espère que celui-ci réussira à vous donner envie de poursuivre l'étude de *CINAC* à la Réunion dans les années à venir. Merci de m'avoir apporté votre aide lorsque j'ai été confronté à des doutes dans l'élaboration de ma thèse.

A mon directeur de thèse :

**Monsieur le Professeur Christian Combe,**

Je vous remercie de m'avoir proposé l'étude de ce sujet qui m'a permis de découvrir à la fois cette néphropathie et les problématiques environnementales et agricoles de l'île de la Réunion. Je vous remercie également de m'avoir permis de travailler avec le Pr DeBroe. Vos conseils et encouragements étaient très appréciés.

A ma rapportrice de thèse :

**Madame la Professeur Claire Rigother,**

Je te remercie d'avoir accepté la double tâche de faire partie de mon jury et d'être la rapportrice de mon travail. Je te remercie également pour ce que tes enseignements lors de mon passage dans le service de néphrologie de Bordeaux. Exercer à tes côtés a enrichi ma vision de notre spécialité.

A mes examinateur-ice-s :

**Monsieur le Professeur Marc DeBroe,**

Je vous remercie pour la grande aide que vous m'avez apportée dans ce travail. Pouvoir étudier ce sujet à vos côtés était un grand honneur. Vos longues heures consacrées à cette étude et nos échanges quasi hebdomadaires m'ont été d'un grand soutien. J'espère que nous pourrions continuer à collaborer afin de poursuivre l'étude de *CINAC* à la Réunion.

**Madame la Professeur Isabelle Baldi,**

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je suis ravie qu'une femme ayant autant étudié l'exposition professionnelle aux pesticides et ses conséquences puisse juger mon travail et m'apporter son avis d'experte.



A Adrien MAILLOT, épidémiologiste responsable du Dispositif ToxicoVigilance Océan Indien du CHU de la Réunion que j'ai pu rencontrer grâce à l'Unité de Soutien Méthodologique de l'université de la Réunion,

Je te remercie pour le temps que tu as consacré à mon travail, tant sur le plan organisationnel, technique et statistique. Je te remercie aussi de m'avoir poussée à croire à mon projet lorsque j'ai pu avoir des doutes.

Aux patients dialysés et au patient transplanté qui ont accepté d'être interrogés dans le cadre de mon travail en m'accordant leur confiance. Echanger avec eux sur leurs conditions de travail et leur pathologie a été un moment humainement très intéressant et enrichissant.

Aux néphrologues qui ont accepté de participer à cette étude et qui m'ont permis d'intervenir dans les centres dont ils avaient la responsabilité : les Docteurs Aizel, Amaouche, Ardeleanu, Baillet, Bourgeon, Di Ascia, Genin, Guisérix, Mezghani et Parent. Merci de m'avoir accordé votre confiance et pour l'accueil qui m'a été réservé dans vos centres respectifs.

A tous les médecins et les personnels paramédicaux qui m'ont accueillie en tant qu'interne et qui m'ont permis de me former et de découvrir les champs infinis de la médecine. Merci notamment aux services de néphrologie et de réanimation polyvalente de Saint-Pierre qui m'ont chacun accueillie à deux reprises pour mon plus grand bonheur.

A mes parents, Madeleine et Philippe qui m'ont élevée dans la bienveillance et m'ont apporté l'ouverture vers l'extérieur grâce à laquelle j'ai pu devenir la femme et médecin que je suis aujourd'hui. Merci de m'avoir aimée et soutenue dans chaque moment de ma vie.

A Chantal et Laurent qui sont entrés dans ma vie alors que je n'étais déjà plus une enfant mais qui m'ont considéré comme une des leurs.

A mon grand frère, Pierre, qui ne m'a pas toujours montré l'exemple mais qui a su me montrer qu'en restant soi-même et en étant à l'écoute on pouvait aller très loin dans la vie.

A ma sœur, Julie, qui a su être la petite sœur dont je rêvais quand j'étais enfant, et bien plus encore. J'espère à mon tour te montrer la voie pour que tu t'épanouisses dans tout ce que tu entreprends.

Au reste de ma famille et notamment à mes deux grand-mères qui sont parties cette année. Merci de votre soutien.

A mes 4 amies d'enfance, Coline, Julie, Maëlle et Marine qui sont un soutien infaillible depuis tant d'années, merci d'avoir été là dans les moments les plus difficiles mais surtout de m'avoir fait vivre les meilleurs.

A mes amis de fac,

Valérie, merci d'avoir été mon binôme de choc tout au long de ces années, merci de m'avoir fait connaître Adri qui est un mec super et saches que je suis impatiente de rencontrer votre Louisa.

Mathilde, merci pour ces moments de partage et voyages vécus ensemble, il me tarde de revenir pour votre mariage avec Damien.

Marine, merci pour les bons moments partagés au cours de nos années d'études et j'espère que le métier de Johan vous fera encore un peu voyager.

Delphine et Bastien, merci de m'avoir glissé dans l'oreille que l'internat Océan Indien était envisageable et même agréable, merci également pour tous les bons moments passés ensemble.

A mes colocataires de la Réunion,

Léa, merci d'avoir été là dès les premiers moments, merci d'avoir partagé toutes ces premières fois avec moi, merci de m'avoir tant de fois donné le sourire et faite rire. Je suis contente de te savoir heureuse avec Antoine, ton male alpha.

Thomas, merci d'avoir aussi partagé les premiers moments sur l'île avec nous, merci pour ces fou-rires et tes appels à l'aide pour les *babouk*, sans oublier Julie qui est passée du statut de « copine de » à « amie » en un tour de main.

Alex, je repense à tes week-ends dans le sud du début et à toute l'insouciance qui accompagnait ces moments. J'ai aimé partager la suite de l'aventure réunionnaise avec toi et Francine.

Anthony, Digé et John, merci à vous qui avez été également des super colocataires.

Sophie, merci d'avoir partagé ce confinement avec moi, merci de m'avoir montré qu'on pouvait être quelqu'un de bien autant au travail que dans la vie de tous les jours et enfin merci de m'avoir appris à faire les soupes à la poêle (je t'avais dit que je ne l'oublierais pas celle-là).

A mes co-internes qui ont partagé mes stages d'internat à la Réunion et à Bordeaux, notamment

Sarra, merci pour tous les moments passés en stage mais surtout ceux passés en dehors.

Emmanuel, merci pour les moments partagés en stage, pour ton soutien, toujours discret mais toujours au rendez-vous, et pour les moments de détente autour des jeux de société. J'en profite pour remercier Laurie avec qui j'ai aimé discuter et danser.

Felix, merci pour ton écoute, ton soutien et la découverte de Chilly Gonzales.

Merci également à Arthur, Mathieu, Pierre, Marine, Hugo et aux frères Berthoms pour les moments partagés au DU de dialyse de Strasbourg.

A Camille, Elise et Pauline qui ont su être des amies en plus d'être de super infirmières avec qui j'ai aimé travailler.

A Amélie, qui a été une amie fidèle. Merci pour nos moments et nos discussions ici ou ailleurs, à très bientôt à Tahiti.

A Clément et Meryll pour leur amitié et la bonne humeur qui s'est dégagée de chacun de nos échanges.

Un dernier merci pour votre soutien de près ou de loin et dans le désordre à Coline, Sam, Baptiste, Diane, Pauline, Annie, Floriane, Alban, Lionel, Cris, Manu, Maeva, Alix, Quentin, Charline et Alexandra.

## TABLE DES MATIERES

<b>ABREVIATIONS</b> .....	<b>9</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>11</b>
<b>I - LA NEPHRITE TUBULO-INTERSTITIELLE CHRONIQUE DANS LES COMMUNAUTES AGRICOLES OU CHRONIC INTERSTITIAL NEPHRITIS IN AGRICULTURAL COMMUNITIES (CINAC)</b> .....	<b>11</b>
1) Epidémiologie .....	11
2) Définition clinique et paraclinique.....	12
3) Causes évoquées .....	13
4) Mise en évidence de lésions anatomopathologiques chez les patients atteints de CINAC .....	16
<b>II- L'USAGE DES PESTICIDES A LA REUNION</b> .....	<b>18</b>
1) Définition des pesticides, des biocides et des produits phytopharmaceutiques (PPP) .....	18
2) Les pesticides dans l'agriculture à la Réunion .....	19
3) Le cas particulier de la canne à sucre – Programme MATPHYTO .....	21
4) L'usage domestique des pesticides .....	22
5) La présence de pesticides dans l'eau distribuée .....	22
6) La présence de pesticides dans les aliments.....	23
7) La gestion de la lutte anti-vectorielle (LAV) et l'exposition aux insecticides .....	23
<b>III- MECANISMES D'ACTION DES PESTICIDES UTILISES DANS L'AGRICULTURE A LA REUNION ET TOXICITE RENALE POTENTIELLE</b> .....	<b>25</b>
<b>IV- LA MALADIE RENALE CHRONIQUE A LA REUNION</b> .....	<b>37</b>
<b>V- OBJECTIFS DE L'ETUDE</b> .....	<b>38</b>
<b>METHODES</b> .....	<b>39</b>
<b>I- PATIENTS</b> .....	<b>39</b>
<b>II- EVALUATION DE L'EXPOSITION AUX PESTICIDES</b> .....	<b>40</b>
<b>III- DEFINITION D'UN CAS SUSPECT DE CINAC</b> .....	<b>41</b>
<b>IV- AUTRES DEFINITIONS</b> .....	<b>42</b>
<b>V- ANALYSES STATISTIQUES</b> .....	<b>43</b>
<b>RESULTATS</b> .....	<b>44</b>
<b>I- PATIENTS</b> .....	<b>44</b>
<b>II- CARACTERISTIQUES DES PATIENTS PRESENTANT UNE POTENTIELLE CINAC A L'INCLUSION DANS L'ETUDE</b> .....	<b>44</b>
<b>III- CARACTERISTIQUES DES PATIENTS LORS DE LEUR PREMIER CONTACT AVEC LE NEPHROLOGUE (TABLEAU 2)</b> .....	<b>45</b>
<b>IV- TRAVAIL AGRICOLE ET UTILISATION DE PESTICIDES</b> .....	<b>46</b>
<b>V- CORRELATION ENTRE LE TRAVAIL AGRICOLE, L'UTILISATION DES PESTICIDES ET L'EVOLUTION DE LA FONCTION RENALE</b> .....	<b>47</b>
<b>FIGURES ET TABLEAUX</b> .....	<b>48</b>
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>58</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>64</b>
ANNEXE A – CLASSIFICATION ET PRONOSTIC DE LA MALADIE RENALE CHRONIQUE EN FONCTION DU DFG ET DE L'ALBUMINURIE SELON <i>KDIGO</i> (136) .....	64
ANNEXE B – PHOTO D'UN PULVERISATEUR AGRICOLE A DOS .....	65
ANNEXE C – NEPHROTOXICITE DES PESTICIDES UTILISES A LA REUNION .....	66
ANNEXE D – DECOUPAGE DE L'ILE DE LA REUNION EN ZONES EST ET OUEST PAR SANTE PUBLIQUE FRANCE .....	69
<b>REFERENCES</b> .....	<b>70</b>
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE</b> .....	<b>83</b>
<b>RESUMÉS EN FRANÇAIS ET EN ANGLAIS</b> .....	<b>80</b>

## **TABLE DES FIGURES ET DES TABLEAUX**

<b>Figure A – La répartition de la surface agricole utile de l’île de la Réunion.....</b>	<b>19</b>
<b>Figure B – Tête de classement des ventes de glyphosate par hectare de SAU par département en 2017.....</b>	<b>20</b>
<b>Figure 1 – Diagramme de flux.....</b>	<b>48</b>
<b>Figure 2 – Répartition des patients inclus selon leur centre de dialyse et en fonction de la répartition des surfaces agricoles utilisées en 2019.....</b>	<b>49</b>
<b>Figure 3 –Répartition des patients inclus par leur score d’exposition individuelle (EIS).....</b>	<b>50</b>
<b>Figure 4 – Répartition des scores d’exposition globale pour les 29 patients dont l’interrogatoire était considéré fiable.....</b>	<b>50</b>
<b>Tableau 1 – Caractéristiques démographiques des patients inclus dans l’étude.....</b>	<b>51</b>
<b>Tableau 2- Caractéristiques lors du diagnostic de maladie rénale chronique.....</b>	<b>52</b>
<b>Tableau 3 - Travail agricole et utilisation de pesticides.....</b>	<b>53</b>
<b>Tableau 4 - Corrélation entre le travail agricole, l’usage des pesticides et l’évolution de la fonction rénale.....</b>	<b>55</b>

# ABREVIATIONS

*AHS : Agricultural Health Study*

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire, alimentation, environnement, travail

BNVD : Banque Nationale des Ventes de produits phytopharmaceutiques par les Distributeurs agréés

CGSS : Caisse Générale de Sécurité Sociale

*CINAC : Chronic Interstitial Nephritis in Agricultural Communities*

*CKDu : Chronic Kidney Disease of unknown etiology*

CPK : Créatine-Phosphokinase

DAAF : Direction de l'Alimentation, de l'Agriculture et de la Forêt

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DGCCRF : Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

DOM : Départements d'Outre-Mer

DTV-OI : Dispositif Toxicovigilance - Océan Indien

EIQ : Écart interquartile

FDSEA : Fédération Départementale des Syndicats des Exploitants Agricoles

G6PD : Glucose-6-phosphate déshydrogénase

HPPD : 4-Hydroxyphénylpyruvate dioxygénase

IgA : Immunoglobuline A

INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques

*KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes*

LAV : lutte anti-vectorielle

*MATE1 : Multidrug and Toxin Extrusion 1*

*MATE2-K : Multidrug and Toxin Extrusion 2*

MATPHYTO : Matrices cultures-expositions aux produits phytosanitaires

*MDR1 : Multidrug resistance protein 1*

ME : Microscopie Electronique

*MEN : Mesoamerican Nephropathy*

MO : Microscopie Optique

NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

POEA : Polyoxyéthylène amine

PPP : Produit phytopharmaceutique

REIN : Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie

SAU : Surface agricole utile

*SERA : Syracuse Environmental Research Associates*

*SNP : Single nucleotide polymorphism*

*TGF-  $\beta$  : Transforming growth factor- $\beta$*

TOM : Territoire d'Outre-Mer

# INTRODUCTION

## I - LA NEPHRITE TUBULO-INTERSTITIELLE CHRONIQUE DANS LES COMMUNAUTES AGRICOLES OU *CHRONIC INTERSTITIAL NEPHRITIS IN AGRICULTURAL COMMUNITIES (CINAC)*

### 1) EPIDEMIOLOGIE

Depuis la fin des années 1980, de nombreux cas de maladies rénales chroniques ont été décrits dans les communautés agricoles du Sri Lanka(1) et d'Amérique Centrale(2), chez des patients ne présentant pas les facteurs de risque classiques de la maladie rénale chronique tels que le diabète et l'hypertension.

L'apparition de ces cas est concomitante d'une phase d'extension importante de l'exploitation agricole mondiale(3).

L'émergence de cette nouvelle pathologie est survenue chez des hommes, travaillant dans la culture de la canne à sucre en Amérique Centrale, et dans les rizières au Sri Lanka(4). Bien que cette nouvelle entité ait d'abord été décrite dans ces deux régions, le même type d'atteinte a été décrit et étudié en Egypte et en Inde, ainsi que dans d'autres régions du Monde(4-6).

Cette nouvelle entité a d'abord été nommée « *Mesoamerican nephropathy* » (*MEN*) en Amérique Centrale et « *Chronic Kidney Disease of unknown etiology* » (*CKDu*) chez les agriculteurs Sri Lankais. Devant une présentation clinico-épidémiologique similaire et afin de pouvoir mieux les étudier, ces deux entités ont été nommées de manière commune « *Chronic Interstitial Nephritis in Agricultural Communities* » ou *CINAC* par la communauté scientifique et médicale qui a décrit cette nouvelle néphropathie dans les différentes régions concernées(7,8).

Une étude de mortalité liée à la maladie rénale chronique en Amérique Centrale entre 1997 et 2013 décrit quasiment 48 000 décès de cause rénale, dont 19 533 survenant avant 60 ans, ce qui n'est pas typique dans le cadre de la maladie rénale chronique liée au diabète ou à l'hypertension, qui sont des conditions pathologiques évoluant lentement vers la maladie rénale terminale et entraînant le décès du patient en l'absence de technique de suppléance (dialyse, transplantation). Cette étude met donc en évidence un excès de mortalité liée aux maladies rénales chroniques et sa relation avec l'épidémie de *CINAC*(9).

Les patients atteints de *CINAC* sont typiquement des hommes jeunes, travaillant dans l'agriculture primaire, principalement dans des climats tropicaux, dans des milieux socio-économiques défavorisés et qui sont exposés à des produits agro-chimiques potentiellement toxiques, à travers leur utilisation (inhalation et contact), ainsi que par l'ingestion d'aliments ou d'eau contaminés (10).



Certains cas ont également été décrits chez des patients moins exposés, tels que des patients non-agriculteurs, des femmes et des enfants qui vivent dans les mêmes environnements que les patients les plus souvent atteints (9). Lebov *et al* a également montré qu'il y avait une relation dose-effet entre l'insuffisance rénale terminale des femmes d'agriculteurs (applicateurs de pesticides) et l'importance de l'utilisation des pesticides par leurs maris(11).

## 2) DEFINITION CLINIQUE ET PARACLINIQUE

La présentation clinique de *CINAC* est celle d'une maladie rénale chronique découverte aux stades 3 à 4 selon la classification *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)* (voir Annexe A). La protéinurie est parfois absente, et quand elle existe elle est faible et de type tubulaire. Le Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) estimé au diagnostic est donc compris entre 15 et 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> et la protéinurie relevée est typiquement inférieure à 1g/24h, constituée à moins de 50% d'albumine.

Le reste de la biologie peut révéler une hypokaliémie, une hyponatrémie et une hypomagnésémie dues à une augmentation de la perte d'électrolytes dans les urines(12,13). Une hyperuricémie peut également être mise en évidence chez ces patients(12,14,15).

L'imagerie montre deux reins de taille diminuée, avec des contours irréguliers. Les patients initialement décrits dans les cohortes n'avaient pas de cause traditionnelle de maladie rénale chronique telles que l'hypertension, le diabète ou une glomérulopathie(7). Bien qu'initialement présenté comme un critère d'exclusion, le diabète est actuellement une pathologie reconnue comme pouvant coexister avec *CINAC* et plusieurs patients avec un diabète de type 2 ont eu un diagnostic avéré de *CINAC*, y compris au niveau histologique(16).

Lorsqu'une biopsie rénale est réalisée, les lésions mises en évidence sont aspécifiques. On retrouve une atrophie tubulaire à différents degrés, une inflammation et une fibrose interstitielle, ainsi que des signes de sclérose glomérulaire(13,17).

L'évolution est rapide vers l'insuffisance rénale terminale qui survient dans les 4 à 10 ans suivants le diagnostic et est corrélée au degré d'exposition aux pesticides(18).

### 3) CAUSES EVOQUEES

Plusieurs hypothèses ont été évoquées quant à l'étiologie de cette nouvelle entité, mais aucune n'a fait l'objet d'un consensus la définissant comme agent responsable unique ou principal(4,19).

La pollution environnementale liée aux métaux lourds (plomb, cadmium, arsenic et aluminium), à la dureté de l'eau (minéralisation de l'eau par le calcium et le magnésium), à l'excès de fluor et au déséquilibre entre sodium et calcium dans l'eau(20,21) a été mise en avant initialement. Il y a plusieurs années, l'hypothèse de la présence de strontium (Sr) et de silice (SiO<sub>2</sub>) à une concentration élevée dans l'eau potable avait été avancée dans la région d'Hyderabad en Inde. Cependant, le strontium n'a pas montré de néphrotoxicité lorsqu'il était administré à des rats à une dose élevée et la silice, bien que néphrotoxique lorsqu'elle est inhalée, provoque des glomérulopathies, ce qui n'est pas retrouvé chez les patients atteints de *CINAC*(22). La leptospirose a été évoquée comme une cause possible de *CKDu* du fait de l'atteinte du tubule contourné proximal retrouvée chez les patients qui présentent cette infection et du fait de l'exposition importante des agriculteurs à cette zoonose, d'autant que le DFG estimé des patients immunisés contre la leptospirose était significativement plus bas que celui des patients qui ne présentaient pas d'anticorps dirigés contre la leptospirose dans une revue systématique de la littérature(23,24). La présence de facteurs génétiques prédisposant(25) a également été étudiée(26), mais aucune de ces causes n'a apporté la preuve de sa responsabilité dans cette néphropathie(26,27).

Deux causes principales sont actuellement avancées pour expliquer l'apparition de *CINAC* dans le secteur de l'agriculture :

- d'une part l'exposition répétée à la chaleur pendant le travail qui entrainerait des épisodes aigus de déshydratation qui mèneraient à leur tour à l'insuffisance rénale chronique
- d'autre part, l'exposition aux pesticides par voie inhalée ou par ingestion dans le contexte de la généralisation de l'agriculture intensive qui nécessite une augmentation de l'utilisation des produits phytopharmaceutiques (PPP).

Plusieurs études soutiennent l'hypothèse d'une néphropathie due au stress thermique vécu par les agriculteurs lors de leur travail, et vont jusqu'à incriminer le réchauffement climatique comme responsable de l'augmentation du nombre de cas depuis la fin du 20<sup>ème</sup> siècle(28,29). Les mécanismes qui conduiraient de la déshydratation répétée à l'installation de la maladie rénale chronique doivent être développés. En effet, la déshydratation est souvent associée à une

dysfonction dite « pré-rénale », due à une diminution de l'afflux sanguin au niveau de l'artère rénale, et cette dysfonction n'est pas associée à des lésions organiques. Si la déshydratation est sévère ou prolongée, les sujets exposés pourraient présenter une insuffisance rénale aiguë organique dans le cadre d'une hyperthermie maligne, d'une hypotension artérielle prolongée ou d'une rhabdomyolyse, mais cette insuffisance rénale aiguë serait symptomatique et ne correspond pas à la pathologie rénale chronique d'installation progressive dont il est question ici. Trois mécanismes hypothétiques sont avancés pour expliquer l'installation de la maladie rénale chronique en lien avec des épisodes de déshydratation répétés.

- Tout d'abord, l'hyperosmolarité induite par la déshydratation va entraîner une augmentation de la sécrétion de vasopressine. Cette hormone est à son tour responsable d'une augmentation de la rapidité de progression de l'insuffisance rénale chronique, en entraînant, via la stimulation des récepteurs V2 exprimés au niveau de la membrane péri-tubulaire, une hyperfiltration glomérulaire qui va à son tour être responsable d'une augmentation de l'activité de réabsorption tubulaire et ainsi entraîner des dommages au niveau glomérulaire, tubulaire et au niveau de l'interstitium. Les effets de la vasopressine sur le parenchyme rénal des patients insuffisants rénaux chroniques sont comparés aux effets d'un régime riche en protéines car les deux mécanismes entraînent une augmentation de la quantité d'urée à filtrer par les reins. L'apparition d'une hypertrophie rénale est également favorisée par la vasopressine dans ce contexte(30).
- La déshydratation peut également entraîner plus rarement une hyperuricémie due à une augmentation de la production d'acide urique et à une diminution de son excrétion en lien avec la vasoconstriction rénale(31). L'hyperuricémie est un facteur d'accélération de la progression de la fibrose interstitielle chez des rats atteints d'insuffisance rénale chronique(32) et est reconnue comme un facteur indépendant de progression de la pathologie rénale chez les patients atteints de néphropathie à immunoglobuline A (IgA)(33,34).
- Enfin, un autre effet de l'hyperosmolarité est une activation d'une voie d'aldose-réductase, qui va transformer du glucose en fructose, qui sera à son tour métabolisé par la fructokinase présente dans le tubule proximal, ce qui entraîne la libération de facteurs oxydants, de chemokines et d'acide urique, entraînant un stress oxydatif. Celui-ci est alors responsable d'agressions au niveau des cellules tubulaires et participe à favoriser la fibrose(35). Une fibrose peu importante était mise en évidence dans un modèle murin soumis à des épisodes de déshydratation répétés 5 jours par semaine pendant 5 semaines(36).

Plusieurs études réfutent l'idée d'une étiologie uniciste en lien avec le stress thermique. Le rôle potentialisateur de la déshydratation n'est pas remis en cause mais son entière responsabilité n'est pas soutenue par les auteurs de ces études. Un des arguments avancés est l'existence de signes

extra-rénaux chez les patients atteints de *CINAC*. Certains présentent en effet des signes neurologiques à type de myoclonies et de surdité neurosensorielle, ainsi que des atteintes artérielles des membres inférieurs(12). L'autre argument principal avancé est l'absence d'augmentation de l'incidence des néphropathies interstitielles dans des zones géographiques qui présentent les mêmes conditions climatiques que les zones touchées mais dans lesquelles l'usage des pesticides est beaucoup moins répandu, comme à Cuba, Myanmar ou encore dans la province Nord du Sri-Lanka, région dans laquelle la vente de produits agro-chimiques est interdite en raison de leur utilisation détournée pour produire des explosifs par des groupes terroristes(21,37).

Enfin, l'atteinte des femmes, adolescents et enfants issus des mêmes communautés mais qui ne travaillent pas dans les champs et ne sont donc pas soumis au stress thermique, est un argument de plus en défaveur d'une néphropathie en lien avec la déshydratation répétée(7,8).

Une revue systématique des articles épidémiologiques au sujet de la responsabilité des pesticides dans l'apparition de *CINAC* publiée dans *Environmental Health* en 2017(38), ne retrouvait pas d'évidence épidémiologique forte pour une association entre l'usage de pesticides et *CINAC*. Le message principal de cet article était le manque de niveau de preuve des études épidémiologiques à ce sujet et notamment leur manque d'uniformisation. L'exposition aux pesticides était souvent renseignée de manière peu précise et la diversité des produits et du type d'exposition n'était pas retranscrite dans les études. De plus, la plupart des études étaient transversales avec un faible niveau de preuve. Enfin, il faut noter que certaines études analysées utilisaient la protéinurie comme marqueur alors que *CINAC* est une néphropathie dans laquelle la protéinurie est faible ou absente(39).

En 2016, l'étude de cohorte de JF Lebov *et al*, publiée dans *Occupational and Environmental Medicine* qui s'intéressait à l'association entre l'utilisation spécifique de plusieurs pesticides et l'insuffisance rénale terminale chez des agriculteurs de l'Iowa et de la Caroline du Nord, a montré une association significative entre le risque d'insuffisance rénale terminale et l'utilisation intense de 5 herbicides que sont le paraquat, le métolachlore, l'alachlore, l'atrazine et la pendiméthaline ainsi que l'insecticide perméthrine(18).

Une méta-analyse de très bon niveau méthodologique menée par E. Chapman *et al* et publiée dans le *PanAmerican Journal of Public Health* en 2019 a tenté d'évaluer l'association entre *CINAC* et les étiologies les plus souvent avancées à travers une revue systématique de 65 articles, dont 4 revues de la littérature. Les résultats de cette méta-analyse suggèrent que l'exposition aux produits agro-chimiques et le travail dans l'agriculture augmentent le risque de *CINAC*. La significativité était atteinte pour le travail dans l'agriculture, et uniquement après exclusion des études transversales

pour l'utilisation de produits agro-chimiques. L'exposition aux métaux lourds, à la déshydratation due à la chaleur et à d'autres toxiques comme l'alcool et le tabac n'était pas associée au risque de développement d'une maladie rénale chronique(27).

#### 4) MISE EN EVIDENCE DE LESIONS ANATOMOPATHOLOGIQUES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CINAC

La mise en évidence de lésions anatomopathologiques avec une bonne sensibilité chez les patients atteints de CINAC a été rendue possible grâce à l'étude de B. Vervaeke *et al* parue dans *Kidney International* en février 2020(16).

Cette étude a analysé les biopsies rénales de patients atteints de CINAC d'après les critères clinico-épidémiologiques évoqués plus haut, issus de 4 pays (le Sri-Lanka, l'Inde, Le Salvador et la France). Il a initialement été mis en évidence en microscopie optique (MO) des granules argyrophiles à la coloration de Jones dans les cellules tubulaires proximales des patients atteints. Ces granules présentaient une auto-fluorescence.

La mise en évidence en immunofluorescence d'une positivité des granules pour la Cathepsine B, qui est une protéase intra-lysosomale et la *Lysosomal associated membrane protein 1 (LAMP1)*, qui est une protéine lysosomale membranaire, a permis de déterminer que ces granules correspondaient à des lysosomes. L'architecture des cellules tubulaires proximales était hétérogène, avec des cellules qui conservaient leur aspect normal et d'autres qui présentaient un affaissement, une perte de leur bordure en brosse ou une atrophie. Les granules argyrophiles étaient plus souvent présentes dans les tubules atrophiques mais pouvaient également être retrouvées dans des cellules tubulaires proximales d'architecture conservée. Les trois segments du tubule contourné proximal étaient concernés par ces atteintes. Ces observations plaident en faveur d'une apparition précoce des granules argyrophiles au cours de la pathologie, avant la destruction des cellules tubulaires.

L'analyse en microscopie électronique (ME) des biopsies sélectionnées retrouvait de grandes inclusions dans les cellules tubulaires proximales correspondant à des lysosomes, remplis d'agrégats denses dépourvus de membrane. Ces inclusions correspondaient à l'emplacement des granules argyrophiles mises en évidence en MO. Ces caractéristiques conféraient à ces biopsies un phénotype lysosomal dit aberrant, défini par la présence de grands (> 1.2 µm) lysosomes dysmorphiques contenant des agrégats denses, dispersés arrondis et/ou irréguliers en ME.

Des lésions similaires étaient retrouvées dans des biopsies de greffons issues de patients qui recevaient un traitement par anti-calcineurine. La quantité de lésions dans les greffons était

croissante au cours du temps (biopsies réalisées à l'implantation, après 6 mois et après 12 mois de traitement par anti-calcineurine).

L'étude a également analysé en MO et ME des biopsies de rats exposés aux anti-calcineurines, de rats déshydratés et de rats contrôles. De grands lysosomes dysmorphiques (sans agrégats denses) étaient observés chez les rats exposés aux anti-calcineurines, alors qu'ils n'étaient pas retrouvés chez les rats contrôles ou déshydratés.

Ces observations sont intéressantes lorsqu'on sait que les produits agro-chimiques les plus répandus au Sri-Lanka et au Salvador, tels le glyphosate, le paraquat et les pyréthroides ont une action inhibitrice directe ou indirecte de la calcineurine, notamment par l'intermédiaire de l'augmentation du stress oxydatif (40–45).

Le rôle pathogène des lysosomes anormaux n'est cependant pas encore défini, et leur présence pourrait être le marqueur d'une toxicité liée à l'inhibition de la calcineurine, sans être la cause de la dégradation de la fonction rénale.

Enfin, ces lésions lysosomales affectant les cellules tubulaires proximales ont été retrouvées chez des patients greffés et non greffés ayant une exposition aux anti-calcineurines, au lithium ou à certaines drogues induisant une néphropathie interstitielle, ainsi que chez des patients présentant une tubulopathie liée à la présence d'une chaîne légère d'immunoglobuline, ou ayant une histoire d'exposition à la lomustine ou au clomiphène.

## II- L'USAGE DES PESTICIDES A LA REUNION

### 1) DEFINITION DES PESTICIDES, DES BIOCIDES ET DES PRODUITS PHYTOPHARMACEUTIQUES (PPP)

La Directive 2009/128/CE, instaurant un cadre communautaire d'action pour parvenir à une utilisation des pesticides compatibles avec le développement durable, définit le terme « pesticide » dans son article 3(46).

Les pesticides sont :

- d'une part, les produits phytopharmaceutiques au sens du règlement (CE) n° 1107/2009 ;
- d'autre part, les produits biocides au sens du règlement (CE) 528/3012

Les produits biocides sont destinés à détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles, à en prévenir l'action ou à les combattre de toute autre manière par une action autre qu'une simple action physique ou mécanique. Ils sont nécessaires pour lutter contre les organismes nuisibles pour la santé humaine ou animale et les organismes qui endommagent les matériaux naturels ou manufacturés.

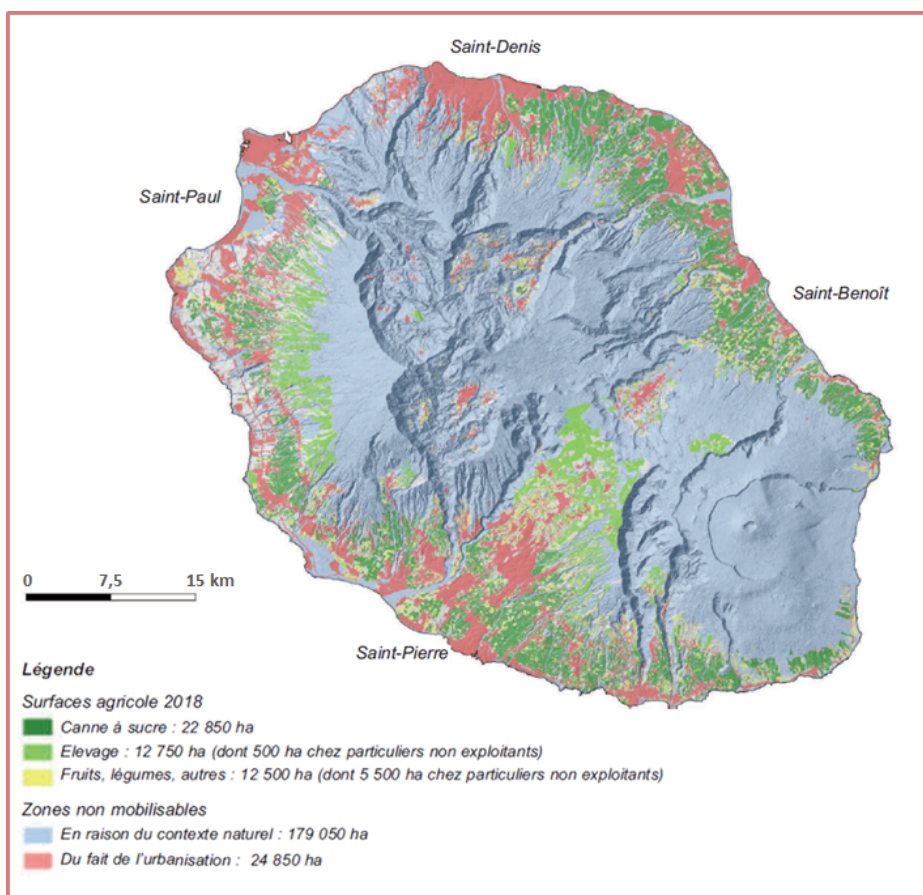
Les produits phytopharmaceutiques permettent de protéger les végétaux en détruisant ou éloignant les organismes nuisibles indésirables (y compris végétaux indésirables) ou en exerçant une action sur les processus vitaux des végétaux.

Ainsi, les deux catégories de pesticides, biocides et produits phytopharmaceutiques, sont définies par leurs usages et non leurs formulations chimiques.

La diversité des produits considérés comme des pesticides est responsable de différentes sources d'exposition. Nous allons tenter de présenter ces sources possibles d'exposition sur le territoire Réunionnais.

## 2) LES PESTICIDES DANS L'AGRICULTURE A LA REUNION

L'agriculture représente une activité socio-économique importante à la Réunion puisque le territoire agricole recouvre 20% de la surface de l'île et occupe 4,4% de la population active, d'après les données de 2016 du recensement agricole et de l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE). La culture de la canne à sucre représente l'activité agricole principale de l'île et recouvre environ 23 000 hectares, soit plus de la moitié de la surface agricole utile (SAU) de l'île(47,48).



**Figure A – La répartition de la surface agricole utile de l'île de la Réunion**

Source : Base d'occupation du sol – Statistique Agricole annuelle – DAAF Réunion – 2019

Les données issues de la Banque Nationale des Ventes de produits phytopharmaceutiques par les Distributeurs agréés (BNVD) de 2017 ont permis d'établir des cartes de répartition des ventes de pesticides sur le territoire Français, départements d'Outre-Mer (DOM) compris. Sur ces cartes, la Réunion fait partie des 10 départements comptant le plus de ventes de pesticides non utilisables pour l'agriculture biologique par hectare de SAU et des 10 départements comptabilisant le plus de ventes de pesticides perturbateurs endocriniens(49) par hectare de SAU. Enfin, la Réunion est le



deuxième département qui comptabilise le plus de vente de Glyphosate par hectare de SAU en 2017, avec une quantité de 1,212 kg/ha(50).

Département	Densité glyphosate (kg/ha)
Vaucluse	1,248
La Réunion	1,212
Martinique	1,142
Gironde	1,029
Aube	1,006
Guadeloupe	0,984
Tarn-et-Garonne	0,953
Gard	0,946
Pyrénées-Orientales	0,755
Charente	0,738

**Figure B – Tête de classement des ventes de glyphosate par hectare de SAU par département en 2017**

Source : *Glyph'Awards – Générations futures* – <https://www.generations-futures.fr/cartes/carte-ventes-de-glyphosate-ha-de-sau-departement-2017>

Une étude sur l'utilisation des produits phytosanitaires à la Réunion, publiée en 2018 par la Direction de l'Alimentation, de l'Agriculture et de la Forêt (DAAF) et menée par la Fédération Départementale des Syndicats des Exploitants Agricoles (FDSEA) de la Réunion, missionnée par la Caisse Générale de Sécurité Sociale (CGSS) et la DAAF, a mis en évidence un manque de respect des règles de bon usage des pesticides(51), avec notamment peu d'exploitants qui avaient un Equipement de Protection Individuel (EPI) adapté et complet, et un renouvellement des EPI ne se faisant pas au moment opportun. Plusieurs agriculteurs interrogés avouaient effectuer des dosages de produits approximatifs, et la tenue obligatoire du registre de culture n'était effectuée que par 50% des exploitants, alors qu'ils avaient tous reçu une formation, devenue obligatoire depuis 2016, pour l'obtention de la carte Certiphyto qui autorise l'utilisation des PPP. Il est à noter que cette formation n'est pas sanctionnée par un contrôle des connaissances et que certains agriculteurs qui la suivent sont illettrés. Enfin, cette étude soulignait l'exposition plus importante des agriculteurs de la

filière maraîchère qui effectuent des traitements plus fréquents et quasiment toujours à l'aide d'un appareil à dos (voir Annexe B). Il est à noter également qu'un certain nombre de cultures mineures ne bénéficient pas de pesticides homologués, ce qui entraîne une augmentation du nombre d'utilisations frauduleuses des produits phytosanitaires sur le territoire(52).

### 3) LE CAS PARTICULIER DE LA CANNE A SUCRE – PROGRAMME MATPHYTO

La culture de la canne à sucre a connu une généralisation d'utilisation des pesticides dès la fin des années 1980 par manque de main d'œuvre, augmentation généralisée de la taille des exploitations (augmentation de la SAU concomitante à une diminution du nombre d'exploitations(48)) et promotion de l'usage des PPP. Le programme « Matrices cultures-expositions aux produits phytosanitaires » (MATPHYTO)(53) a permis d'analyser l'utilisation des pesticides dans la canne à sucre à la Réunion entre 1960 et 2014, publiée par Santé Publique France. Les trois principaux types de PPP utilisés sont les herbicides au premier plan, puis les insecticides et enfin les fongicides(54). Les fongicides sont très rarement utilisés dans la culture de la canne à sucre car les espèces cultivées sont sélectionnées pour résister aux principales maladies fongiques(55).

Les herbicides utilisés jusqu'en 2014 sont les amino-phosphinates comme le gluphosinate d'ammonium (principalement dans l'Est de l'île), les amino-phosphonates représentés par le glyphosate et les aryloxy-acides dont le produit principal est le 2,4-D utilisé en mélange avec l'acide trichloracétique et le chlorate de soude. D'autres herbicides ont été utilisés puis stoppés en 2003 (triazines), 2008 (diuron) et 2013 (acides picoliniques). Il est étonnant de ne pas voir apparaître le paraquat dans cette évaluation, herbicide de la famille des ammoniums quaternaires qui a été largement utilisé par les agriculteurs du secteur de la canne à sucre, avant son interdiction en 2007, alors qu'il était annoncé comme faisant partie des substances prises en compte dans les matrices culture-expositions(53).

L'utilisation des insecticides a été marquée sur le territoire par la lutte obligatoire contre le ver blanc (*Hoplochelus marginalis*) à partir de 1989. L'agent biologique *Beauveria tenella*(96), bactérie spécialement développée contre le ver blanc a été utilisée dès 1997, initialement en association avec le chlorpyrifos-éthyl jusqu'en 2005, puis seul après l'interdiction des organophosphorés. Les organochlorés comme la lindane ont quant à eux été utilisés entre 1970 et 1997, initialement contre le ver blanc puis dans un usage modéré contre les noctuelles.

Enfin, une seule famille de raticides est utilisée dans une lutte organisée, dont les produits sont imposés aux agriculteurs. Le bromadiolone et le chlorphacinone, deux agents coumariniques, sont utilisés en alternance pour éviter les résistances. A partir de 2014, on voit apparaître l'utilisation d'une troisième substance : le brodifacoum, de la famille des anti-vitamine K.

#### 4) L'USAGE DOMESTIQUE DES PESTICIDES

L'usage domestique des pesticides est une source possible d'exposition à ne pas négliger, quand on sait que d'après l'étude « Pesti'home » sortie en 2019 et menée par l'Agence nationale de sécurité sanitaire, alimentation, environnement, travail (ANSES), 75% des foyers interrogés en France métropolitaine avaient utilisé des pesticides à domicile au cours des 12 mois précédant l'enquête(56), en première position desquels les insecticides (83,9%), suivis des herbicides (24,1%) et des fongicides végétaux pour le jardin (22,9%). Cette étude révèle également une faible utilisation d'équipements de protection lors de l'emploi domestique des pesticides, et notamment à l'intérieur du logement. Enfin, la mauvaise élimination des pesticides domestiques peut conduire à une pollution de l'environnement (produits vidés dans les éviers, jetés avec les ordures ménagères). Malheureusement, la partie de l'étude concernant les DOM ne sera disponible que fin 2020, et nous n'avons pas à l'heure actuelle de données détaillées sur l'utilisation domestique des pesticides à la Réunion.

#### 5) LA PRESENCE DE PESTICIDES DANS L'EAU DISTRIBUEE

Le réseau d'eau à la Réunion est réparti en trois classes correspondant à des niveaux de sécurité sanitaire, évalués en fonction de l'équipement des réseaux en infrastructures de potabilisation. 50% des abonnés sont alimentés par une eau bénéficiant d'un traitement de potabilisation adaptée (eaux sous-terraines rendues potables par désinfection ou eaux superficielles traitées par filtration puis désinfection), 46% des abonnés sont alimentés par des réseaux ne garantissant pas une sécurité sanitaire suffisante du fait de l'absence de filtration des eaux superficielles avant le processus de désinfection. Enfin, 4% des abonnés sont alimentés par des réseaux considérés comme à risque microbiologique avéré du fait de l'absence de désinfection ou de la mise en évidence de parasites intestinaux dans les eaux mises en distribution(57).

En ce qui concerne les pesticides dans l'eau réunionnaise : les contrôles réalisés en 2018 ont mis en évidence la présence de résidus de pesticides sur 27% des captages. Quelques forages étaient

concernés par des dépassements ponctuels et fluctuants par rapport aux normes de qualité européennes, même si les concentrations détectées restaient inférieures aux valeurs-guides sanitaires définies par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). La molécule la plus fréquemment retrouvée était un métabolite de l'atrazine : la déséthyl atrazine (43% des identifications). Ce pesticide, interdit d'utilisation depuis 2001 possède des propriétés de rémanence dans les sols, induisant un effet retard. D'autres molécules ont également été détectées telles que le glyphosate, le diuron et le métolachlore (herbicides)(58).

## 6) LA PRESENCE DE PESTICIDES DANS LES ALIMENTS

L'association Générations Futures a sorti en juin 2019 un rapport sur la présence de résidus de pesticides dans les fruits et les légumes, en se basant sur les données de la Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF)(59). Ce rapport est un état des lieux qui concerne uniquement la métropole, et nous n'avons pas de bilan officiel concernant la Réunion, car le département n'a pas documenté sa consommation alimentaire dans les différentes études nationales(60). Cependant, le rapport met en évidence que l'ananas, dont 46% des importations sont issues de la Réunion est le 1<sup>er</sup> fruit en terme de dépassement de limite maximale autorisée, avec un taux de 9,6% des échantillons testés qui dépassent les limites maximales en résidus sur 6 ans entre 2012 et 2017. Les clémentines et mandarines dont 15% sont produites à la Réunion occupent la 2<sup>ème</sup> place en terme de pourcentage d'échantillons contenant des résidus de pesticides mesurés avec 88,1% des échantillons concernés. Enfin, les oranges, dont 43% de la production est issue de l'île, arrivent à la 7<sup>ème</sup> place du classement avec 81,2% des échantillons testés contenant des résidus de pesticides mesurés sur les 6 années de l'étude.

On peut donc imaginer d'après ces chiffres que la présence de pesticides dans les aliments produits et consommés à la Réunion n'est pas négligeable.

## 7) LA GESTION DE LA LUTTE ANTI-VECTORIELLE (LAV) ET L'EXPOSITION AUX INSECTICIDES

Du fait des changements climatiques et de la globalisation des échanges, les maladies vectorielles réapparaissent depuis plusieurs années dans les Départements et Territoires d'Outre-Mer (DOM et TOM). Le moustique tigre (*Aedes albopictus*) est le vecteur de plusieurs de ces maladies, et en l'absence de vaccin et de traitement, la lutte contre les moustiques vecteurs, notamment à l'aide d'insecticides qui sont considérés comme des biocides, reste la principale voie de

contrôle de ce type de pathologie. La Réunion a été marquée par une épidémie de Chikungunya en 2005-06 et par plusieurs épidémies de Dengue, dont une en 1977-78. Depuis, des cas de Dengue autochtones étaient régulièrement identifiés à la Réunion avec des foyers de transmission mis en évidence fréquemment dans l'ouest et le sud de l'île, jusqu'à ce que plusieurs vagues épidémiques affectent la Réunion depuis le début de l'année 2017.

Lors de l'épidémie de Chikungunya, le Dispositif de Toxicovigilance Océan Indien (DTV-OI) a été créé afin de surveiller les effets de l'usage augmenté d'insecticides à la Réunion (avec une extension de la surveillance à l'ensemble des toxiques à partir de 2011).

Dans ce cadre, l'ANSES a émis un avis le 27 novembre 2018 sur la stratégie de LAV mise en œuvre à la Réunion depuis 2017(61). Cet avis indique notamment que les stratégies utilisées dans la LAV sont la suppression des gîtes larvaires par un traitement larvicide au *Bacillus thuringiensis israelensis* (agent biologique bactérien) et des interventions systématiques de traitement adulticide péri-domiciliaire autour des cas isolés confirmés biologiques et dans les foyers émergents, ainsi que des pulvérisations spatiales de nuit dans les foyers de transmission établie. Les traitements adulticides sont réalisés avec de la deltaméthrine, dont les volumes sont calculés en fonction de la surface à traiter, à l'aide d'abaques. L'utilisation massive de la deltaméthrine a conduit à l'apparition de résistances avérées des moustiques dans les DOM, et l'ANSES a donc publié en 2012 puis en 2016 une liste de substances pouvant intervenir dans la LAV et sur lesquelles l'agence recommande de développer des essais d'efficacité et des modèles d'exposition destinés à estimer les expositions pour les opérateurs, pour la population et pour l'environnement, dédiés aux usages très particuliers de la lutte antivectorielle, de façon à pouvoir mener une évaluation de risque affinée et comparer les différents produits(62).

La deltaméthrine, qui appartient à la famille des pyréthrinoïdes, a montré une toxicité hépatique et rénale chez des rats qui en recevaient en sous-cutané à des doses et pendant des durées croissantes. Les lésions rénales observées étaient des dilatations des tubules proximaux et distaux, ainsi qu'une atrophie glomérulaire. L'importance de ces lésions était proportionnelle à la durée et à la dose du traitement(63).

Dans l'étude de Lebov *et al*, parue dans *Occupational and Environmental Medicine* en 2016, l'usage de l'insecticide perméthrine, dont sont imprégnés les moustiquaires et les vêtements dans la LAV et qui est également utilisé dans le milieu agricole, faisant aussi partie de la famille des pyréthrinoïdes, était associé au risque d'insuffisance rénale terminale, sans que cela soit significatif(18). Cette association était consistante avec les résultats d'une étude expérimentale, qui retrouvait des nécroses tubulaires et des dommages glomérulaires chez des poussins qui avaient reçu de la perméthrine (64).

### III- MECANISMES D'ACTION DES PESTICIDES UTILISES DANS L'AGRICULTURE A LA REUNION ET TOXICITE RENALE POTENTIELLE

Les pesticides utilisés dans l'agriculture à la Réunion se répartissent en quatre grandes catégories ; les herbicides, les insecticides, les fongicides et les rodenticides. Les rodenticides sont principalement présentés sous forme de pâtes d'appâts et ne sont donc pas pulvérisés sur les cultures comme les substances des autres catégories. Nous ne les détaillerons donc pas ici.

Nous allons, dans chacune des trois autres catégories, exposer les mécanismes d'action des différents pesticides et rapporter les effets rénaux déjà connus de ces derniers. Un tableau récapitulatif sera disponible en Annexe C.

Dans la catégorie des herbicides :

- le Glyphosate est un herbicide non sélectif qui agit en inhibant l'enzyme 5-énoypyruvylshikimate-3-phosphate synthase, qui est une enzyme de la voie de shikimate qui est une voie de biosynthèse des acides aminés aromatiques contenus dans les plantes.

Le glyphosate est commercialisé sous la forme du « Round'UP® » contenant, en plus du principe actif, un mélange de polyoxyéthylène amine (POEA), d'ammoniums quaternaires et d'autres surfactants non spécifiés, requis pour une pénétration et une absorption rapides de l'herbicide dans la plante. En plus de son utilisation professionnelle, ce pesticide est accessible aux particuliers. Plusieurs études ont montré que la voie d'élimination principale du glyphosate était l'urine(65–67). Plusieurs équipes ont publié des données sur l'atteinte de la fonction et de l'histologie rénales dues au glyphosate(68,69). Cependant, dans l'étude de Seralini *et al*, on n'observait aucune différence en terme de créatinine sérique ou de DFG entre les groupes de rats contrôle et ceux qui avaient reçu du « Round'UP® » ou du glyphosate (calculs réalisés à partir des données supplémentaires de l'étude) et une relecture des biopsies ne permettait pas d'affirmer de différence histologique entre les groupes, contrairement aux résultats énoncés dans cette étude qui présente une méthodologie critiquable. Une étude Nigérienne de 2018 a montré qu'une atteinte rénale chez des rats adultes était

provoquée par l'ingestion de doses croissantes de « Round'UP® » mais que l'ingestion de glyphosate seule n'entraînait pas d'effets sur la fonction rénale ou l'anatomopathologie des tubules. Ceci suggère donc une potentielle toxicité des POEA, des surfactants additionnels ou bien une potentialisation de l'effet du glyphosate par ces substances(70). Cette hypothèse est également développée dans la revue de la littérature consacrée à la toxicité du glyphosate et de ses adjuvants à des doses inférieures aux doses limites autorisées menée par l'équipe de Mesnage *et al* parue en 2015(71). L'équipe de Gunatilake *et al* a également montré en 2019 qu'il existait une toxicité potentielle directement liée au glyphosate qui a la capacité de se substituer à l'acide aminé glycine (Gly) au cours de la synthèse protéique. En effet, le glyphosate est chimiquement composé d'une molécule de glycine à laquelle est liée un groupe methyl-phosphoryl par son atome d'azote. Cette substitution est à l'origine de plusieurs perturbations protéiques, notamment au niveau de plusieurs sites de phosphorylation, qui pourraient participer à l'augmentation du risque de CINAC (72). Les mécanismes abordés dans cet article sont notamment la substitution de la glycine par le glyphosate dans le cytochrome P450 qui va être à l'origine d'une perturbation de la synthèse de l'hème et de la vitamine D et d'une diminution de son activité de détoxification. Une autre hypothèse du lien entre le glyphosate et la fibrose tubulo-interstitielle est l'implication du *transforming growth factor-β (TGF-β)* qui est une des substances relarguées par les cellules rénales lors d'une agression et qui est reconnue comme une cytokine associée à la fibrose tubulaire. Le récepteur de *TGF-β* est une sérine/thréonine kinase qui est activée par la phosphorylation de ses propres résidus de sérine et thréonine. Une partie du récepteur est notamment constitué de la séquence suivante : 118Thr-Ser-Gly-Ser-Gly-Ser-Gly192, dans laquelle les thréonines et sérines sont des sites potentiels de phosphorylation et les glycines sont des sites potentiels de substitution par le glyphosate. Selon des arguments biophysiques forts, le groupe méthyl-phosphoryl du glyphosate serait un très bon mime de la phosphorylation de la sérine et entrainerait donc une activation constitutionnelle de la protéine, ce qui mènerait à une augmentation des processus de fibrose. Un autre mécanisme mis en évidence par les auteurs est une diminution de la défense anti-oxydante par les enzymes comme la Glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) au sein de laquelle la substitution de la glycine par le glyphosate entraîne une perturbation de ses effets antioxydants et contribue à une augmentation de l'exposition rénale aux agents oxydants de l'environnement. Le glyphosate pourrait également se substituer à des glycines constitutives des aquaporines et entrainer un excès de perte d'eau par les

urines. Enfin, une synergie avec le paraquat est évoquée dans l'article et nous la développerons par la suite.

- le Paraquat appartient à la famille des ammoniums quaternaires. Il a été utilisé légalement dans l'agriculture jusqu'à son interdiction européenne en 2007, suite à de nombreux cas d'intoxications volontaires(73). Son utilisation s'est poursuivie après son interdiction par les agriculteurs désireux d'écouler leurs stocks. Le paraquat est métabolisé par plusieurs systèmes enzymatiques et plusieurs radicaux libres sont issus de cette métabolisation (un radical mono-cation de paraquat et un anion superoxyde en oxygène), ce qui entraîne une régénération cyclique des dérivés réactifs de l'oxygène par les cycles d'oxydo-réduction qui sont à leur tour à l'origine de nombreux mécanismes de toxicité. Tout d'abord par la cytolyse due à la peroxydation des lipides membranaires des cellules et organelles liée à la toxicité directe des radicaux libres. L'activation des cycles d'oxydo-réduction entraîne à son tour l'activation du *Nuclear Factor kappa B (NFκB)* qui induit la transcription de cytokines et d'enzymes inflammatoires provoquant une inflammation généralisée, notamment au niveau alvéolaire. Enfin, tant que l'oxygène est disponible, les cycles d'oxydo-réduction se poursuivent et contribuent à la déplétion de l'enzyme Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) qui est essentielle à la protection contre la toxicité des dérivés réactifs de l'oxygène et le stress oxydatif(74). La toxicité rénale a surtout été étudiée dans le cadre d'intoxications aiguës et révèle une nécrose tubulaire aiguë rapidement après l'ingestion du produit. Plusieurs mécanismes sont évoqués pour cette toxicité tubulaire, dont la voie des *Toll-like receptor 3*(75) et une sécrétion active de l'herbicide au niveau des tubules proximaux(72). Il n'y a pas à notre connaissance à l'heure actuelle d'étude s'intéressant aux mécanismes impliqués dans la toxicité rénale de l'exposition chronique au paraquat. Cet herbicide fait par contre partie des produits phytosanitaires étudiés dans le cadre de la néphropathie *CINAC*. L'étude de Lebov *et al* de 2016 avait notamment montré un risque d'insuffisance rénale terminale associé à l'usage important de 5 herbicides, dont le paraquat(18). Une synergie entre le paraquat et le glyphosate au niveau rénal a également été avancée(72), notamment par la capacité du glyphosate à se substituer pour la glycine lors de la synthèse protéique comme vu plus haut. Lorsque le paraquat se retrouve dans les tubules proximaux, la protéine *Multidrug and Toxin Extrusion1 (MATE1)* est responsable de son exportation depuis la membrane apicale des cellules tubulaires vers la lumière tubulaire pour son excrétion dans l'urine. Lorsque cette protéine est déficiente, on observe une



augmentation de la néphrotoxicité du paraquat par son accumulation dans les cellules tubulaires (modèle de souris avec un déficit en *MATE1*(76)). La séquence de *MATE1* comportant 38 glycines, la substitution de ces glycines par le glyphosate pourra entraîner une perturbation de sa fonction de transporteur et donc une accumulation de paraquat dans les tubules, comme cela a été mis en évidence lors d'une étude sur l'excrétion in-vitro de metformine et de tétraéthylammonium bromide par les transporteurs *MATE1* et *MATE2-K* dont les séquences comportaient des *single nucleotide polymorphism (SNP)*. Une diminution de l'excrétion était notamment décrite lorsque les *SNP* entraînaient la substitution d'une glycine pour un acide aminé plus gros(77). Une autre protéine d'efflux du paraquat est la *Multidrug resistance protein 1 (MDR1)* et celle-ci se lie à l'ATP qui comporte également une séquence riche en glycines susceptibles d'être substituées par le glyphosate au niveau des sites de liaison du phosphate(72).

- le S-métolachlore est un herbicide de la famille des organochlorés ayant remplacé le Métolachlore depuis son interdiction en France en 2003. C'est une substance que l'on retrouve dans plusieurs préparations commerciales et notamment en association avec la Mésotrione et le Benoxacor (phytoprotecteur permettant de préserver la culture traitée) dans le « CAMIX® ». C'est une substance utilisée principalement dans la culture du maïs. Le Métolachlore a été interdit en France suite au développement de la production sélective qui permet de synthétiser le S-métolachlore qui est l'énantiomère « S » du Métolachlore et qui est actif contrairement à sa forme « L ». Une dose moins importante de produit est donc suffisante pour traiter une parcelle équivalente et ceci contribuerait à une diminution de la pollution des eaux. La société *Syngenta* qui commercialise la substance a publié des recommandations en 2019 qui incitent à ne pas utiliser ce produit aux abords des captages d'eau et des zones sensibles, ou d'implanter un dispositif végétalisé permanent de 5 mètres minimum pour les parcelles en bordure d'un point d'eau(78).

Le Métolachlore fait partie des 5 herbicides pour lesquels une association significative avec l'insuffisance rénale terminale a été retrouvée pour le groupe de patients qui avaient eu l'utilisation cumulée la plus élevée dans l'étude de Lebov *et al*(18).

- la Pendiméthaline appartient à la famille des dinitroanilines et est un herbicide sélectif utilisé principalement dans la culture de la canne à la Réunion. Une étude menée sur trois groupes de rats qui recevaient des doses différentes du produit par voie orale retrouvait une augmentation du stress oxydatif et de l'inflammation dans les tissus

rénaux et hépatiques. Des dommages significatifs de leur ADN étaient mis en évidence et l'histologie rénale mettait en évidence une infiltration leucocytaire, de la nécrose, une diminution de la taille du cortex rénal et un élargissement de la capsule de Bowman(79). La pendiméthaline fait également partie des 5 herbicides désignés dans l'étude de l'équipe de Lebov décrite plus haut(18).

- l'Isoxaflutole est un herbicide de prélevée utilisé dans les cultures de la canne à sucre et du maïs. Cette substance est vendue sous plusieurs formes dont le « MERLIN® » pour la culture de la canne à la Réunion. Son mécanisme d'action est l'inhibition de l'enzyme 4-Hydroxyphénylpyruvate dioxygénase (HPPD) qui habituellement forme un pigment caroténoïde nécessaire à la photosynthèse. Les études menées sur la toxicité par voie orale chez les mammifères (souris et rats) et regroupées dans un rapport d'experts de 2014 ont retrouvé des atteintes hépatiques (adénomes et carcinomes) ainsi que des adénomes thyroïdiens et des atteintes pulmonaires et oculaires non précisées(80). Il n'y a pas d'effet rénal reconnu.

- la Métribuzine est un herbicide sélectif commercialisé sous le nom de « SENCORAL® » à la Réunion. C'est un dérivé de la triazine, non symétrique, absorbé à la fois par les racines et les feuillages des plantes traitées.

La cohorte prospective *Agricultural Health Study (AHS)* incluant des agriculteurs ayant une licence d'utilisation des pesticides en Caroline du Nord et en Iowa a montré une potentielle association entre l'utilisation de la métribuzine et l'apparition de pathologies hématologiques malignes(81). Cette substance a montré une toxicité rénale à forte dose chez les chiens, les rats, les chèvres et les poulets lors des études préliminaires à son autorisation de mise sur le marché(82).

- le 2,4-D ou acide 2,4-dichlorophénoxyacétique est un herbicide de la famille des acides phénoxy, qui a été développé pendant la 2<sup>ème</sup> guerre mondiale et qui faisait partie de l'agent orange utilisé par les troupes américaines lors de la guerre du Vietnam. C'est une substance très proche du MCPA ou acide 2-méthyl-4-chlorophénoxyacétique plus largement utilisé dans le domaine agricole à l'échelle Mondiale. Son absorption peut se faire par ingestion, inhalation et par exposition cutanée ou oculaire(83). Une revue épidémiologique et de toxicité s'étant intéressée au 2,4-D décrit des dommages rénaux et hépatiques lorsque des rats sont exposés à une dose élevée de cette substance, sans que la toxicité rénale soit explicitée(84). Une étude histologique s'étant intéressée à

l'effet du 2,4-D ingéré par des rats pendant 28 jours sur le cortex rénal a retrouvé des altérations tubulaires, glomérulaires et vasculaires dose-dépendantes(85). Une étude présentée en 2018 lors du 17<sup>ème</sup> congrès de l' « *Asia Pacific Association of Medical Toxicology* » s'est intéressée aux mécanismes de l'insuffisance rénale aiguë chez des patients ayant ingéré du MCPA intentionnellement. Les mécanismes avancés chez les 28 patients (sur 58) atteints d'insuffisance rénale aiguë étaient des dommages tubulaires proximaux devant la majoration des niveaux urinaires de la protéine transmembranaire *Kidney Injury Molecule – 1 (KIM-1)* qui est un marqueur d'atteinte tubulaire proximale(86) et une éventuelle rhabdomyolyse devant l'augmentation de la Créatine-Phosphokinase (CPK) dans ce groupe de patients(87).

- la Mésotrione, seule ou mélangée au Métolachlore et au Benoxacor (phyto-protecteur permettant de préserver la culture traitée) dans le «CAMIX®», entraîne une inhibition de l'enzyme HPPD. C'est un analogue synthétique de la leptospermone qui est un herbicide naturel produit par plusieurs espèces de la famille des *Myrtaceae*. L'inhibition de l'HPPD entraîne une élévation de la tyrosine plasmatique. Chez les rats exposés à la mésotrione, on observe une toxicité oculaire, rénale, hépatique et thyroïdienne mais le catabolisme de la tyrosine par la tyrosine aminotransférase étant plus lent chez les rats que chez les humains, les effets liés à la mésotrione chez l'humain seraient plus proches des effets observés chez les souris, les chiens et les lapins. Les études de toxicité animale in-vivo ont retrouvé principalement des effets toxiques oculaires et bien que la substance soit distribuée et retrouvée dans les reins, aucun effet néphrotoxique n'a été décrit(88).
- le Fluroxypyr est un herbicide de post-levée de la famille des auxines synthétiques. La substance était retrouvée rapidement dans les reins et les poumons après une administration unique intraveineuse chez des lapins, puis était retrouvée de manière prépondérante dans l'urine 8 heures après l'injection, suggérant une route principale d'élimination rénale(89). L'étude de Quast et McGuirk de 1995, citée dans le rapport du *Syracuse Environmental Research Associates (SERA)* de 2009, s'est intéressée à la toxicité chronique du fluroxypyr chez des rats après une exposition de 2 ans par voie orale. Les effets observés étaient principalement rénaux avec des altérations histologiques comprenant nécrose papillaire, néphrose tubulaire, et glomérulonéphrite. L'atteinte rénale présentait une relation dose-effet(90).

- le Dicamba, utilisé seul ou en association avec le prosulfuron dans le « CASPER® », fait partie de la famille des organochlorés. La contamination peut se faire par voie inhalée chez les travailleurs agricoles qui épandent cette substance et le dicamba peut alors être responsable de dyspnée d'allure allergique ou non-allergique d'après une étude menée sur la cohorte de l'*AHS(91)*. Une intoxication aiguë par ingestion d'une dose unique d'un mélange de pesticides contenant du dicamba par des faisans résultait en une augmentation du stress oxydatif dans les reins et le foie(92). L'analyse histologique rénale issue de chèvres ayant ingéré du dicamba au cours d'une étude de toxicocinétique a permis de mettre en évidence des lésions tubulaires avec des modifications et une dégénérescence épithéliales(93). Dans une étude rétrospective qui présentait une série de 14 cas d'ingestion de dicamba, on retrouve une élévation de la créatinine sérique et du taux de CPK, faisant suggérer un mécanisme de rhabdomyolyse. Les anomalies rentraient dans l'ordre dans les 48h suivant l'admission des patients inclus(94).
  
- l'Asulame est un herbicide de la famille des carbamates dont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour tous les usages agricoles et non agricoles a été retirée en décembre 2011 par le ministère de l'agriculture. Cependant, une dérogation pour une utilisation réglementée dérogatoire dans la culture de la canne à sucre a été obtenue en 2014. Une étude de toxicité animale menée chez les chiens beagles retrouvait une augmentation de la taille des reins chez les chiens qui avaient été exposés aux 2 doses les plus élevées de l'étude(95). Les reins semblent en effet une des cibles de la substance mais il n'y a pas d'étude complémentaire et notamment aucune étude chez l'homme actuellement référencée.
  
- le Glufosinate-ammonium est un organophosphoré dont l'AMM a été retirée en France en 2017 suite à son classement dans les substances reprotoxiques présumées pour l'être humain. C'est un analogue du glutamate qui inhibe la glutamine synthétase dans les plantes et bloque la synthèse de glutamine à partir du glutamate et de l'ammoniac. L'accumulation intracellulaire d'ammoniac entraîne à son tour la nécrose tissulaire et la mort de la plante. Une étude rétrospective s'étant intéressée à 45 cas d'intoxications aiguës humaines par cette substance retrouvait 34,5% d'insuffisance rénale aiguë et

13,8% de mortalité. Les effets les plus souvent rapportés étaient neurologiques (coma, crises d'épilepsie) et respiratoires. Les mécanismes de l'insuffisance rénale aiguë n'étaient pas décrits(96). Dans les études de toxicité sub-chroniques chez des rats et des souris, les reins apparaissaient également comme des organes cibles de la substance et lors d'expositions plus longues (jusqu'à 130 semaines), une augmentation de la taille des reins était également mise en évidence, sans que d'autres signes de toxicité rénale ne puissent être montrés(97).

- l'Alachlore est un herbicide de la famille des chloro-acétamides interdit en France depuis 2007. Il fait partie des pesticides incriminés dans l'étude de Lebov *et al* comme ayant une relation dose-effet avec le risque d'insuffisance rénale terminale(18) chez les agriculteurs de l'AHS. Une autre étude réalisée sur la cohorte de l'AHS par l'équipe de Montgomery *et al* a mis en évidence une augmentation du risque de diabète liée à l'utilisation et au cumul de jour d'utilisation de 7 pesticides dont l'alachlore(98). Les études incluant des analyses histologiques ont été réalisées sur plusieurs espèces de poissons et ont retrouvé des atteintes rénales tubulaires prédominantes(99,100). Une étude réalisée chez des souris a également mis en évidence des altérations du génome principalement dans les tissus rénaux et hépatiques des animaux exposés(101).
- Le Nicosulfuron est un herbicide de la famille des sulfonilurées qui est mélangé à la mésotrione dans le produit « ELUMIS® ». Cette substance agit par inhibition de l'acétolactase synthase. Lors de son administration prolongée à des rats et des souris, elle est associée à une atteinte hématologique avec diminution des plaquettes et des polynucléaires neutrophiles. Aucune atteinte rénale n'a été mise en évidence chez les animaux ou les humains à ce jour(102).
- Le Prosulfuron est également un herbicide de la famille des sulfonilurées et est commercialisé sous le nom de « CASPER ® », spécialité dans laquelle il est mélangé au Dicamba. Lors des tests préalables à sa mise sur le marché, son administration à des chiens a permis de mettre en évidence une hémato-toxicité et une hépato-toxicité. A ce jour, aucune néphrotoxicité n'a été mise en évidence chez les animaux ou les humains à notre connaissance(103).

Dans la catégorie des insecticides :

- le Lambda-cyhalothrine est un insecticide de la famille des pyréthroïdes de synthèse de type 2. Cette substance est décrite comme neurotoxique avec l'apparition d'une choréo-athétose chez des rats après une exposition aiguë par ingestion(104,105). Une atteinte hépatique par le biais d'une augmentation du stress oxydatif et de l'expression de gènes pro-inflammatoires, ainsi que par une augmentation de l'activité des cytochromes p450 a également été décrite après exposition orale chez des rats dans deux études(106,107). Aucun effet rénal n'a à ce jour été mis en évidence avec cette substance à notre connaissance.
- la Deltaméthrine est un insecticide de la famille des pyréthrinoïdes qui a une action neurotoxique sur les animaux visés à la fois par contact et par ingestion. La néphrotoxicité liée à cette substance a déjà été abordée plus haut dans le chapitre concernant la lutte anti-vectorielle à la Réunion qui est effectuée majoritairement à l'aide de ce pesticide.
- l'Abamectine est un produit insecticide, acaricide et nématicide qui est constitué d'un mélange de plusieurs avermectines qui sont des lactones macrocycliques naturelles issues de la fermentation d'un actinomycète du sol (*Streptomyces avermitilis*). Un rapport rédigé en 2012 à la demande de l'ANSES par le groupe « Phytovaille » a regroupé l'ensemble des cas d'expositions humaines à l'abamectine parmi les cas enregistrés par les centres antipoison et de toxicovigilance entre 1999 et 2012, ainsi que par le réseau Phyt'atititude de la Mutualité Sociale Agricole entre 1997 et 2011(108). L'exposition professionnelle se faisait le plus souvent par voie inhalée et entraînait un syndrome ébrieux en lien avec les solvants présents dans les spécialités commerciales disponibles. Les études de toxicité chez les rats ont retrouvé une néphrotoxicité et une hépatotoxicité en rapport avec une augmentation du stress oxydatif chez les rats exposés à l'abamectine ainsi que chez les rats allaités par des femelles exposées(109,110). Une étude s'étant intéressée aux dommages histologiques causés retrouvait une néphrite interstitielle dans les reins des rats qui avaient reçu la substance pendant 30 jours consécutifs(111).

- la Cyperméthrine appartient à la famille des pyréthriinoïdes de synthèse. Une néphrotoxicité a été mise en évidence après exposition aiguë et chronique chez des rats et des lapins dans différentes études. Cette toxicité semble liée à une augmentation du stress oxydatif et les lésions histologiques mises en évidence correspondent à une atteinte tubulaire(112–115).
  
- le Thiamethoxam est un insecticide de la famille des néonicotinoïdes qui a été interdit à partir de 2018 en raison d'une augmentation de la mortalité des pollinisateurs depuis l'introduction de cette famille d'insecticides. Une étude de toxicité menée sur des rats qui ingéraient la substance à dose croissante a retrouvé une atteinte rénale avec un majoration de la créatinine chez les rats qui étaient exposés en comparaison avec les rats contrôles et des anomalies histologiques chez les rats exposés aux deux dosages les plus élevés avec des signes de nécrose, de congestion vasculaire et de destruction des cellules tubulaires(116). Un case-report d'ingestion volontaire de thiamethoxam chez un agriculteur de 60 ans décrit une insuffisance rénale aiguë anurique avec nécessité de dialyse transitoire et une histologie qui retrouvait des signes d'atteinte tubulaire associée à une infiltration interstitielle lymphocytaire(117).
  
- la Cyromazine est une substance de la famille des triazines qui a une action spécifique sur les larves d'asticots en empêchant la production de la carapace à chaque mue par perturbation de la production de chitine.  
 Sa néphrotoxicité est en lien avec un de ses métabolites de dégradation : la mélamine qui a été rendue célèbre en 2008 suite au décès de plusieurs enfants qui ingéraient du lait artificiel dans lequel ce composé était ajouté pour falsifier les contenus en protéines (la substance étant identifiée comme un acide aminé par les techniques analytiques en raison de sa forte teneur en nitrogène). Les décès étaient de plusieurs causes mais une des constatations principales était l'apparition d'insuffisances rénales aiguës avec apparition de calculs(118).
  
- le Thiaclopride, insecticide organochloré de la classe des néonicotinoïdes, entraîne une neutralisation du système nerveux central par la stimulation des récepteurs nicotiniques. Cette molécule a été interdite en même temps que le thiamethoxam, insecticide de la même famille, suite à la constatation des dégâts potentiels sur les insectes pollinisateurs. Les reins semblent être une des cibles du thiaclopride d'après une étude de toxicité menée sur des rats et d'après un case-report d'ingestion volontaire de la

substance(119,120). Le mécanisme de cette néphrotoxicité n'est pas clairement identifié mais un lien avec une augmentation du stress oxydatif est probable.

- le Spinosad est un insecticide issu de la fermentation industrielle d'une bactérie actinomycète appelée *Saccharopolyspora spinosa*. Il agit par neuro-toxicité sur les insectes, entraînant leur paralysie et leur décès par défaut d'alimentation. Une étude de toxicité menée chez des rats qui étaient exposés à 2 dosages de la substance pendant 90 jours a mis en évidence une majoration de la créatinine chez les rats qui ingéraient des céréales avec du spinosad en comparaison avec les résultats chez les rats contrôles et une altération de l'histologie rénale avec atteinte glomérulaire et tubulaire était mise en évidence chez les rats exposés(121). Une autre étude chez des groupes de rats qui recevaient des doses croissantes de spinosad sur 13 semaines ou 2 ans confirmait ces observations avec une histologie retrouvant une nécrose épithéliale des cellules tubulaires et une dégénérescence dans les groupes qui avaient reçu les plus fortes doses(122).
- le Méthomyl est un insecticide de la famille des carbamates qui a été interdit en 2009 en France. Il est par contre à noter que d'après un rapport de l'ANSES sur l'exposition à des PPP à base de substances actives interdites en France entre 2012 et 2016, les expositions signalées au méthomyl étaient particulièrement fréquentes à la Réunion en comparaison aux autres régions françaises (n=4)(123). Dans une étude parue en 2013, le méthomyl entraînait une néphrotoxicité avec une relation dose-effet chez des souris qui en ingéraient. Plus la durée d'exposition était longue, plus la créatinine des souris était élevée et moins les enzymes anti-oxydantes étaient exprimées dans le parenchyme rénal. L'analyse histologique chez les souris exposées au moins pendant 20 jours révélait une atteinte des cellules des capillaires glomérulaires et des cellules tubulaires, avec une aggravation des lésions chez les souris qui avaient été exposées pendant 30 jours(124).

Dans la catégorie des fongicides :

- le Myclobutanil est un fongicide triazolé qui est composé de deux énantiomères dont la version (+) est plus active et toxique que la version (-). La version (-) persistait plus longtemps dans les tissus de lapins exposés à une dose unique d'un mélange des deux énantiomères, laissant suggérer une élimination plus rapide de la version (+) par les



reins(125). Cependant, les reins ne semblent pas être un organe cible de la toxicité de ce fongicide, contrairement au foie et aux organes génitaux.

- le Mancozèbe est un fongicide de la famille des carbamates, dont le métabolite actif principal est l'éthylène thiourée. L'exposition répétée à cette substance entraîne des troubles du métabolisme thyroïdien(126). Une néphrotoxicité était également mise en évidence dans une étude d'exposition chronique au mancozèbe menée chez des rats sur 360 jours avec une diminution du poids des reins et des lésions histologiques avec de la nécrose tubulaire et des altérations épithéliales qui concernaient le tube contourné proximal ainsi que des lésions dégénératives de la capsule glomérulaire mises en évidence(127).
- le Fosétyl est vendu en association avec le propamocarbe sous l'appellation «PREVICUR®». Le fosétyl est un fongicide de la famille des phosphonates. Les études de toxicité référencées dans le rapport de l'*European Food Safety Authority* publié en 2013 retrouvaient principalement des atteintes du tractus uro-génital avec une dégénérescence testiculaire chez des chiens exposés à cette substance et des calculs urinaires associés à des tumeurs épithéliales urologiques chez des rats qui étaient exposés pendant 2 ans au fosétyl(128). Le propamocarbe quant à lui appartient à la famille des carbamates. Une neuro-toxicité avec des troubles du comportement a été mise en évidence chez des souris exposées de manière aiguë et chronique à la substance(129) mais aucune étude n'a révélé de néphrotoxicité du propamocarbe à notre connaissance à l'heure actuelle.
- la Bouillie bordelaise se présente sous la forme d'une poudre, composée de sulfate de cuivre et de chaux, dont l'utilisation est acceptée en agriculture biologique. La néphrotoxicité du sulfate de cuivre a notamment été mise en évidence dans une étude chinoise publiée en juillet 2020(130). Trois groupes de souris recevaient du sulfate de cuivre pendant 28 jours à des doses différentes et étaient comparées à un groupe contrôle. Les analyses histologiques dans les 3 groupes exposés montraient des dommages rénaux de manière dose-dépendante avec des dégénérescences tubulaires et glomérulaires, de la nécrose et des dilatations tubulaires. Ceci était consistant avec une augmentation des taux de créatinine sérique également de manière dose-dépendante. Les différents mécanismes mis en évidence pour expliquer cette néphrotoxicité dans cette étude étaient le stress oxydatif, des dysfonctions mitochondriales et le stress du

réticulum endoplasmique. Le sulfate de cuivre a également une toxicité cérébrale et hépatique reconnue et plusieurs alertes ont été émises par des associations de consommateurs quant à son utilisation en agriculture et notamment à son autorisation d'utilisation en agriculture biologique.

#### **IV- LA MALADIE RENALE CHRONIQUE A LA REUNION**

Les maladies rénales chroniques représentent un problème majeur de santé publique dans la population réunionnaise avec une incidence et une prévalence de patients en insuffisance rénale terminale plus importante qu'en France métropolitaine. En effet, les derniers chiffres disponibles du rapport issu du Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (REIN), datant de 2017, s'intéressant aux patients dialysés et greffés français, retrouvent un taux d'incidence multiplié par 2,4 à la Réunion après prise en compte de l'âge et du sexe des patients(131) et une prévalence multipliée par 3,7 par rapport à la métropole(132). Le ratio homme/femme est également différent avec un ratio de 1,1 pour l'incidence de l'insuffisance rénale terminale traitée à la Réunion (*versus* 1,9 pour l'Hexagone)(133). Le ratio homme/femme est de 1,2 pour la prévalence globale de l'insuffisance rénale terminale traitée par dialyse ou greffe au 31/12/2017, ce qui est le ratio le plus bas en comparaison avec toutes les autres régions françaises(134).

La maladie rénale initiale déclarée chez les patients dialysés réunionnais est le plus souvent une néphropathie diabétique. Les chiffres de 2017 montrent un pourcentage de néphropathie diabétique chez les patients prévalents dialysés au 31/12/2017 de 39,2% à la Réunion contre 21,7% sur l'ensemble de l'Hexagone. Il est à noter que la plupart des patients pour lesquels une néphropathie diabétique est déclarée n'ont pas eu de ponction biopsie rénale. Le taux de biopsie rénale chez les patients prévalents dialysés réunionnais était de 20,8% (*versus* 21,1% en métropole) en 2017(132).

Enfin, il existe en métropole et à la Réunion un taux élevé de néphropathies initiales déclarées comme « Autre » (14,8% et 8,9% respectivement) ou « Inconnu » (14,3 et 15,7%) parmi les patients dialysés prévalents. Le problème de ces catégories étant qu'elles entraînent un biais de classement, avec des patients classés dans une de ces catégories lorsqu'ils ont une néphropathie mixte par exemple car il existe une application hétérogène du codage du registre REIN en fonction des déclarants.

## **V- OBJECTIFS DE L'ETUDE**

Devant les multiples sources d'exposition aux pesticides sur l'île de la Réunion et la prévalence de l'insuffisance rénale terminale qui y est élevée, une association entre ces deux observations peut être évoquée.

La population des travailleurs agricoles étant sujette à une exposition plus importante aux pesticides, elle semble constituer un groupe d'étude approprié.

L'objectif principal de notre étude était de rechercher la présence de néphropathies tubulo-interstitielles chroniques compatibles avec une *CINAC* chez les agriculteurs réunionnais en insuffisance rénale terminale au stade de suppléance.

Notre objectif secondaire était de rechercher une relation entre la durée du travail agricole, l'intensité d'exposition aux différents pesticides et l'évolution de la maladie rénale chronique dans cette population.

# METHODES

## I- PATIENTS

Phase de screening : L'ensemble des patients dialysés de l'île de la Réunion (hémodialyse et dialyse péritonéale) entre le 22/04/2020 et le 15/05/2020 étaient soumis à un screening initial mené par les néphrologues référents des patients au sein de leurs centres de dialyse respectifs. Les patients inclus lors de cette phase initiale devaient avoir entre 20 et 90 ans et devaient avoir travaillé dans l'agriculture pendant au moins une année cumulée. Les patients ayant une néphropathie sur maladie génétique connue comme la polykystose hépatorénale ou une néphroangiosclérose avec hypertension traitée isolée prouvée par biopsie étaient exclus. Les patients ayant une glomérulopathie prouvée par biopsie, en dehors du diagnostic de néphropathie diabétique, étaient également exclus.

A noter que les patients greffés n'étaient pas screenés de manière systématique mais que si un patient greffé dans l'année précédant l'inclusion remplissait les critères de l'étude, il pouvait être proposé par le néphrologue qui l'avait pris en charge en dialyse avant sa greffe.

Phase de validation : Après cette phase de screening, était effectuée une vérification pour tous les patients proposés des critères d'inclusion et d'exclusion par l'équipe responsable de l'étude. Lors de cette vérification, il était demandé aux patients si ils avaient manipulé des pesticides au cours de leur activité agricole. Cette vérification pouvait se faire en direct ou par téléphone, en fonction de la possibilité de rencontre des patients. Les patients étaient exclus si ils répondaient qu'ils n'avaient jamais utilisé de pesticides (plusieurs termes pouvant désigner les pesticides étaient utilisés pour s'assurer de l'absence d'utilisation) ou si ils ne remplissaient finalement pas les critères d'inclusion de la première phase.

Phase d'interrogatoire : Pour tous les patients qui étaient inclus de manière effective, un interrogatoire était réalisé par une seule et même personne (Juliette Belanger) au cours de leur séance de dialyse ou lors d'une consultation ou d'une hospitalisation pour les patients en dialyse péritonéale ou greffés. Les données démographiques et médicales étaient récoltées par le biais de leur dossier médical présent dans le centre de dialyse et complétées par les données récoltées par le

biais de leur médecin traitant, de leur laboratoire d'analyses médicales et de leur dossier hospitalier. Les données telles que la symptomatologie au moment de la découverte de l'insuffisance rénale étaient récoltées à la fois dans le dossier médical et auprès du patient lors de leur interrogatoire.

Les questions posées au cours de l'interrogatoire concernaient leur lieu de vie, leur travail agricole, leurs conditions d'utilisation des pesticides et leurs habitudes de consommation d'eau pour les boissons (différentes sources utilisées à domicile et lors du travail dans les champs).

Les données sur les néphropathies initiales déclarées pour tous les patients proposés lors de la phase de screening étaient récoltées via le registre REIN après obtention de l'accord des responsables de chaque structure. Ces dernières données permettaient d'exclure les patients qui avaient été interrogés mais qui avaient finalement une néphropathie déterminée déclarée (hors néphropathie diabétique ou néphroangiosclérose).

## **II- EVALUATION DE L'EXPOSITION AUX PESTICIDES**

Lors de l'interrogatoire, la partie concernant les pesticides était réalisée à l'aide d'un tableau regroupant les noms et photos des produits autorisés à la Réunion au moment de l'enquête ou utilisés auparavant et interdits au moment de l'étude (29 produits dans le tableau au total). Les patients devaient désigner dans le tableau tous les produits qu'ils avaient utilisé. Pour les patients avec des troubles de la vision, une lecture des noms des produits était effectuée par l'enquêteur. La fiabilité des réponses était testée par l'ajout de photos qui n'étaient pas des pesticides. Si le patient désignait une de ces photos, ses réponses sur son utilisation de pesticides étaient considérées comme non fiables par la suite. Les patients pouvaient également désigner des pesticides qu'ils se souvenaient avoir utilisé et qui n'étaient pas présents dans le tableau. Quatre autres pesticides ont ainsi été cités par les patients.

Les participants indiquaient le nombre d'années d'exposition (durée) et le nombre moyen de jours d'utilisation par an (fréquence) pour chaque produit utilisé.

Pour chaque pesticide, un score d'exposition pondéré était déterminé en multipliant la durée d'exposition (produit de la durée et de la fréquence d'utilisation) par un score d'intensité. Ce score

d'intensité représentait les différences d'expositions résultant de la variabilité des méthodes d'application et de l'utilisation d'équipements de protection. L'algorithme utilisé pour déterminer le score d'intensité a été développé en utilisant les données d'exposition aux pesticides de l'AHS et d'autres études publiées sur l'exposition aux pesticides et c'est celui utilisé par l'équipe de Lebov dans l'étude qui a montré une association entre l'utilisation de 6 pesticides et l'insuffisance rénale terminale chez les patients de la cohorte de l'AHS(18,135).

Cet algorithme dans sa version originale est le suivant :

$$EIS = (MIX+APPLY+REPAIR) \times (1-PPE)$$

Avec « EIS » le score d'exposition individuelle, « MIX » le fait de préparer les mélanges de pesticides (score de 50), « APPLY » la technique d'application des pesticides et « REPAIR » le fait de réparer les contenants dans lesquels sont stockés les produits pour l'épandage.

« PPE » représente l'utilisation des équipements de protection individuels avec un facteur de 0,6 pour les gants et de 0,1 pour tout autre équipement de protection (avec un maximum de 0,3).

Dans notre étude, nous n'avons pas inclus le paramètre « REPAIR » car nous n'avions pas relevé les données correspondantes lors de l'interrogatoire. Lorsqu'un patient avait épandu des pesticides à la fois à l'aide de machines à dos (score de 80) et de bras de tracteur (score de 40), nous prenions en compte les deux types d'applications en considérant qu'ils avaient utilisé les deux de manière égale (score de 60). Enfin, un équipement de protection désigné par un agriculteur comme étant utilisé occasionnellement était considéré comme un équipement de protection utilisé dans l'algorithme.

Nous obtenions ainsi un score d'exposition pour chacun des 33 pesticides (ceux du tableau et ceux cités par les patients). Une somme de ces scores d'exposition était calculée pour obtenir un score d'exposition globale aux pesticides pour chaque patient dont les réponses concernant leur utilisation de pesticides étaient considérées comme fiables.

### **III- DEFINITION D'UN CAS SUSPECT DE CINAC**

Au total, les patients étaient considérés comme des cas suspects de CINAC dans notre étude lorsqu'ils étaient insuffisants rénaux chroniques dialysés, qu'ils avaient entre 20 et 90 ans, qu'ils avaient travaillé dans l'agriculture pendant au moins une année complète et avaient utilisé des

pesticides. Ils devaient être capables de répondre à un interrogatoire précis sur leur travail agricole et leur utilisation de pesticides. Leur néphropathie devait être inconnue ou classée comme néphropathie diabétique, néphroangiosclérose ou néphropathie tubulo-interstitielle chronique indéterminée.

#### **IV- AUTRES DEFINITIONS**

L'origine géographique régionale était déterminée en se basant sur la carte de Santé Publique France qui découpe l'île en zone ouest (côte sous le vent) et zone est (côte au vent) dans son projet MATPHYTO (voir Annexe D).

L'équilibre tensionnel au diagnostic était déterminé par une pression artérielle (PA) < 140/90 mmHg lors du premier contact avec le néphrologue (consultation ou hospitalisation).

Le stade de la néphropathie lors du premier contact avec le néphrologue était déterminé en suivant les recommandations *KDIGO* qui classe les maladies rénales chroniques en stade en fonction du DFG estimé par la formule CKD-EPI(136).

La pente de DFG était déterminée en utilisant au moins 3 valeurs de créatinine, qui donnaient des valeurs de DFG estimé par la formule CKD-EPI au cours du suivi du patient avant la mise en dialyse.

Le type d'agriculture exercée par le patient lorsqu'il y avait eu un exercice dans plusieurs types de cultures était déterminé d'après l'interrogatoire et correspondait au type d'agriculture exercée pendant au moins 80% de la carrière agricole du patient.

Les groupes d'exposition aux pesticides et de durée de travail agricole étaient déterminés par le calcul de la médiane du nombre d'années d'exposition ou des scores d'exposition pour chaque pesticide étudié ou encore des scores d'exposition globale. L'exposition faible correspondait aux

patients dont les scores étaient strictement inférieurs à la médiane et l'exposition intense était attribuée aux patients dont les scores étaient supérieurs ou égaux à la médiane.

## **V- ANALYSES STATISTIQUES**

L'analyse des variables qualitatives était réalisée par l'étude de leurs effectifs et de leurs pourcentages respectifs. Les variables quantitatives étaient étudiées par leur médiane et l'écart interquartile (EIQ) permettait de préciser la dispersion des variables concernées.

Une analyse bi-variée était effectuée pour comparer les groupes d'exposition aux pesticides et de durée de travail agricole par un test non paramétrique de Wilcoxon-Mann-Whitney qui permettait de tester l'hypothèse selon laquelle les médianes de chacun des deux groupes de données étaient proches.

$p < 0,05$  était le seuil choisi pour considérer une différence significative.

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel R (version 4.0.2 pour Windows).



# RESULTATS

## I- PATIENTS

2176 patients étaient en insuffisance rénale terminale avec un traitement de suppléance sur l'île de la Réunion. Sur l'ensemble de ces patients, 1725 étaient en dialyse péritonéale ou en hémodialyse au 30/05/2020.

983 patients (57% des dialysés) issus de douze centres de dialyse répartis sur l'ensemble de l'île faisaient partie du screening initial réalisé par les néphrologues référents de chaque centre (voir Figure 1).

74 patients étaient alors proposés pour la phase d'interrogatoire mais après vérification auprès des patients, 4 n'étaient pas agriculteurs et 26 n'avaient jamais utilisé de pesticides.

Après exclusion des patients non interrogeables, d'un patient qui était décédé et des patients qui avaient une autre néphropathie déterminée, 31 patients présentaient une potentielle *CINAC* et étaient donc inclus dans l'étude.

Le diagramme de flux et la répartition des patients inclus par centre de dialyse sont illustrés par les Figures 1 et 2.

## II- CARACTERISTIQUES DES PATIENTS PRESENTANT UNE POTENTIELLE *CINAC* A L'INCLUSION DANS L'ETUDE

Les caractéristiques des patients inclus dans l'étude sont regroupées dans le Tableau 1.

L'âge médian des patient au moment de l'inclusion dans la phase de screening était de 69 ans (écart interquartile (EIQ) : 17). 30 patients sur les 31 inclus étaient des hommes et 51% des patients étaient issus de centres de dialyse de la région Est.

25 patients (80,6%) avaient un diabète et 26 (83,9%) une hypertension artérielle connus avant le premier contact avec le néphrologue.

L'âge médian de mise en dialyse était de 61 ans (EIQ : 16,5).

La néphropathie déclarée au moment de la mise en dialyse était une néphropathie diabétique chez 58,1% des patients, une néphroangiosclérose chez 22,6% des patients et une néphropathie tubulo-interstitielle indéterminée chez 1 patient. 16,1% des patients avaient une néphropathie inconnue déclarée à la mise en dialyse.

### **III- CARACTERISTIQUES DES PATIENTS LORS DE LEUR PREMIER CONTACT AVEC LE NEPHROLOGUE (TABLEAU 2)**

L'âge médian des patients lors de leur premier contact avec le néphrologue était de 54 ans (EIQ : 16).

Selon la classification *KDIGO*, sur les 27 patients pour qui l'information était renseignée, 2 patients avaient une maladie rénale chronique de stade 1 et 2, 22,2% des patients avaient une maladie rénale chronique de stade 3A, 25,9% avaient une maladie rénale chronique de stade 3B et 18,5% avaient une maladie rénale chronique de stade 4. Enfin, 25,9% des patients avaient une maladie rénale chronique de stade 5.

Les signes fonctionnels aspécifiques présentés par les patients étaient dominés par une asthénie présente chez 74,2% des patients.

L'équilibre tensionnel était présent chez 43,5% des patients pour qui l'information était disponible (n=23).

Sur les 19 patients qui avaient une protéinurie dosée au cours de leur suivi néphrologique, 21% présentaient une micro-albuminurie ou une protéinurie modérée alors que 78,9% présentaient une protéinurie importante avec un rapport protéinurie/créatininurie (RPC) > 100mg/mmol. Parmi les 15 patients avec une protéinurie importante, 14 étaient diabétiques.

#### **IV- TRAVAIL AGRICOLE ET UTILISATION DE PESTICIDES**

La durée médiane de travail agricole était de 37 années (EIQ : 27).

45,2% des patients étaient propriétaires-exploitants et l'altitude médiane de l'ensemble des exploitations était de 100m (EIQ : 375).

71,1% des patients avaient travaillé plus de 80% de leur temps de travail dans la culture de la canne à sucre, 22,6% des patients avaient travaillé dans le maraîchage et 2 patients avaient travaillé dans la culture de géranium.

L'application des pesticides se faisait à l'aide d'une machine à dos par 96,8% des patients et à l'aide d'un tracteur à bras par 35,5% des patients inclus.

Les bottes étaient l'équipement de protection le plus utilisé par les agriculteurs avec une utilisation par 54,8% d'entre eux.

La répartition des patients inclus par leurs scores d'exposition individuelle (voir méthodologie page 36) est présentée dans la Figure 3. Les deux patients dont l'interrogatoire sur l'utilisation des pesticides était considéré comme non fiable ne sont pas représentés.

La distribution des scores d'exposition globale (voir méthodologie page 36) présente une grande dispersion autour de la médiane. Cette distribution est présentée dans la Figure 4.

L'ensemble des pourcentages d'utilisation des pesticides présents dans le tableau de l'interrogatoire ainsi que ceux que les patients déclaraient avoir utilisé en plus est présenté dans le Tableau 3.

## V- CORRELATION ENTRE LE TRAVAIL AGRICOLE, L'UTILISATION DES PESTICIDES ET L'ÉVOLUTION DE LA FONCTION RENALE

Sur les 31 patients inclus dans notre étude initiale, 2 patients avaient un interrogatoire considéré comme non fiable concernant leur utilisation de pesticides. Un patient, dont l'interrogatoire était considéré comme fiable, avait une pente de DFG estimé aberrante avec une évolution de -80,41 ml/min/an. Ceci résultait d'une grande variabilité de ses créatinines mesurées sur peu de temps. Ces 3 patients étaient donc exclus pour l'analyse de la corrélation entre le travail agricole, l'utilisation des pesticides et l'évolution de la fonction rénale qui est présentée dans le Tableau 4.

Nous avons comparé les pentes de DFG estimé en fonction du nombre d'années de travail agricole en formant deux groupes de part et d'autre de la médiane. Il existait une différence significative ( $p = 0,041$ ) entre les patients qui avaient travaillé plus longtemps chez qui l'évolution de la maladie rénale chronique était plus lente et les patients qui avaient travaillé moins longtemps et dont l'évolution était plus rapide (-4,19 (EIQ : 7,49) *versus* -6,56 (EIQ : 2,82) ml/min/an respectivement).

Il n'existait par contre aucune différence significative entre les groupes d'exposition faible ou intense lorsqu'on prenait en compte l'ensemble des pesticides ou chaque pesticide dont la fréquence d'utilisation était supérieure à 30%. Il n'y avait pas non plus de différence significative en terme d'évolution de la fonction rénale chez les patients qui avaient été exposés ou non à chaque pesticide dont la fréquence d'utilisation était supérieure à 30%.

# FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 – Diagramme de flux

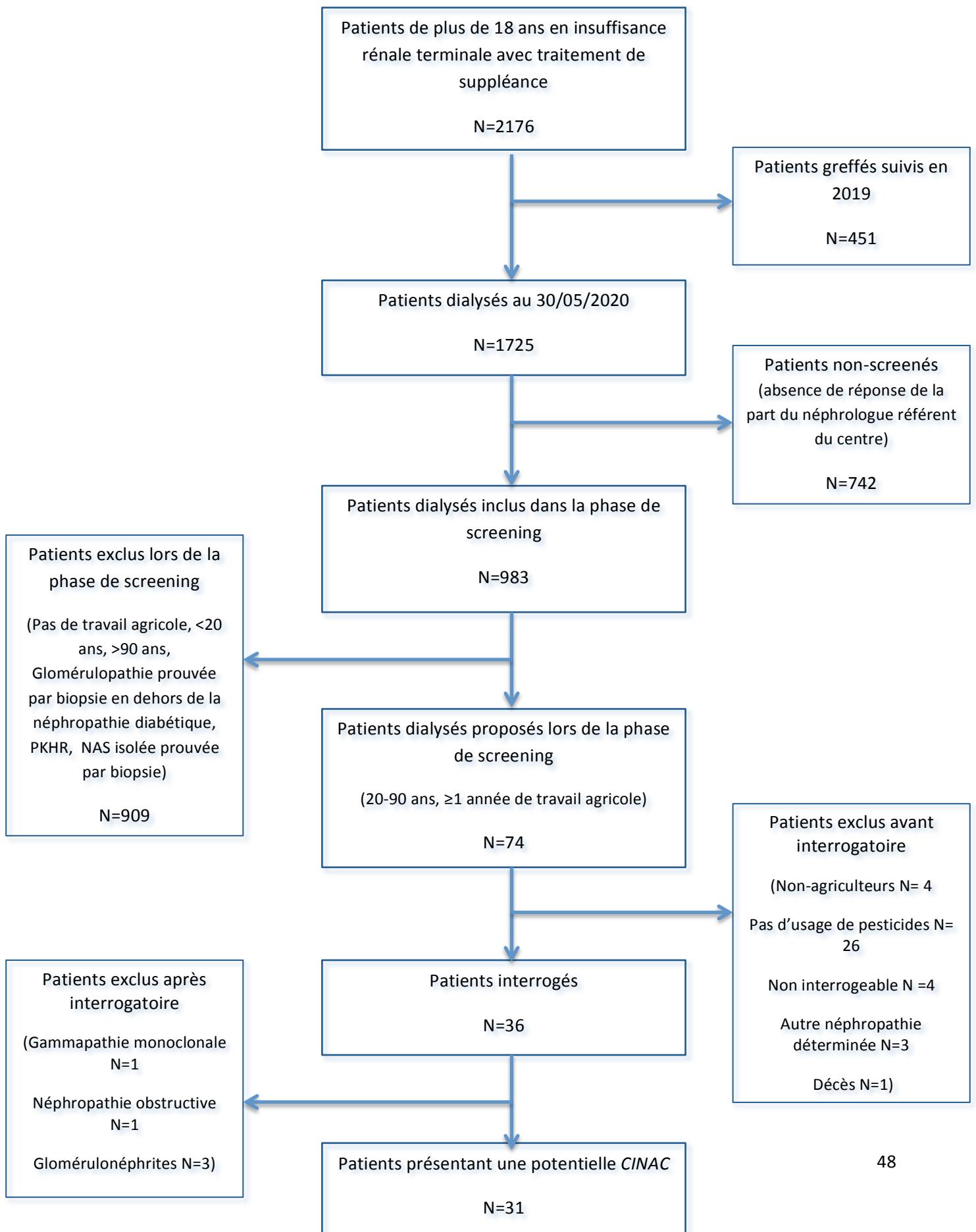


Figure 2 – Répartition des patients inclus selon leur centre de dialyse et en fonction de la répartition des surfaces agricoles utilisées en 2019

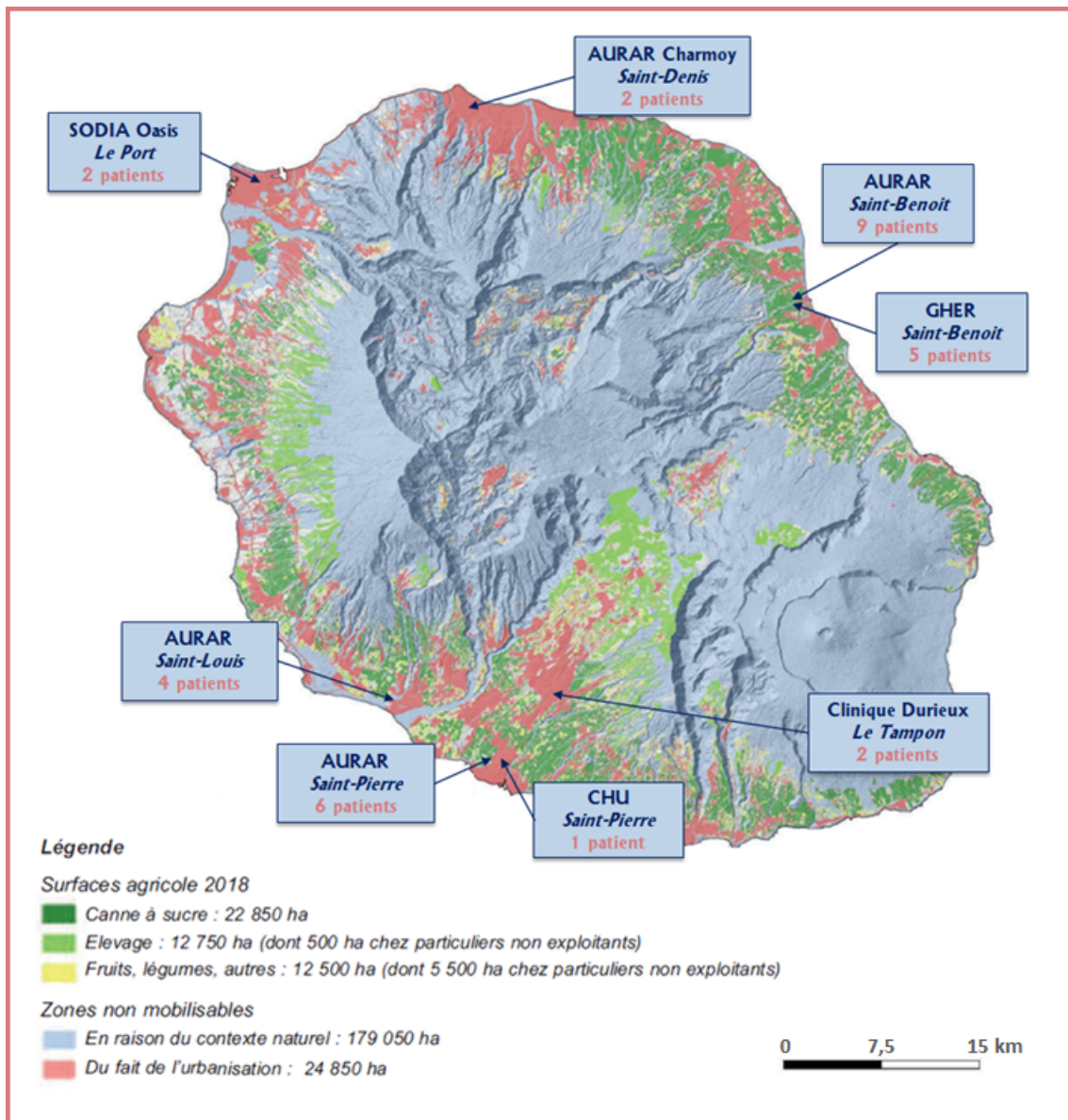


Figure 3 – Répartition des patients inclus par leur score d'exposition individuelle (EIS)

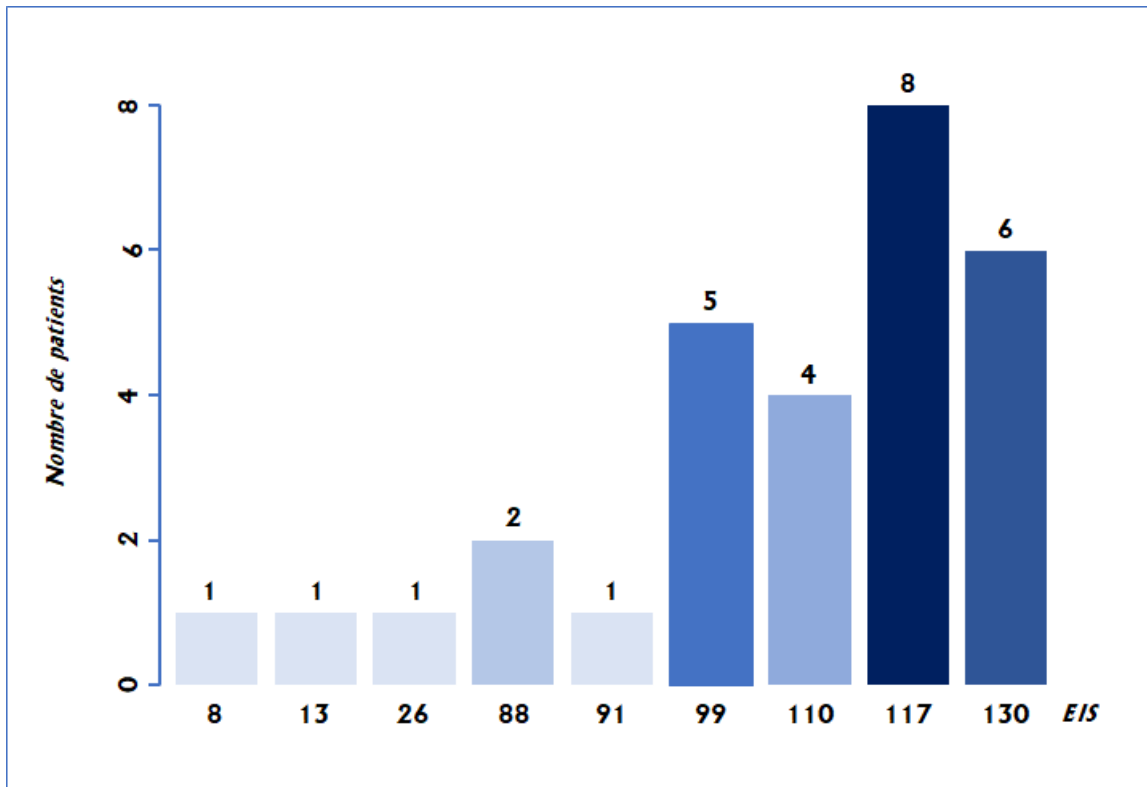
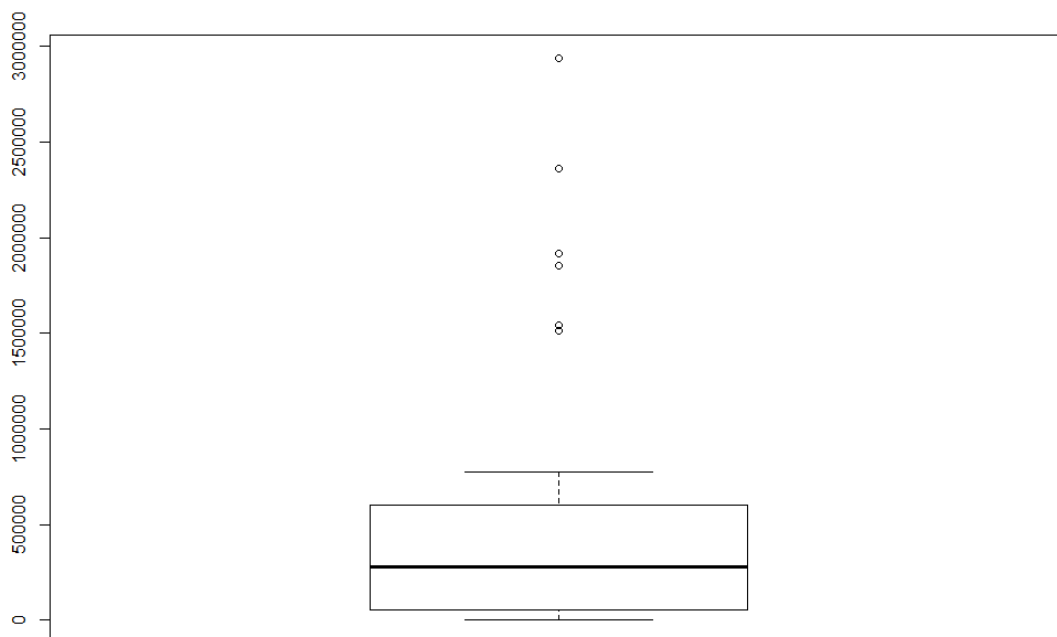


Figure 4 – Répartition des scores d'exposition globale pour les 29 patients dont l'interrogatoire était considéré fiable



**Tableau 1 – Caractéristiques démographiques des patients inclus dans l'étude**

	<b>Patients ayant une potentielle CINAC</b>
	<b>n = 31</b>
Âge lors de l'inclusion dans la phase de screening de l'étude (m (EIQ), ans)	69 (17,0)
Hommes, N (%)	30 (96,8)
Âge de mise en dialyse (m (EIQ), ans)	61 (16,5)
Patients diabétiques, N (%)	25 (80,6)
Patients avec HTA connue avant le premier contact avec le néphrologue, N (%)	26 (83,9)
Patients dialysés dans des centres de la région Est, N (%)	16 (51,6)
<b>Néphropathie initiale déclarée à la mise en dialyse, N (%)</b>	
Diabétique	18 (58,1)
Néphroangiosclérose	7 (22,6)
NTIC indéterminée	1 (3,23)
Néphropathie inconnue	5 (16,1)

Les données sont présentées comme des médiane (m) (écart interquartile) (EIQ) ou comme des données chiffrées N (%)



**Tableau 2- Caractéristiques lors du diagnostic de maladie rénale chronique**

	<b>Patients ayant une potentielle CINAC</b>
	<b>n=31</b>
Âge de premier contact avec le néphrologue (m (EIQ), ans)	54 (16)
<b>Stade de la néphropathie lors du premier contact avec le néphrologue (DFG estimé par CKD-EPI, stade selon <i>KDIGO</i>), N (%)</b>	
Stade 1	1/27 (3,7)
Stade 2	1/27 (3,7)
Stade 3A	6/27 (22,2)
Stade 3B	7/27 (25,9)
Stade 4	5/27 (18,5)
Stade 5	7/27 (25,9)
<b>Signes fonctionnels, N (%)</b>	
Asthénie	23 (74,2)
Anorexie	16 (51,6)
Céphalées	13 (41,9)
Dorsalgies	14 (45,2)
HTA connue lors du diagnostic, N (%)	22/24 (91,7)
Equilibre tensionnel lors du diagnostic -PA< 140/90 mmHg, N (%)	10/23 (43,5)
Reins <10cm sur premier examen radiologique lors du diagnostic, N (%)	8/22 (36,4)
<b>Protéinurie, N (%)</b>	
Micro-albuminurie (RPC 3-30 mg/mmol)	2/19 (10,5)
Protéinurie modérée (RPC 30-100 mg/mmol)	2/19 (10,5)
Protéinurie importante (RPC > 100 mg/mmol)	15/19 * (78,9)

\* Sur les 15 patients concernés, 14 sont diabétiques.

Les données sont présentées comme des médiane (m) (écart interquartile) (EIQ) ou comme des données chiffrées N (%).

RPC : Rapport protéinurie/créatininurie.

**Tableau 3 - Travail agricole et utilisation de pesticides**

	<b>Patients ayant une potentielle CINAC n=31</b>
Nombre d'années de travail agricole (m (EIQ), ans)	37 (27,0)
Propriétaires-exploitants, N (%)	14 (45,2)
Altitude médiane d'exploitation (m (EIQ), m)	100 (375,0)
<b>Type d'agriculture exercée, N (%)</b>	
Canne à sucre	22 (71,1)
Maraîchage	7 (22,6)
Fleurs – Géranium	2 (6,5)
<b>Utilisation constante des équipements de protection, N (%)</b>	
Gants	2 (6,5)
Masque	3 (9,7)
Lunettes	2 (6,5)
Combinaison	6 (19,4)
Botte	17 (54,8)
<b>Mode de pulvérisation, N (%)</b>	
Machine à dos	30 (96,8)
Bras de tracteur	12 (35,7)
<b>Substances utilisées parmi le questionnaire chez les 29 patients dont l'interrogatoire sur les pesticides est fiable, N (%)</b>	
Glyphosate	25 (86,2)
Paraquat	25 (86,2)
Deltaméthrine	25 (86,2)
2,4-D	20 (69,0)
Méthomyl	19 (65,5)
Sulfate de cuivre	15 (51,7)
Abamectine	11 (37,9)
Glufosinate-ammonium	10 (34,5)

Asulame	9 (31,0)
Lambda-cyhalothrine	9 (31,0)
Cyperméthrine	9 (31,0)
Spinosad	8 (27,6)
Métribuzine	6 (20,7)
Mancozèbe	6 (20,7)
Pendiméthaline	5 (17,2)
Isoxaflutole	5 (17,2)
Alachlore	5 (17,2)
Thiaclopride	5 (17,2)
S-Métolachlore	4 (13,8)
Mésotrione	4 (13,8)
Fluroxypyr	3 (10,3)
Myclobutanil	3 (10,3)
Nicosulfuron	2 (6,9)
Propamocarbe	2 (6,9)
Fosétyl	2 (6,9)
Prosulfuron	1 (3,5)
Thiamethoxam	1 (3,5)
Cyromazine	1 (3,5)
Dicamba	0 (0)

Autres substance utilisées n'appartenant pas au questionnaire chez les 29 patients dont l'interrogatoire sur les pesticides est fiable, N (%)

Chlorate	6 (20,7)
Emamectine	5 (17,2)
TCA (acide tri-chloro-acétique)	3 (10,3)
Dimethoate	1 (3,5)

Les données sont présentées comme des médianes (m) (écart interquartile) (EIQ) ou comme des données chiffrée N (%).

**Tableau 4 - Corrélation entre le travail agricole, l'usage des pesticides et l'évolution de la fonction rénale**

Groupe	Pente de DFG estimé (ml/min/an)	p-value
Ensemble des patients pour lesquels une pente de DFG est disponible (n=26)	Médiane : -5,99 (EIQ : 4,54) Moyenne : -8,27 (ET : 6,70)	
<b>En fonction du nombre d'années de travail agricole (médiane 37 ans (EIQ : 28,8))</b>		
Groupe de travail court	-6,56 (EIQ : 2,82)	0,041
Groupe de travail long	-4,19 (EIQ : 7,49)	
<b>En fonction de l'exposition totale (prise en compte de tous les pesticides)</b>		
Groupe exposition faible	-7,56 (EIQ : 11,13)	0,252
Groupe exposition intense	-5,47 (EIQ : 1,85)	
<b>En fonction de l'exposition au glyphosate</b>		
Groupe patients non exposés (n=3)	-3,34 (EIQ : 2,25)	0,145
Groupe patients exposés (n=25)	-6,25 (EIQ : 4,30)	
Groupe exposition faible	-8,05 (EIQ : 8,63)	0,314
Groupe exposition intense	-5,47 (EIQ : 2,43)	
<b>En fonction de l'exposition au paraquat</b>		
Groupe patients non exposés (n=3)	-4,88 (EIQ : 4,73)	0,801
Groupe patients exposés (n=25)	-6,25 (EIQ : 3,49)	
Groupe exposition faible	-7,56 (EIQ : 6,56)	0,891
Groupe exposition intense	-5,60 (EIQ : 2,47)	

**En fonction de l'exposition à la deltaméthrine**

Groupe patients non exposés (n=3)	-6,56 (EIQ : 0)	0,833
Groupe patients exposés (n=25)	-5,72 (EIQ : 4,39)	
Groupe exposition faible	-5,72 (EIQ : 7,72)	0,651
Groupe exposition intense	-5,86 (EIQ : 3,81)	

**En fonction de l'exposition au 2,4-D**

Groupe patients non exposés (n=8)	-6,83 (EIQ : 5,13)	0,977
Groupe patients exposés (n=20)	-5,60 (EIQ : 2,63)	
Groupe exposition faible	-19,85 (EIQ : 9,60)	0,170
Groupe exposition intense	-5,47 (EIQ : 1,94)	

**En fonction de l'exposition au méthomyl**

Groupe patients non exposés (n=9)	-6,44 (EIQ : 3,14)	0,418
Groupe patients exposés (n=19)	-4,88 (EIQ : 3,37)	
Groupe exposition faible	-4,85 (EIQ : 3,37)	1
Groupe exposition intense	-5,57 (EIQ : 5,40)	

**En fonction de l'exposition au sulfate de cuivre**

Groupe patients non exposés (n=13)	-5,96 (EIQ : 2,63)	0,886
Groupe patients exposés (n=15)	-5,99 (EIQ : 9,93)	

**En fonction de l'exposition au glufosinate d'ammonium**

Groupe patients non exposés (n=18)	-6,25 (EIQ : 4,30)	0,757
Groupe patients exposés (n=10)	-4,85 (EIQ : 3,96)	

En fonction de l'exposition à l'asulame

Groupe patients non exposés (n=19)	-6,50 (EIQ : 4,14)	0,156
Groupe patients exposés (n=9)	-4,68 (EIQ : 2,34)	

En fonction de l'exposition au lambda-cyhalothrine

Groupe patients non exposés (n=19)	-5,47 (EIQ : 2,50)	0,640
Groupe patients exposés (n=9)	-7,41 (EIQ : 11,79)	

En fonction de l'exposition à la cyperméthrine

Groupe patients non exposés (n=19)	-4,88 (EIQ : 2,16)	0,215
Groupe patients exposés (n=9)	-7,56 (EIQ : 2,67)	

---

Les données sont présentées comme des médianes (écart interquartile (EIQ)) ou des moyennes (écart-type (ET))

## DISCUSSION

La néphropathie *CINAC* est une néphropathie dont les critères diagnostiques sont à la fois épidémiologiques, clinico-biologiques et histologiques(7). Elle touche en effet les agriculteurs utilisant des pesticides et travaillant principalement dans les pays pauvres et aux climats tropicaux, bien que certains cas aient été décrits en Europe récemment(16). La *CINAC* se présente comme une néphropathie de stade 3 ou 4 selon *KDIGO* chez des patients chez qui la cause de la néphropathie n'a pas été trouvée. Cette néphropathie est caractérisée par une protéinurie faible ou absente et les reins sont classiquement décrits comme petits et à contours irréguliers. La progression de la maladie est rapide et l'insuffisance rénale terminale apparaît 4 à 10 ans après le diagnostic initial. L'analyse histologique du parenchyme rénal montre une atrophie tubulaire à différents degrés ainsi qu'une fibrose interstitielle, une inflammation interstitielle modérée et des lésions de glomérulosclérose. La mise en évidence d'agrégats denses au sein de grands lysosomes dysmorphiques dans les cellules tubulaires proximales chez les patients atteints de *CINAC* a été possible grâce à l'analyse en microscopie électronique(16) et peut être considérée comme un test diagnostique.

Bien que ces critères diagnostiques s'appliquent principalement à des patients vus en consultation de néphrologie, la population des dialysés constitue un groupe d'étude au sein duquel les critères de *CINAC* peuvent être mis en évidence, notamment car un des principaux critères est occupationnel (travail agricole et utilisation de pesticides) et que les autres critères peuvent être recherchés dans le dossier médical des patients concernés. L'accessibilité aux traitements de suppléance pour toute la population réunionnaise permet d'appréhender l'ensemble des patients avec une néphropathie au stade d'insuffisance rénale terminale (hors décès et traitement conservateur).

Le but de notre étude était donc de rechercher la présence de néphropathies tubulo-interstitielles chroniques compatibles avec une *CINAC* chez les agriculteur réunionnais en insuffisance rénale terminale et dialysés.

Pour cela nous avons effectué un screening auprès des patients dialysés afin d'interroger et de récupérer les données sur l'évolution de la maladie rénale chronique des patients agriculteurs qui avaient utilisé des pesticides au cours de leur activité professionnelle.

Sur les 1725 patients dialysés de l'île de la Réunion (851 000 habitants lors du recensement de 2016 selon l'INSEE) au moment de notre étude, 57% faisaient partie de notre phase de screening initiale. Un biais de sélection pouvait alors apparaître, d'une part car les patients greffés ne faisaient pas partie de cette phase, d'autre part car certains centres de dialyse n'ont pas souhaité participer à cette étude (participation de 12 centres sur 25) et enfin car le screening était réalisé par les néphrologues référents de chaque centre et la méthodologie de cette phase pouvait donc varier d'un centre à l'autre. Les patients faisant partie de ce screening étaient tout de même dialysés dans des centres répartis sur l'ensemble de l'île et qui accueillaient des patients de toutes typologies (centre lourd, dialyse médicalisée et auto-dialyse), ce qui constituait un groupe représentatif de l'ensemble des patients dialysés à la Réunion.

La phase d'interrogatoire quant à elle était réalisée par une seule personne (JB) et ceci permettait d'uniformiser les réponses recueillies auprès des patients inclus dans cette phase. Par contre, la récupération des données sur l'évolution de la maladie rénale jusqu'à la mise en dialyse était assez hétérogène d'un patient à l'autre en fonction du centre dans lequel il avait été suivi et les données qui remontaient à plus de 10 ans étaient généralement difficiles à obtenir, menant à l'existence de données manquantes.

Les 31 patients inclus dans notre étude étaient principalement des hommes (n=30) alors que le ratio homme/femme de patients prévalents dialysés ou greffés réunionnais est de 1,2(134). La plupart des femmes agricultrices qui avaient été incluses lors de la phase de screening indiquaient qu'elles n'avaient jamais utilisé de pesticides au cours de leur activité agricole, cette utilisation étant généralement réservée aux hommes sur les exploitations. Ces deux éléments sont consistants avec les données de la littérature qui décrivent la *CINAC* comme une néphropathie touchant principalement les hommes agriculteurs(7) alors que les femmes atteintes sont principalement les épouses d'agriculteurs utilisateurs de pesticides qui partagent les mêmes conditions de vie que leurs maris(9).

L'âge médian de mise en dialyse des patients inclus ne différait pas de l'âge médian de mise en dialyse dans la population de patients dialysés réunionnais au moment de notre étude (61 (EIQ : 16,5) vs 60,5 (EIQ : 20,8) ans respectivement).



80,6% des patients inclus dans l'étude avaient un diabète, et ceci est une première dans une étude s'intéressant à la néphropathie *CINAC*.

Cette prévalence importante du diabète peut être expliquée par la prévalence importante de cette pathologie à la Réunion (prévalence du diabète pris en charge de 8% en 2017 selon l'Agence Régionale de Santé (ARS))(137), notamment parmi la population de dialysés, mais également car la néphropathie diabétique était une des néphropathies déclarées à la mise en dialyse incluse dans notre étude. Plusieurs études se sont également intéressées à l'association entre l'utilisation de pesticides et l'apparition de diabète, et cette association pourrait expliquer cette forte prévalence dans notre population(98,138).

Bien qu'ayant été désigné comme un critère d'exclusion pour le diagnostic de *CINAC* initialement, la coexistence possible entre cette néphropathie et un diabète est aujourd'hui admise(16).

Alors que la définition clinico-biologique classique de *CINAC* implique une protéinurie de rang faible, nous avons vu ici que dans une population avec une forte prévalence du diabète, 78,9% des patients pour lesquels un résultat de protéinurie était disponible présentaient une protéinurie importante ( $RPC > 100 \text{ mg/mmol}$ ). 14 des 15 patients concernés étaient diabétiques. Ceci nous indique que la présence d'une protéinurie chez un patient diabétique chez qui une *CINAC* est suspectée ne doit pas faire éliminer le diagnostic car la protéinurie liée au diabète devient un facteur confondant des critères diagnostiques habituels.

Les patients inclus dans notre étude avaient eu un premier contact tardif avec le néphrologue avec quasiment 45% des patients qui avaient été vus d'emblée avec une maladie rénale chronique de stade 4 ou 5. Ceci peut révéler plusieurs choses : d'une part un recours à la médecine générale retardé dans la société réunionnaise en raison notamment de l'existence d'une médecine dite « traditionnelle » à laquelle les patients ont parfois recours du fait des influences venues de différentes régions du monde sur la culture réunionnaise(139) et d'autre part un adressage tardif des patients aux néphrologues. Enfin, cela est consistant avec une néphropathie peu bruyante, contrairement aux glomérulopathies qui peuvent entraîner l'apparition rapide d'une hypertension artérielle mal contrôlée, d'œdèmes des membres inférieurs ou encore de signes généraux et extra-rénaux en lien avec une pathologie générale, qui amènent les patients à consulter plus rapidement. Ce recours tardif au néphrologue pourrait expliquer la fréquence importante de l'hypertension artérielle lors de ce premier contact et l'absence de biopsie rénale chez les patients inclus. De ce fait, nous avons choisi d'inclure les patients pour lesquels une néphropathie diabétique, hypertensive,

tubulo-interstitielle indéterminée ou une néphropathie inconnue était déclarée lors de la mise en dialyse. Ceci constitue un autre biais de sélection potentiel de notre étude.

La durée de travail agricole pour les patients inclus était d'au moins 20 ans, sauf pour 7 d'entre eux et la majorité des patients étaient employés. Il existe plusieurs modalités d'emploi dans le secteur agricole à la Réunion : les salariés permanents et les actifs non permanents et cette dernière catégorie est prépondérante dans la culture de la canne à sucre qui s'organise en périodes de campagnes au cours desquelles un surplus de main d'œuvre est nécessaire pour assurer la coupe de la canne, le plus souvent à la main en raison des reliefs de l'île. La culture de la canne à sucre était la culture la plus représentée parmi les patients interrogés, ce qui coïncide avec les données d'occupation de la surface agricole utile réunionnaise puisque la culture de la canne couvre plus de la moitié de la SAU de l'île (voir Figure A page 15).

L'application des pesticides était effectuée principalement par machine à dos alors qu'environ 35% des patients utilisaient une méthode de pulvérisation à l'aide d'engins motorisés. Ceci est également dû aux reliefs des terrains agricoles qui empêchent l'utilisation de tels engins au sein des cultures.

L'utilisation d'équipements de protection individuelle était très faible parmi les patients interrogés (voir Tableau 3). Une des raisons avancée par les patients était le manque d'offre de ces équipements au début de l'arrivée des pesticides sur l'île de la Réunion. D'autres patients indiquaient utiliser des méthodes artisanales pour se protéger (sachets d'engrais en guise de bottes, bleu de travail en guise de combinaison), d'autres évoquaient le non-respect des règles par l'exploitant principal malgré la demande des employés. Enfin, les patients évoquaient également la difficulté d'utilisation des EPI avec les températures élevées qui peuvent exister sur le territoire. Bien que la formation pour l'obtention de la carte Certiphyto soit devenue obligatoire en 2016, celle-ci s'adresse uniquement aux exploitants et un manque d'informations auprès des agriculteurs employés apparaît. Le développement d'EPI adaptés aux fortes chaleurs pourrait également être envisagé, afin de renforcer la prévention primaire face au risque sanitaire que constitue l'exposition répétée aux pesticides.

Il ressort de cette étude que les 6 pesticides les plus employés par les patients inclus étaient le glyphosate, le paraquat, la deltaméthrine, le 2,4-D, le méthomyl et le sulfate de cuivre. Ces pesticides, à l'exclusion du glyphosate, ont montré un effet néphrotoxique dans les études animales ou humaines mais ces études(63,72,76,84–87,124,130) ne reflètent quasiment jamais l'exposition

des travailleurs agricoles aux pesticides qui est une exposition à plus long terme et à plus petite dose que dans les études de toxicité dont ces substances ont fait l'objet.

L'objectif secondaire de notre étude était de déterminer si il existait une relation entre l'évolution de la fonction rénale des patients inclus, leur durée de travail et leur exposition aux pesticides. L'exposition aux pesticides peut-être très variable d'un agriculteur à l'autre et difficile à évaluer, ce qui en fait une donnée peu fiable dans de nombreuses études comme le soulignait la revue de Valcke *et al* (38). Elle dépend en effet de la durée et de la fréquence d'application de chaque pesticide mais également de la technique d'application et de l'emploi d'équipements de protection individuels. Nous avons donc interrogé les patients à la fois sur la durée et la fréquence d'application de chaque pesticide mais également sur leurs techniques d'application et de protection. Afin de comparer ces données de manière uniforme, nous avons utilisé l'algorithme utilisé par Lebov *et al* dans son étude sur la CINAC au sein de la cohorte de l'AHS(18,135). Nous pensons que l'utilisation de tels algorithmes pourrait permettre l'uniformisation les analyses de l'exposition aux pesticides dans les études qui s'intéressent à la CINAC dans différentes régions du Monde.

Le seul résultat significatif de l'analyse bi-variée que nous avons menée en ce sens indiquait que les patients qui avaient travaillé moins de 37 ans avaient une médiane d'évolution plus rapide de leur insuffisance rénale lorsqu'on la comparait à la médiane d'évolution de la maladie rénale chronique des patients qui avaient travaillé plus de 37 ans. Nous avons tout d'abord été surpris par ce résultat, nous attendant à trouver une relation dose-effet entre le nombre d'années de travail et l'évolution rapide vers l'insuffisance rénale terminale. Les causes possibles de ce résultat sont quand même multiples. En effet, les patients qui ont travaillé plus longtemps ont commencé à travailler dans les champs bien avant l'arrivée des produits phytosanitaires dans l'agriculture réunionnaise et leur exposition aux pesticides n'est pas toujours corrélée à leur durée totale de travail agricole. D'autre part, les patients qui ont développé rapidement une insuffisance rénale terminale ont vu leur durée totale de travail agricole diminuée par leur mise en dialyse. Enfin, les produits phytopharmaceutiques disponibles ont évolué au fil des années et certains pesticides plus anciens pourraient ne pas présenter d'effet néphrotoxique, alors que les pesticides plus récents pourraient eux présenter une plus grande néphrotoxicité.

Il n'y avait pas de corrélation retrouvée entre l'évolution de la fonction rénale et l'exposition globale aux pesticides ou l'exposition à chaque pesticide étudié dans l'analyse bi-variée. Ce résultat peut être expliqué par le faible effectif et par conséquent le manque de puissance de notre étude.

En conclusion, il existe des patients dialysés sur l'île de la Réunion chez qui une *CINAC* peut être suspectée.

Cette analyse constitue un point de départ pour l'étude de cette entité chez les agriculteurs réunionnais ayant une atteinte rénale chronique à un stade non avancé (MRC stade 2 ou 3A-3B selon *KDIGO*). L'obtention d'une preuve histologique (en MO et ME) chez des patients exposés qui auraient une maladie rénale chronique modérée (stades 3A-3B selon *KDIGO*) pourrait constituer l'étape suivante de l'étude de *CINAC* à la Réunion, pour affirmer son existence sur le territoire.

Enfin, une étude de plus grande envergure pourrait consister à rechercher dans les régions les plus agricoles de l'île des patients qui auraient des critères clinico-biologiques pour une *CINAC* avec un DFG estimé compris entre 45 et 80 ml/min/1,73m<sup>2</sup> chez qui une biopsie rénale serait réalisable afin de pouvoir leur proposer un traitement de ralentissement de la fibrose, comme la Metformine qui a montré son effet néphroprotecteur dans plusieurs études *in-vitro* et *in-vivo* (140), avant que les lésions de fibrose ne soient à un stade trop avancé.

Notre étude permet donc d'envisager un renforcement de la prévention primaire, secondaire et tertiaire vis à vis des risques néphrologiques et sanitaires globaux liés à l'exposition répétée aux pesticides des agriculteurs sur l'île de la Réunion.

# ANNEXES

## ANNEXE A – CLASSIFICATION ET PRONOSTIC DE LA MALADIE RENALE CHRONIQUE EN FONCTION DU DFG ET DE L'ALBUMINURIE SELON *KDIGO* (136)

Pronostic de la maladie rénale chronique en fonction du DFG et de l'albuminurie				Albuminurie persistante		
				Description et stade (mg/mmol)		
				A1	A2	A3
				Normale à légèrement augmentée  < 3	Modérément augmentée  3-30	Sévèrement augmentée  > 30
Catégories de DFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) Description et stade	Stade 1	Normal ou haut	≥ 90			
	Stade 2	Légèrement diminué	60-89			
	Stade 3a	Légèrement à modérément diminué	45-59			
	Stade 3b	Modérément à sévèrement diminué	30-44			
	Stade 4	Diminution importante	15-29			
	Stade 5	Défaillance rénale	< 15			



Risque faible (si pas d'autre marqueur de maladie rénale, absence de MRC)



Risque modérément élevé



Haut risque



Très haut risque

ANNEXE B – PHOTO D'UN PULVERISATEUR AGRICOLE A DOS



© Shutterstock

## ANNEXE C – NEPHROTOXICITE DES PESTICIDES UTILISES A LA REUNION

Famille / substance	Autorisation d'utilisation	Néphrotoxicité animaux	Néphrotoxicité humains
<b>HERBICIDES</b>			
<b>Organochlorés</b>			
S-métolachlore	A	-	+ (c)
Dicamba	A	+	+ (a)
Alachlore	I (2007)	+	+ (c)
<b>Inhibiteurs de l'HPPD</b>			
Isoxaflutole	A	-	nc
Mésotrione	A	-	nc
<b>Phenoxy-herbicide</b>			
2,4-D	A	+	+ (a)
<b>Sulfonylurées</b>			
Nicosulfuron	A	-	nc
Prosulfuron	A	-	nc
<b>Ammonium quaternaire</b>			
Paraquat	I (2007)	+	+ (a et c)
<b>Organophosphoré</b>			
Glufosinate-ammonium	I (2017)	+	+ (a)
<b>Carbamate</b>			
Asulame	A (canne)	+ (a)	nc
<b>Triazine</b>			
Métribuzine	A	+	-
<b>Dinitroaniline</b>			
Pendiméthaline	A	+	+ (c)

<b>Auxine de synthèse</b>			
Fluroxypyr	A	+ (c)	nc
<b>Amino-phosphonate</b>			
Glyphosate	A	- (glyphosate seul)	-
<b>INSECTICIDES</b>			
<b>Pyréthroïdes</b>			
Lambda-cyhalothrine	A	nc	nc
Deltaméthrine	A	+ (a et c)	nc
Cyperméthrine	A	+ (a et c)	nc
<b>Néonicotinoïdes</b>			
Thiamethoxam	I (2018)	+ (a)	+ (a)
Thiaclopride	I (2018)	+ (a)	+ (a)
<b>Fermentation d'actinomycètes</b>			
Abamectine	A	+ (a)	-
Spinosad	A	+ (a et c)	nc
<b>Triazine</b>			
Cyromazine	A	nc	+ (via mélamine)
<b>Carbamate</b>			
Méthomyl	I (2009)	+ (a et c)	nc
<b>FONGICIDES</b>			
<b>Carbamates</b>			
Propamocarbe	A	nc	nc
Mancozèbe	A	+ (c)	nc



**Phosphonate**

Fosétyl	A	-	nc
---------	---	---	----

**Triazolé**

Myclobutanil	A	-	nc
--------------	---	---	----

**Autre**

Sulfate de cuivre	A	+(c)	nc
-------------------	---	------	----

---

« A » signifie qu'une substance est autorisée au moment de notre étude

« I » signifie qu'une substance est interdite au moment de notre étude et l'année d'interdiction est précisée

« + » signifie qu'un effet néphrotoxique a été montré pour la substance

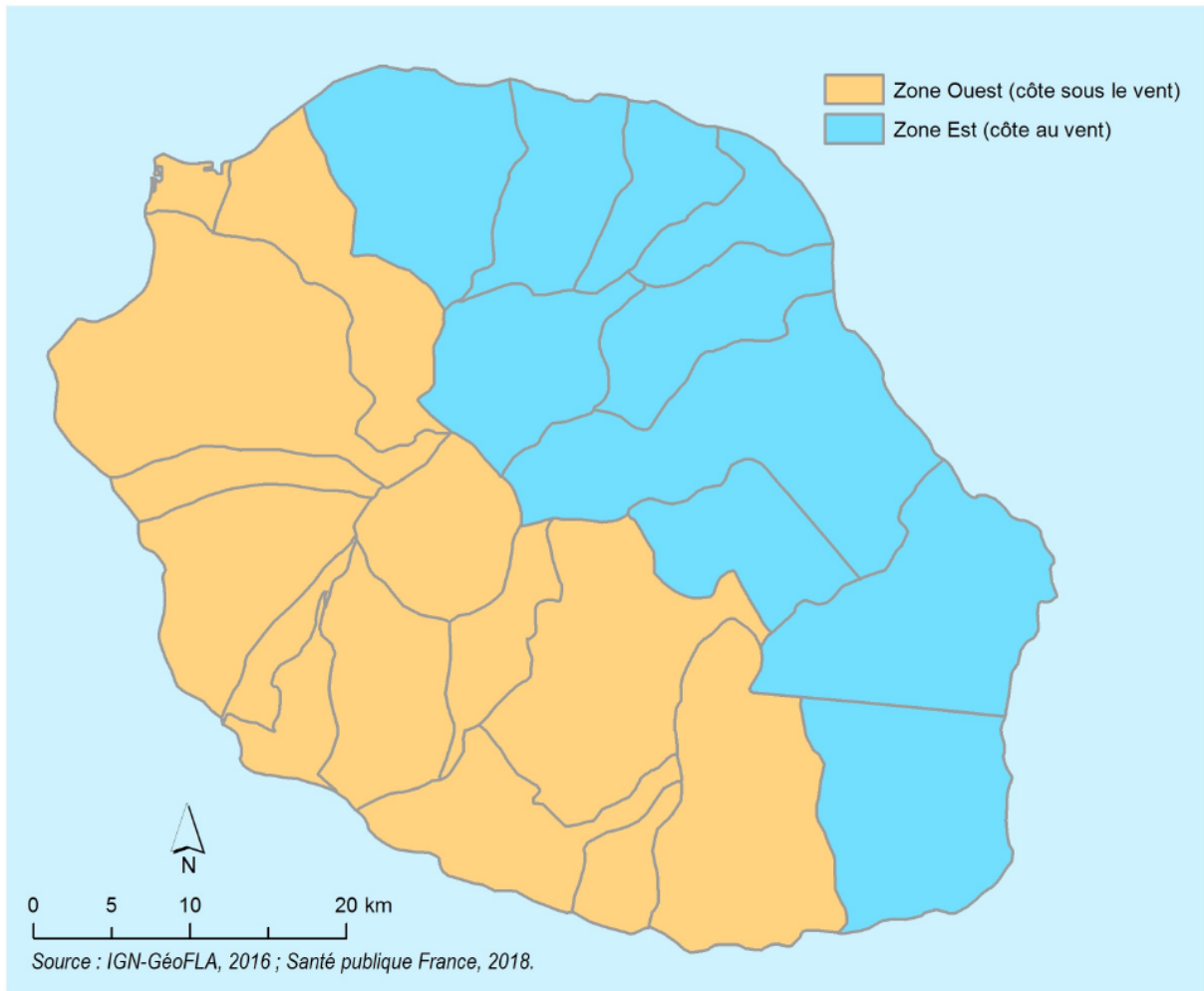
« a » signifie que l'effet est retrouvé pour une exposition aiguë

« c » pour une exposition chronique

« - » signifie qu'aucun effet néphrotoxique n'a été montré pour la substance

« nc » signifie qu'aucune étude concernant la néphrotoxicité de la substance n'a été retrouvée

ANNEXE D – DECOURPAGE DE L'ILE DE LA REUNION EN ZONES EST ET OUEST PAR SANTE PUBLIQUE FRANCE



## REFERENCES

1. Jayatilake N, Mendis S, Maheepala P, Mehta FR. Chronic kidney disease of uncertain aetiology: prevalence and causative factors in a developing country. *BMC Nephrol* [Internet]. déc 2013 [cité 9 nov 2019];14(1). Disponible sur: <http://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2369-14-180>
2. Trabanino RG, Aguilar R, Silva CR, Mercado MO, Merino RL. Nefropatía terminal en pacientes de un hospital de referencia en El Salvador. *Rev Panam Salud Pública*. sept 2002;12(3):202-6.
3. Food and Agriculture Organization of the United Nations Statistics Division (FAOSTAT).
4. Weaver VM, Fadrowski JJ, Jaar BG. Global dimensions of chronic kidney disease of unknown etiology (CKDu): a modern era environmental and/or occupational nephropathy? *BMC Nephrol* [Internet]. déc 2015 [cité 9 nov 2019];16(1). Disponible sur: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-015-0105-6>
5. El Minshawy O. End-stage renal disease in the El-Minia Governorate, upper Egypt: an epidemiological study. *Saudi J Kidney Dis Transplant Off Publ Saudi Cent Organ Transplant Saudi Arab*. sept 2011;22(5):1048-54.
6. Reddy DV, Gunasekar A. Chronic kidney disease in two coastal districts of Andhra Pradesh, India: role of drinking water. *Environ Geochem Health*. août 2013;35(4):439-54.
7. Jayasumana C, Orantes C, Herrera R, Almaguer M, Lopez L, Silva LC, et al. Chronic interstitial nephritis in agricultural communities: a worldwide epidemic with social, occupational and environmental determinants. *Nephrol Dial Transplant*. 13 oct 2016;gfw346.
8. Herath C, Jayasumana C, De Silva PMCS, De Silva PHC, Siribaddana S, De Broe ME. Kidney Diseases in Agricultural Communities: A Case Against Heat-Stress Nephropathy. *Kidney Int Rep*. mars 2018;3(2):271-80.
9. Ordunez P, Nieto FJ, Martinez R, Soliz P, Giraldo GP, Mott SA, et al. Chronic kidney disease mortality trends in selected Central America countries, 1997–2013: clues to an epidemic of chronic interstitial nephritis of agricultural communities. *J Epidemiol Community Health*. 2 févr 2018;jech-2017-210023.
10. Jayasumana C, Paranagama P, Agampodi S, Wijewardane C, Gunatilake S, Siribaddana S. Drinking well water and occupational exposure to Herbicides is associated with chronic kidney disease, in Padavi-Sripura, Sri Lanka. *Environ Health* [Internet]. déc 2015 [cité 10 mars 2020];14(1). Disponible sur: <https://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476->

11. Lebov JF, Engel LS, Richardson D, Hogan SL, Sandler DP, Hoppin JA. Pesticide exposure and end-stage renal disease risk among wives of pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Environ Res.* nov 2015;143:198-210.
12. Herrera R, Orantes CM, Almaguer M, Alfonso P, Bayarre HD, Leiva IM, et al. Clinical characteristics of chronic kidney disease of nontraditional causes in Salvadoran farming communities. *MEDICC Rev.* avr 2014;16(2):39-48.
13. Wijkström J, Leiva R, Elinder C-G, Leiva S, Trujillo Z, Trujillo L, et al. Clinical and Pathological Characterization of Mesoamerican Nephropathy: A New Kidney Disease in Central America. *Am J Kidney Dis.* nov 2013;62(5):908-18.
14. Kupferman J, Amador JJ, Lynch KE, Laws RL, López-Pilarte D, Ramírez-Rubio O, et al. Characterization of Mesoamerican Nephropathy in a Kidney Failure Hotspot in Nicaragua. *Am J Kidney Dis.* nov 2016;68(5):716-25.
15. Wesseling C, Aragón A, González M, Weiss I, Glaser J, Rivard CJ, et al. Heat stress, hydration and uric acid: a cross-sectional study in workers of three occupations in a hotspot of Mesoamerican nephropathy in Nicaragua. *BMJ Open.* déc 2016;6(12):e011034.
16. Vervaet BA, Nast CC, Jayasumana C, Schreurs G, Roels F, Herath C, et al. Chronic interstitial nephritis in agricultural communities is a toxin-induced proximal tubular nephropathy. *Kidney Int [Internet].* nov 2019 [cité 5 janv 2020]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253819311500>
17. Wijkström J, Jayasumana C, Dassanayake R, Priyawardane N, Godakanda N, Siribaddana S, et al. Morphological and clinical findings in Sri Lankan patients with chronic kidney disease of unknown cause (CKDu): Similarities and differences with Mesoamerican Nephropathy. Remuzzi G, éditeur. *PLOS ONE.* 7 mars 2018;13(3):e0193056.
18. Lebov JF, Engel LS, Richardson D, Hogan SL, Hoppin JA, Sandler DP. Pesticide use and risk of end-stage renal disease among licensed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Occup Environ Med.* janv 2016;73(1):3-12.
19. Lunyera J, Mohottige D, Isenburg MV, Jeuland M, Patel UD, Stanifer JW. CKD of Uncertain Etiology: A Systematic Review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 7 mars 2016;11(3):379-85.
20. Bandara JMRS, Wijewardena HVP, Liyanegge J, Upul MA, Bandara JMUA. Chronic renal failure in Sri Lanka caused by elevated dietary cadmium: Trojan horse of the green revolution. *Toxicol Lett.* sept 2010;198(1):33-9.
21. Jayasumana C, Gunatilake S, Senanayake P. Glyphosate, Hard Water and Nephrotoxic Metals: Are They the Culprits Behind the Epidemic of Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology in Sri Lanka? *Int J Environ Res Public Health.* 20 févr 2014;11(2):2125-47.

22. Vervaet B, Nast C, Herath C, Jayasumana C, Scheurs G, Kovic N, et al. chronic interstitial nephritis in agricultural communities : a new perspective on etiology, diagnosis and mechanism. *Nat Nephrol*. accepted 2020;
23. Carrillo-Larco RM, Altez-Fernandez C, Acevedo-Rodriguez JG, Ortiz-Acha K, Ugarte-Gil C. Leptospirosis as a risk factor for chronic kidney disease: A systematic review of observational studies. *Lin T, éditeur. PLoS Negl Trop Dis*. 23 mai 2019;13(5):e0007458.
24. Yang C-W. Leptospirosis Renal Disease: Emerging Culprit of Chronic Kidney Disease Unknown Etiology. *Nephron*. 2018;138(2):129-36.
25. Nanayakkara S, Senevirathna S, Abeysekera T, Chandrajith R, Ratnatunga N, Gunarathne E, et al. An Integrative Study of the Genetic, Social and Environmental Determinants of Chronic Kidney Disease Characterized by Tubulointerstitial Damages in the North Central Region of Sri Lanka. *J Occup Health*. janv 2014;56(1):28-38.
26. Johnson RJ, Wesseling C, Newman LS. Chronic Kidney Disease of Unknown Cause in Agricultural Communities. *Ingelfinger JR, éditeur. N Engl J Med*. 9 mai 2019;380(19):1843-52.
27. Chapman E, Haby MM, Illanes E, Sanchez-Viamonte J, Elias V, Reveiz L. Risk factors for chronic kidney disease of non-traditional causes: a systematic review. *Rev Panam Salud Pública*. 15 mars 2019;43:1.
28. Glaser J, Lemery J, Rajagopalan B, Diaz HF, García-Trabanino R, Taduri G, et al. Climate Change and the Emergent Epidemic of CKD from Heat Stress in Rural Communities: The Case for Heat Stress Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 8 août 2016;11(8):1472-83.
29. Roncal-Jimenez CA, García-Trabanino R, Wesseling C, Johnson RJ. Mesoamerican Nephropathy or Global Warming Nephropathy? *Blood Purif*. 2016;41(1-3):135-8.
30. Bankir L, Bouby N, Ritz E. Vasopressin: a novel target for the prevention and retardation of kidney disease? *Nat Rev Nephrol*. avr 2013;9(4):223-39.
31. Knochel JP. Heat Stress, Exercise, and Muscle Injury: Effects on Urate Metabolism and Renal Function. *Ann Intern Med*. 1 sept 1974;81(3):321.
32. Kang D-H. A Role for Uric Acid in the Progression of Renal Disease. *J Am Soc Nephrol*. 1 déc 2002;13(12):2888-97.
33. Ohno I, Hosoya T, Gomi H, Ichida K, Okabe H, Hikita M. Serum Uric Acid and Renal Prognosis in Patients with IgA Nephropathy. *Nephron*. 2001;87(4):333-9.
34. Syrjänen J, Mustonen J, Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 1 janv 2000;15(1):34-42.

35. Cirillo P, Gersch MS, Mu W, Scherer PM, Kim KM, Gesualdo L, et al. Ketoheokinase-Dependent Metabolism of Fructose Induces Proinflammatory Mediators in Proximal Tubular Cells. *J Am Soc Nephrol*. mars 2009;20(3):545-53.
36. Roncal Jimenez CA, Ishimoto T, Lanaspas MA, Rivard CJ, Nakagawa T, Ejaz AA, et al. Fructokinase activity mediates dehydration-induced renal injury. *Kidney Int*. août 2014;86(2):294-302.
37. Jayasumana C, Gunatilake S, Siribaddana S. Simultaneous exposure to multiple heavy metals and glyphosate may contribute to Sri Lankan agricultural nephropathy. *BMC Nephrol* [Internet]. déc 2015 [cité 5 janv 2020];16(1). Disponible sur: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-015-0109-2>
38. Valcke M, Levasseur M-E, Soares da Silva A, Wesseling C. Pesticide exposures and chronic kidney disease of unknown etiology: an epidemiologic review. *Environ Health* [Internet]. déc 2017 [cité 24 mars 2020];16(1). Disponible sur: <http://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12940-017-0254-0>
39. Wanigasuriya KP, Peiris-John RJ, Wickremasinghe R. Chronic kidney disease of unknown aetiology in Sri Lanka: is cadmium a likely cause? *BMC Nephrol* [Internet]. déc 2011 [cité 24 mars 2020];12(1). Disponible sur: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2369-12-32>
40. Enan E, Matsumura F. Specific inhibition of calcineurin by type II synthetic pyrethroid insecticides. *Biochem Pharmacol*. avr 1992;43(8):1777-84.
41. Jabłońska-Trypuć A, Wołejko E, Wydro U, Butarewicz A. The impact of pesticides on oxidative stress level in human organism and their activity as an endocrine disruptor. *J Environ Sci Health Part B*. 3 juill 2017;52(7):483-94.
42. Ghosh MC, Wang X, Li S, Klee C. Regulation of Calcineurin by Oxidative Stress. In: *Methods in Enzymology* [Internet]. Elsevier; 2003 [cité 23 mars 2020]. p. 289-304. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0076687903660222>
43. de Liz Oliveira Cavalli VL, Cattani D, Heinz Rieg CE, Pierozan P, Zanatta L, Benedetti Parisotto E, et al. Roundup disrupts male reproductive functions by triggering calcium-mediated cell death in rat testis and Sertoli cells. *Free Radic Biol Med*. déc 2013;65:335-46.
44. Uren Webster TM, Santos EM. Global transcriptomic profiling demonstrates induction of oxidative stress and of compensatory cellular stress responses in brown trout exposed to glyphosate and Roundup. *BMC Genomics* [Internet]. déc 2015 [cité 23 mars 2020];16(1). Disponible sur: <https://bmcgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12864-015-1254-5>
45. Wang X, Luo F, Zhao H. Paraquat-Induced Reactive Oxygen Species Inhibit Neutrophil

Apoptosis via a p38 MAPK/NF- $\kappa$ B-IL-6/TNF- $\alpha$  Positive-Feedback Circuit. Choi J, éditeur. PLoS ONE. 8 avr 2014;9(4):e93837.

46. Produits phytopharmaceutiques : définitions [Internet]. Direction Régionale de l'Alimentation, de l'Agriculture et de la Forêt de la région Provence-Alpes-Côte-d'Azur; 2018 mai. Disponible sur: <http://draaf.paca.agriculture.gouv.fr/Produits-phytopharmaceutiques>

47. Le désherbage de la canne à sucre à La Réunion, résultats de l'enquête statistique réalisée en 2014 sur les pratiques culturales. Analyses 101 : Direction de l'Alimentation, de l'Agriculture et de la Forêt. Agreste DAAF La Réunion. sept 2016;

48. Letoublon F, Cambronne N. Mémento 2019 agricole et rural - La Réunion [Internet]. DAAF La Réunion; 2019 [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: [http://daaf.reunion.agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/Memento\\_2019\\_La\\_Reunion\\_site\\_internet\\_compresse\\_cle0a94f4.pdf](http://daaf.reunion.agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/Memento_2019_La_Reunion_site_internet_compresse_cle0a94f4.pdf)

49. TEDX - The Endocrine Disruption Exchange - Partners in Science [Internet]. [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: <https://endocrinedisruption.org/interactive-tools/tedx-list-of-potential-endocrine-disruptors/search-the-tedx-list>

50. Vente de pesticides : and the winner is... Générations Futures. [cité 23 mars 2020]; Disponible sur: <https://www.generations-futures.fr/publications/cartes-ventes-pesticides-laureats-glyphawards/>

51. DAAF Réunion. Etude sur l'utilisation des produits phytosanitaires à la Réunion [Internet]. DAAF Réunion; 2018 mai [cité 24 mars 2020] p. 29 p. Disponible sur: [http://daaf.reunion.agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/Etude\\_sur\\_l\\_utilisation\\_des\\_produits\\_phytosanitaires\\_a\\_la\\_Reunion\\_cle0d3526.pdf](http://daaf.reunion.agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/Etude_sur_l_utilisation_des_produits_phytosanitaires_a_la_Reunion_cle0d3526.pdf)

52. Debroise R, Mathe J-P, Clément M. Elements d'évaluation et de gestion du risque sanitaire lié aux pesticides pour les consommateurs d'eau et de fruits et légumes - Le cas de l'île de la Réunion. Ecole Nationale de la Santé Publique; 2004.

53. Spinozi J, Févotte J. Le programme Matphyto - Matrices cultures-expositions aux produits phytosanitaires. Saint-Maurice(Fra) [Internet]. Institut de veille sanitaire; 2018 juin p. 16 p. Disponible sur: [www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr)

54. Évaluation des expositions professionnelles aux pesticides utilisés dans la culture de la canne à sucre à l'île de La Réunion et de leurs effets sanitaires. Projet MatPyhto DOM. Saint-Maurice : Santé publique France, 2019. 37 p. Disponible à partir de l'URL : [www.santepubliquefrance.fr](http://www.santepubliquefrance.fr).

55. Culture et industrie de la canne à sucre - Agriculture raisonnée [Internet]. Association Française de la Canne à sucre; [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <http://afcas-asso.org/la-canne-a-sucre/culture-et-industrie-de-la-canne-a-sucre/agriculture-raisonnee/>

56. ANSES. Etude Pesti'Home enquête nationale sur les utilisations domestiques de pesticides. Recommandations de l'Anses - Rapport d'étude. ANSES; 2019 sept p. 272 p.
57. ARS Réunion. Contrôle sanitaire eau du robinet Réunion [Internet]. ARS Réunion; [cité 24 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.eaurobinet.re/index.php/controle-sanitaire/risque-microbiologique>
58. ARS Réunion. Pesticides eau du robinet Réunion [Internet]. ARS Réunion; [cité 24 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.eaurobinet.re/index.php/controle-sanitaire/pesticides>
59. Générations Futures. Rapport sur les résidus de pesticides dans les fruits et légumes consommés en France [Internet]. Générations Futures; 2019 juin [cité 25 mars 2020] p. 36 p. Disponible sur: <https://www.generations-futures.fr/wp-content/uploads/2019/06/residus-2019-v6-bd.pdf>
60. ARS Océan Indien. Situation sanitaire Réunion et Mayotte [Internet]. ARS Océan Indien; 2017 [cité 25 mars 2020] p. p.16. Disponible sur: [https://www.ocean-indien.ars.sante.fr/sites/default/files/2017-03/5-PRS%20%20DIAGNOSTIC%20Situation%20sanitaire%20R%C3%A9union%20et%20Mayotte\\_Janvier%202017\\_0.pdf](https://www.ocean-indien.ars.sante.fr/sites/default/files/2017-03/5-PRS%20%20DIAGNOSTIC%20Situation%20sanitaire%20R%C3%A9union%20et%20Mayotte_Janvier%202017_0.pdf)
61. ANSES. Avis révisé de l'ANSES relatif à l'analyse de la stratégie de lutte anti-vectorielle mise ne oeuvre à la Réunion depuis 2017 [Internet]. ANSES; p. 86 p. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/VECTEURS2018SA0136.pdf>
62. ANSES. Insecticides utilisables pour la lutte anti-vectorielle [Internet]. 2017 [cité 25 mars 2017]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/insecticides-utilisables-pour-la-lutte-anti-vectorielle>
63. Chargui I, Grissa I, Bensassi F, Hrira MY, Haouem S, Haouas Z, et al. Oxidative stress, biochemical and histopathological alterations in the liver and kidney of female rats exposed to low doses of deltamethrin (DM): a molecular assessment. *Biomed Environ Sci BES*. déc 2012;25(6):672-83.
64. . KA. Effect of Permethrin Treatment on the Kidney of Newly Hatched Chick (*Gallus domesticus*). *J Appl Sci*. 1 mai 2003;3(5):317-30.
65. Acquavella JF, Alexander BH, Mandel JS, Gustin C, Baker B, Chapman P, et al. Glyphosate biomonitoring for farmers and their families: results from the Farm Family Exposure Study. *Environ Health Perspect*. mars 2004;112(3):321-6.
66. Philipp Schledorn MK. Detection of Glyphosate Residues in Animals and Humans. *J Environ Anal Toxicol* [Internet]. 2014 [cité 4 mai 2020];04(02). Disponible sur: <https://www.omicsonline.org/open-access/detection-of-glyphosate-residues-in-animals->



and-humans-2161-0525.1000210.php?aid=23853

67. Mesnage R, Moesch C, Grand RLG, Lauthier G, Vendômois JS de, Gress S, et al. Glyphosate Exposure in a Farmer's Family. *J Environ Prot.* 2012;03(09):1001-3.
68. Karimi jashni H, Novin L, Poorahmadi M. Effect of the herbicide Glyphosate on renal tissues in adult female rats. *Pars Jahrom Univ Med Sci.* 1 juin 2013;11(4):9-16.
69. Séralini G-E, Clair E, Mesnage R, Gress S, Defarge N, Malatesta M, et al. Republished study: long-term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize. *Environ Sci Eur [Internet].* déc 2014 [cité 4 mai 2020];26(1). Disponible sur: <https://enveurope.springeropen.com/articles/10.1186/s12302-014-0014-5>
70. Dedeke GA, Owagboriaye FO, Ademolu KO, Olujimi OO, Aladesida AA. Comparative Assessment on Mechanism Underlying Renal Toxicity of Commercial Formulation of Roundup Herbicide and Glyphosate Alone in Male Albino Rat. *Int J Toxicol.* juill 2018;37(4):285-95.
71. Mesnage R, Defarge N, Spiroux de Vendômois J, Séralini GE. Potential toxic effects of glyphosate and its commercial formulations below regulatory limits. *Food Chem Toxicol.* oct 2015;84:133-53.
72. Gunatilake S, Seneff S, Orlando L. Glyphosate's Synergistic Toxicity in Combination with Other Factors as a Cause of Chronic Kidney Disease of Unknown Origin. *Int J Environ Res Public Health.* 31 juill 2019;16(15):2734.
73. Jargot D, Falcy M, Pillière F, Robert S. Paraquat Fiche Toxicologique n°182 [Internet]. INRS; 2012 [cité 8 mai 2020] p. 9p. Disponible sur: [www.inrs.fr/fichetox](http://www.inrs.fr/fichetox)
74. Gunbaum A-M, Gosselin S. Intoxication aiguë au paraquat : description d'un cas [Internet]. Centre Antipoison du Québec - Institut national de santé publique Québec; [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/toxicologie-clinique/intoxication-aigue-au-paraquat-description-d-un-cas>
75. Hu X, Chen L, Li T, Zhao M. TLR3 is involved in paraquat-induced acute renal injury. *Life Sci.* avr 2019;223:102-9.
76. Li Q, Peng X, Yang H, Wang H, Shu Y. Deficiency of Multidrug and Toxin Extrusion 1 Enhances Renal Accumulation of Paraquat and Deteriorates Kidney Injury in Mice. *Mol Pharm.* 5 déc 2011;8(6):2476-83.
77. Kajiwara M, Terada T, Ogasawara K, Iwano J, Katsura T, Fukatsu A, et al. Identification of multidrug and toxin extrusion (MATE1 and MATE2-K) variants with complete loss of transport activity. *J Hum Genet.* janv 2009;54(1):40-6.
78. Syngenta. Syngenta Recommendations S-métolachlore [Internet]. [cité 26 mai 2020].

Disponible sur: <https://www.syngenta.fr/cultures/mais/article-herbicide/recommandations-s-metolachlore-qualicible>

79. Ahmad Mdl, Zafeer MF, Javed M, Ahmad M. Pendimethalin-induced oxidative stress, DNA damage and activation of anti-inflammatory and apoptotic markers in male rats. *Sci Rep* [Internet]. déc 2018 [cité 26 mai 2020];8(1). Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41598-018-35484-3>
80. INERIS. Isoxaflutole [Internet]. Institut national de l'environnement industriel et des risques; [cité 23 juin 2020]. Disponible sur: [https://substances.ineris.fr/fr/substance/getDocument/9799#:~:text=L'isoxaflutole%20est%20un%20herbicide,plante\)%20utilis%C3%A9%20contre%20les%20gramin%C3%A9s.&text=L'isoxaflutole%20inhibe%20l'enzyme,carot%C3%A9no%C3%AFde%20n%C3%A9cessaire%20C3%A0%20la%20photosynth%C3%A8se](https://substances.ineris.fr/fr/substance/getDocument/9799#:~:text=L'isoxaflutole%20est%20un%20herbicide,plante)%20utilis%C3%A9%20contre%20les%20gramin%C3%A9s.&text=L'isoxaflutole%20inhibe%20l'enzyme,carot%C3%A9no%C3%AFde%20n%C3%A9cessaire%20C3%A0%20la%20photosynth%C3%A8se).
81. Delancey JOL, Alavanja MCR, Coble J, Blair A, Hoppin JA, Austin HD, et al. Occupational Exposure to Metribuzin and the Incidence of Cancer in the Agricultural Health Study. *Ann Epidemiol*. juin 2009;19(6):388-95.
82. EPA. Registration Eligibility Decision - Metribuzin [Internet]. United States Environmental Protection Agency; [cité 23 juin 2020]. Disponible sur: <https://archive.epa.gov/pesticides/reregistration/web/pdf/0181red.pdf>
83. 2,4D - PubChem [Internet]. National Center for Biotechnology Information; [cité 23 juin 2020]. Disponible sur: [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2\\_4-Dichlorophenoxyacetic-acid#section=Exposure-Routes](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2_4-Dichlorophenoxyacetic-acid#section=Exposure-Routes)
84. Garabrant DH, Philbert MA. Review of 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid (2,4-D) *Epidemiology and Toxicology*. *Crit Rev Toxicol*. janv 2002;32(4):233-57.
85. Uyanikgil Y, Ateş U, Baka M, Biçer S, Öztaş E, Ergen G. Immunohistochemical and Histopathological Evaluation of 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid-Induced Changes in Rat Kidney Cortex. *Bull Environ Contam Toxicol*. juin 2009;82(6):749-55.
86. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int*. juill 2002;62(1):237-44.
87. Proceedings of the 17th Annual Scientific Congress of the Asia Pacific Association of Medical Toxicology, Bali, Indonesia, 16th–18th November 2018. *Clin Toxicol*. 2 déc 2019;57(12):1164-219.
88. Low K, Tashera M. Mesotrione, Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (JMPR) [Internet]. Rome, Italy: World Health Organization; 2014 [cité 25 juin 2020] p. 241-305. Disponible sur: <http://www.fao.org/3/a-i4245e.pdf>

89. Xu X, Shen Z, Diao J, Zhang P, Jiang J, Zhou Z. Stereoselective metabolism of the herbicide fluroxypyr methylheptyl ester in rabbits. *Chirality*. juill 2011;23(6):472-8.
90. Durkin P. Fluroxypyr Human Health and Ecological Risk Assessment [Internet]. US Department of Agriculture; 2009 [cité 26 juin 2020] p. 47. Report No.: TR-052-13-03a. Disponible sur: [https://www.fs.fed.us/foresthealth/pesticide/pdfs/0521303a\\_fluroxypyr.pdf](https://www.fs.fed.us/foresthealth/pesticide/pdfs/0521303a_fluroxypyr.pdf)
91. Hoppin JA, Umbach DM, Long S, London SJ, Henneberger PK, Blair A, et al. Pesticides are Associated with Allergic and Non-Allergic Wheeze among Male Farmers. *Environ Health Perspect*. avr 2017;125(4):535-43.
92. Holovska K, Lenartova V, Predrajas J. Antioxidant and detoxifying enzymes in the liver and kidney of pheasants after intoxication by herbicides MCPA and ANITEN. *J Biochem Mol Toxicol*. 1998;12(4):235-44.
93. Mukherjee M, Muraleedharannair P, Karmakar UK, Datta BK, Sar TK, Chakraborty AK, et al. Toxicokinetics and recovery studies of dicamba dimethyl amine salt in goats following single oral administration: Toxicokinetics of dicamba dimethyl amine salt in goats. *J Sci Food Agric*. 30 janv 2010;90(2):257-66.
94. Moon JM, Chun BJ. Clinical characteristics of patients after dicamba herbicide ingestion. *Clin Toxicol*. janv 2014;52(1):48-53.
95. US-EPA. Reregistration Eligibility Decision - Asulam [Internet]. US- Environmental Protection Agency; 1995 [cité 3 juill 2020]. Disponible sur: <https://archive.epa.gov/pesticides/reregistration/web/pdf/0265.pdf>
96. Lee DK, Youk H, Kim H, Kim OH, Go J, Kim TH, et al. Initial Serum Ammonia as a Predictor of Neurologic Complications in Patients with Acute Glufosinate Poisoning. *Yonsei Med J*. 2016;57(1):254.
97. Ebert E, Leist K-H, Mayer D. Summary of safety evaluation toxicity studies of glufosinate ammonium. *Food Chem Toxicol*. janv 1990;28(5):339-49.
98. Montgomery MP, Kamel F, Saldana TM, Alavanja MCR, Sandler DP. Incident Diabetes and Pesticide Exposure among Licensed Pesticide Applicators: Agricultural Health Study, 1993-2003. *Am J Epidemiol*. 14 mars 2008;167(10):1235-46.
99. Peebua P, Kruatrachue M, Pokethitiyook P, Singhakaew S. Histopathological alterations of Nile tilapia, *Oreochromis niloticus* in acute and subchronic alachlor exposure. *J Environ Biol*. mai 2008;29(3):325-31.
100. Butchiram MS, Tilak KS, Raju PW. Studies on histopathological changes in the gill, liver and kidney of *Channa punctatus* (Bloch) exposed to Alachlor. *J Environ Biol*. mars 2009;30(2):303-6.

101. Zeljezic D, Garaj-Vrhovac V. Genotoxicity evaluation of pesticide formulations containing alachlor and atrazine in multiple mouse tissues (blood, kidney, liver, bone marrow, spleen) by comet assay. *Neoplasma*. 2004;51(3):198-203.
102. Nicosulfuron - PubChem [Internet]. National Center for Biotechnology Information; [cité 14 juill 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/73281#section=Human-Toxicity-Excerpts>
103. Prosulfuron - PubChem [Internet]. National Center for Biotechnology Information; [cité 14 juill 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/91751#section=Non-Human-Toxicity-Excerpts>
104. Weiner ML, Nemeč M, Sheets L, Sargent D, Breckenridge C. Comparative functional observational battery study of twelve commercial pyrethroid insecticides in male rats following acute oral exposure. *NeuroToxicology*. nov 2009;30:S1-16.
105. Breckenridge CB, Holden L, Sturgess N, Weiner M, Sheets L, Sargent D, et al. Evidence for a separate mechanism of toxicity for the Type I and the Type II pyrethroid insecticides. *NeuroToxicology*. nov 2009;30:S17-31.
106. Martínez M-A, Ares I, Rodríguez J-L, Martínez M, Roura-Martínez D, Castellano V, et al. Pyrethroid insecticide lambda-cyhalothrin induces hepatic cytochrome P450 enzymes, oxidative stress and apoptosis in rats. *Sci Total Environ*. août 2018;631-632:1371-82.
107. Aouey B, Derbali M, Chtourou Y, Bouchard M, Khabir A, Fetoui H. Pyrethroid insecticide lambda-cyhalothrin and its metabolites induce liver injury through the activation of oxidative stress and proinflammatory gene expression in rats following acute and subchronic exposure. *Environ Sci Pollut Res*. févr 2017;24(6):5841-56.
108. Pulce C, Viriot D. Abamectine : étude rétrospective des expositions aux produits phytopharmaceutiques à base d'abamectine [Internet]. Groupe de travail « Phytovveille » pour l'ANSES; [cité 14 juill 2020]. Disponible sur: [http://www.centres-antipoison.net/CCTV/Rapport\\_CCTV\\_Abamectine\\_octobre\\_2012.pdf](http://www.centres-antipoison.net/CCTV/Rapport_CCTV_Abamectine_octobre_2012.pdf)
109. Nasr HM, El-Demerdash FM, El-Nagar WA. Neuro and renal toxicity induced by chlorpyrifos and abamectin in rats: Toxicity of insecticide mixture. *Environ Sci Pollut Res*. janv 2016;23(2):1852-9.
110. Mossa A-TH, Abdel Rasoul MA, Mohafrash SMM. Lactational exposure to abamectin induced mortality and adverse biochemical and histopathological effects in suckling pups. *Environ Sci Pollut Res*. avr 2017;24(11):10150-65.
111. Eissa F, Zidan N. Haematological, biochemical and histopathological alterations induced by abamectin and *Bacillus thuringiensis* in male albino rats. *Acta Biol Hung*. mars 2010;61(1):33-44.

112. Dahamna S, Harzallah D, Guemache A, Sekfali N. Biochemical investigation of cypermethrin toxicity in rabbits. *Commun Agric Appl Biol Sci.* 2009;74(1):149-53.
113. Dahamna S, Belguet A, Bouamra D, Guendouz A, Mergham M, Harzallah D. Evaluation of the toxicity of cypermethrin pesticide on organs weight loss and some biochemical and histological parameters. *Commun Agric Appl Biol Sci.* 2011;76(4):915-21.
114. Eraslan G, Kanbur M, Siliğ Y, Karabacak M, Soyer Sarica Z, Şahin S. The acute and chronic toxic effect of cypermethrin, propetamphos, and their combinations in rats: EFFECT of CYPERMETHRIN and PROPETAMPHOS in RATS. *Environ Toxicol.* nov 2016;31(11):1415-29.
115. Kanbur M, Siliğ Y, Eraslan G, Karabacak M, Soyer Sarica Z, Şahin S. The toxic effect of cypermethrin, amitraz and combinations of cypermethrin-amitraz in rats. *Environ Sci Pollut Res.* mars 2016;23(6):5232-42.
116. Khaldoun-Oularbi H, Bouzid N, Boukreta S, Makhoulouf C, Derriche F, Djennas N. Thiamethoxam Actara® induced alterations in kidney liver cerebellum and hippocampus of male rats. *J Xenobiotics* [Internet]. 21 déc 2017 [cité 14 juill 2020];7(1). Disponible sur: <https://www.pagepressjournals.org/index.php/xeno/article/view/7149>
117. Ramanathan S, Kumar M S, Sanjeevi G, Narayanan B, Kurien AA. Thiamethoxam, a Neonicotinoid Poisoning Causing Acute Kidney Injury via a Novel Mechanism. *Kidney Int Rep.* juill 2020;5(7):1111-3.
118. Wei Y, Liu D. Review of melamine scandal: still a long way ahead. *Toxicol Ind Health.* août 2012;28(7):579-82.
119. Aydin B. Effects of thiacloprid, deltamethrin and their combination on oxidative stress in lymphoid organs, polymorphonuclear leukocytes and plasma of rats. *Pestic Biochem Physiol.* juin 2011;100(2):165-71.
120. Vinod KV, Srikant S, Thiruvikramaprakash G, Dutta TK. A fatal case of thiacloprid poisoning. *Am J Emerg Med.* févr 2015;33(2):310.e5-310.e6.
121. Zidan NE-HA. Hepato- and nephrotoxicity in male albino rats exposed to malathion and spinosad in stored wheat grains. *Acta Biol Hung.* juin 2015;66(2):133-48.
122. Yano BL. Spinosad Insecticide: Subchronic and Chronic Toxicity and Lack of Carcinogenicity in Fischer 344 Rats. *Toxicol Sci.* 1 févr 2002;65(2):288-98.
123. Expositions à des produits phytopharmaceutiques à base de substances actives non autorisées en France métropolitaine et dans les départements et régions et collectivités d'outremer. [Internet]. ANSES; 2018 sept [cité 14 juill 2020] p. 26. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/Toxicovigilance2019SA0027Ra.pdf>
124. El-Demerdash F, Dewar Y, ElMazoudy RH, Attia AA. Kidney antioxidant status,

biochemical parameters and histopathological changes induced by methomyl in CD-1 mice. *Exp Toxicol Pathol.* sept 2013;65(6):897-901.

125. Sun M, Liu D, Qiu X, Zhou Q, Shen Z, Wang P, et al. Acute Toxicity, Bioactivity, and Enantioselective Behavior with Tissue Distribution in Rabbits of Myclobutanil Enantiomers: ENANTIOSELECTIVE BEHAVIOR OF MYCLOBUTANIL. *Chirality.* déc 2014;26(12):784-9.

126. Bonnard N, Jargot D, Falcy M. Mancozèbe Fiche Toxicologique n°277 [Internet]. INRS; 2010 [cité 18 juill 2020] p. 9p. Disponible sur: [www.inrs.fr/fichetox](http://www.inrs.fr/fichetox)

127. Kackar R, Srivastava MK, Raizada RB. Assessment of toxicological effects of mancozeb in male rats after chronic exposure. *Indian J Exp Biol.* juin 1999;37(6):553-9.

128. EFSA. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance fosetyl [Internet]. Parma, Italy: European Food Safety Authority; 2013 juin [cité 18 juill 2020] p. 11-4. Disponible sur:

<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2006.54r#:~:text=Fosetyl%2DAI%20is%20rapidly%20and,is%20a%20severe%20eye%20irritant.>

129. Zhang Y, Jin C, Wang X, Shen M, Zhou J, Wu S, et al. Propamocarb exposure decreases the secretion of neurotransmitters and causes behavioral impairments in mice. *Environ Toxicol.* janv 2019;34(1):22-9.

130. Dai C, Liu Q, Li D, Sharma G, Xiong J, Xiao X. Molecular Insights of Copper Sulfate Exposure-Induced Nephrotoxicity: Involvement of Oxidative and Endoplasmic Reticulum Stress Pathways. *Biomolecules.* 8 juill 2020;10(7):1010.

131. Couchou C, Lassalle M, Jacquelinet C. REIN - Rapport annuel 2017 - Incidence selon région [Internet]. Agence de la biomédecine; 2019 févr [cité 25 mars 2020] p. 38. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/Le-programme-REIN>

132. Couchou C, Lassalle M, Jacquelinet C. REIN-Rapport 2017 - Prévalence [Internet]. Agence de la biomédecine; 2019 févr [cité 25 mars 2020] p. 94-104. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/Le-programme-REIN>

133. Couchou C, Lassalle M, Jacquelinet C. REIN - Rapport 2017 Incidence de l'IRT traitée par sexe et par région [Internet]. Agence de la biomédecine; 2019 févr [cité 16 juill 2020] p. 40. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/Le-programme-REIN>

134. Couchou C, Lassalle M, Jacquelinet C. REIN - Rapport 2017 Prévalence globale de l'insuffisance rénale terminale traitée par dialyse ou greffe au 31/12/2017 par sexe et région [Internet]. Agence de la biomédecine; 2019 févr [cité 16 juill 2020] p. 82. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/Le-programme-REIN>

135. Coble J, Thomas KW, Hines CJ, Hoppin JA, Dosemeci M, Curwin B, et al. An Updated Algorithm for Estimation of Pesticide Exposure Intensity in the Agricultural Health Study. *Int J*

Environ Res Public Health. 12 déc 2011;8(12):4608-22.

136. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013;suppl 3:1-150.

137. ARS Océan Indien. Le diabète et les personnes diabétiques à La Réunion [Internet]. 2019 [cité 31 juill 2020] p. 8. Disponible sur: <https://www.lareunion.ars.sante.fr/system/files/2019-12/Le%20diab%C3%A8te%20et%20les%20personnes%20diab%C3%A9tiques%20%C3%A0%20La%20R%C3%A9union-%20chiffres%20cl%C3%A9s.pdf>

138. Lukowicz C, Ellero-Simatos S, Régnier M, Polizzi A, Lasserre F, Montagner A, et al. Metabolic Effects of a Chronic Dietary Exposure to a Low-Dose Pesticide Cocktail in Mice: Sexual Dimorphism and Role of the Constitutive Androstane Receptor. *Environ Health Perspect.* 15 juin 2018;126(6):067007.

139. Jung-Hee Forin C. Pratique de la médecine générale : perceptions et attentes des patients de l'île de la Réunion. *Médecine humaine et pathologie.* [Internet]. 2014 [cité 28 juill 2020]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01096492/document>

140. De Broe ME, Jouret F. Does Metformin do more benefit or more harm in CKD patients? *Kidney Int.* 2020;InPress.

# SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.



**Titre** : La néphrite tubulo-interstitielle chronique dans les communautés agricoles dite « CINAC » à la Réunion

**Contexte** : La *Chronic Interstitial Nephritis in Agricultural Communities (CINAC)* est une néphropathie répandue chez les agriculteurs utilisateurs de pesticides. Elle évolue rapidement vers l'insuffisance rénale terminale (IRT) et se caractérise par une protéinurie faible ou absente. La prévalence de l'IRT sous suppléance à la Réunion est multipliée par 3,7 par rapport à la métropole. Les expositions aux pesticides à la Réunion sont multiples : l'agriculture, l'ingestion par l'eau ou les aliments, l'utilisation domestique et la lutte anti-vectorielle.

**Objectif** : Rechercher la présence de néphropathies compatibles avec CINAC chez les agriculteurs dialysés. Rechercher secondairement une relation entre le travail agricole, l'intensité d'exposition aux pesticides et l'évolution de la maladie rénale chronique (MRC).

**Matériel et méthodes** : Les patients dialysés entre 20 et 90 ans qui avaient fait un travail agricole pendant au moins un an en utilisant des pesticides et qui n'avaient pas de néphropathie déterminée étaient interrogés et les données sur leur néphropathie étaient récoltées.

**Résultats** : 31 patients sur les 983 qui faisaient partie du screening étaient suspects d'avoir une CINAC. 44,4% d'entre eux avaient déjà une MRC de stade 4 ou 5 lors de leur premier contact avec le néphrologue. La protéinurie était souvent importante chez les patients diabétiques. Les patients utilisaient très peu d'équipements de protection individuelle et leur exposition individuelle aux pesticides était très variable. Les pesticides les plus utilisés étaient le paraquat, le glyphosate ; le 2,4-D et la deltaméthrine. L'évolution de la MRC était plus rapide chez les patients qui avaient travaillé moins longtemps. Il n'y avait pas de relation entre l'évolution de la MRC et l'exposition aux pesticides.

**Conclusion** : La CINAC est potentiellement présente à la Réunion mais des analyses histologiques et enquêtes prospectives chez des patients avec une possible CINAC aux stades 2 et 3A de la MRC sont nécessaires.

**Mots-clés** : Chronic interstitial nephritis in agricultural communities ; néphrite tubulo-interstitielle ; dialyse ; agriculteur ; pesticides ; Ile de la Réunion

---

**Title**: Chronic Intersitial Nephritis in Agricultural Communities (CINAC) on Reunion Island.

**Background**: Chronic Intersitial Nephritis in Agricultural Communities (CINAC) is a nephropathy among agricultural users of pesticides. Its evolution to End-Stage Renal Disease (ESRD) is fast and the proteinuria is low or absent. ESRD prevalence is 3.7 times higher on Reunion Island compared to Metropolitan France. Pesticide exposures are multiple on Reunion: through agriculture, water and aliments intake, domestic use and vector control.

**Objective**: To search for CINAC compatible nephropathies among farmers on dialysis. To search secondarily for a relation between farm-work, pesticide exposure and the evolution of chronic kidney disease (CKD).

**Material and Methods** : Patients under dialysis from 20 to 90 who worked as farmer at least during a year, who used pesticides and who had a not determined nephropathy were questioned and data on their nephropathy were collected.

**Results**: 31 out of 983 patients included in the screening were suspect for a CINAC. 44.4% of them had already a stage 4 or 5 CKD when they first encountered a nephrologist. Patients used very few personal protective equipments and their personal exposure to pesticides varied a lot. The most used pesticides were paraquat, glyphosate, 2,4-D and deltamethrin. CKD evolution was faster among patients who worked for a shorter duration. There was no relation between CKD evolution and pesticide exposure.

**Conclusion**: CINAC is potentially present on Reunion Island but further histological analysis and prospective investigations among patients with possible CINAC disease and CKD 2 and 3A from nephrology consultation are needed.

**Key-words**: Chronic interstitial nephritis in agricultural communities, dialysis, farmer, pesticides, Reunion Island

**Discipline** : Néphrologie

**U.F.R des sciences médicales – Université Bordeaux 2 – Victor Segalen, 146 rue Léo Saignat – 33076 BORDEAUX CEDEX**