



**HAL**  
open science

# Expositions professionnelles des patients atteints d'une glomérulonéphrite extra-membraneuse et retentissement de la maladie sur leur travail: une étude de cohorte monocentrique au CHU de Nice

Sophie Agbekodo

## ► To cite this version:

Sophie Agbekodo. Expositions professionnelles des patients atteints d'une glomérulonéphrite extra-membraneuse et retentissement de la maladie sur leur travail: une étude de cohorte monocentrique au CHU de Nice. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03543725

**HAL Id: dumas-03543725**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03543725>**

Submitted on 26 Jan 2022

**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 NICE SOPHIA ANTIPOLIS

Faculté de médecine de Nice

**Thèse d'exercice de Médecine**

pour l'obtention du diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Spécialité médecine du travail

**EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES DES PATIENTS ATTEINTS D'UNE  
GLOMERULONEPHRITE EXTRA-MEMBRANEUSE  
ET RETENTISSEMENT DE LA MALADIE SUR LEUR TRAVAIL :  
UNE ETUDE DE COHORTE MONOCENTRIQUE AU CHU DE NICE**

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 29 octobre 2021

Par **Sophie AGBEKODO**

Née le 23/07/1994 à POITIERS

JURY DE THÈSE

**Président du jury :** Monsieur le Professeur ESNAULT Vincent  
**Asseseurs :** Madame le Docteur PLANCHARD Jo-Hanna  
Madame le Docteur REBOUILLAT-SAVY Karine  
**Directrice de thèse :** Madame le Professeur SEITZ-POLSKI Barbara



**Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice**

**Doyen**

**Pr. BAQUÉ Patrick**

**Vice-doyens**

**Pédagogie  
Recherche  
Etudiants**

**Pr. ALUNNI Véronique  
Pr. DELLAMONICA jean  
M. JOUAN Robin**

**Chargé de mission projet Campus**

**Pr. PAQUIS Philippe**

**Conservateur de la bibliothèque**

**Mme AMSELLE Danièle**

**Directrice administrative des services**

**Mme CALLEA Isabelle**

**Doyens Honoraires**

**M. RAMPAL Patrick  
M. BENCHIMOL Daniel**

Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Physiologie ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)

Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
Mme	ESTRAN-POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M	FAVRE Guillaume	Physiologie (44.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	ORBAN Jean-Christophe	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (48.01)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	VANBIERVLIET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)



### Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

#### MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence ( 48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie ( 45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	LOTTE Romain	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière (45.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale ( 52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie ( 49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	TRAN Antoine	Pédiatrie (54.01)



## Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

### Constitution du jury en qualité de 4ème membre

#### Professeurs Honoraires

M. AMIEL Jean	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. ALBERTINI Marc	M. GIBELIN Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HOFLIGER Philippe
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DARCOURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SANTINI Joseph
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. THYSS Antoine
M. FENICHEL Patrick	M. TOUBOL Jacques
M. FUZIBET Jean-Gabriel	M. TRAN Dinh Khiem
M. FRANCO Alain	M. VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	
M. GASTAUD Pierre	

#### M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
M. BENOLIEL José	Mme MEMRAN Nadine
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	M. MENGUAL Raymond
Mme DONZEAU Michèle	M. PHILIP Patrick
M. EMILIOZZI Roméo	M. POIRÉE Jean-Claude
M. FRANKEN Philippe	Mme ROURE Marie-Claire
M. GASTAUD Marcel	



### Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

#### PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	LEBOEUF Mathieu	gynécologie- obstétrique
Mme	NADEAU Geneviève	uro-gynécologie
M.	ODIN Guillaume	Chirurgie maxilo-faciale
M.	PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M.	PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

## REMERCIEMENTS

A mon maître et Président de jury de thèse, **M. le Professeur Vincent Esnault**,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. J'éprouve un très grand respect pour vous et suis fière de pouvoir vous partager mon travail.

A mon maître et juge, **Mme le Dr Jo-Hanna Planchard**,

Je suis ravie que vous me fassiez l'honneur d'être membre de ce jury et de juger ce travail. Je vous remercie de votre bienveillance, votre humanité et votre accueil. Je vous serai toujours infiniment reconnaissante de m'avoir accepté dans la spécialité, les bras grands ouverts.

A mon maître et juge, **Mme le Dr Karine Rebouillat**,

Je suis honorée que vous participiez au jury de cette thèse pour juger ce travail. Merci pour votre implication dans ma formation, pour votre aide et votre disponibilité.

A mon maître et directeur de thèse, **Mme le Pr Seitz-Polski Barbara**,

Je vous remercie sincèrement de m'avoir donné l'opportunité de réaliser ce travail sous votre direction. Vous m'avez guidée tout au long de cette thèse avec attention et bienveillance. Merci pour cette passion pour la recherche que vous transmettez avec plaisir.

Je remercie pour la réalisation de cette thèse **Kévin Zorzi** et **Marion Crémoni**, pour leur grande implication, leur temps et leur précieuse aide dans la réalisation des analyses statistiques et de la rédaction de ce travail.

Merci à tous à mes chefs de stage,

En infectiologie, le **Dr Chirio**, le **Dr Demonchy**, le **Dr Risso**, le **Dr Durand**, le **Dr Michelangeli**,

En médecine interne, le **Dr Jeandel**, le **Dr Queyrel**, le **Dr Martis**,

En dermatologie, le **Dr Troin**, le **Dr Picard**, le **Dr Montaudié**, le **Pr Passeron**, le **Pr Lacour**, le **Dr Le Duff**, le **Dr Boukari**,

Je remercie chaleureusement le **Dr Marina Taurel**, qui a été un soutien formidable dès le tout début de mon internat, avec énormément de bienveillance et de gentillesse. Merci pour la formation que vous m'avez donnée, cette écoute sans limite (et sans horaire) et cette empathie que je n'oublierai pas.

A mes nouveaux chefs de médecine du travail,

Le **Dr Ferrando**, le **Dr Semeriva** et le **Dr Lemaire** qui m'ont accompagné dans les débuts de ma nouvelle spécialité. Je te remercie Julie de m'avoir transmis ce métier avec beaucoup de passion et d'humanité. Ta rigueur, ton investissement, ta gentillesse et ton dynamisme me laissent en admiration. Tu es un véritable exemple, j'espère pouvoir devenir avec le temps une médecin du travail avec les mêmes qualités.

A mes supers cointernes de médecine du travail,

**Sodané, Tiago, Romain, Hugo, Pierre-François et Morgane**,

Je suis ravie de partager cette spécialité avec vous, entre rires, soutien et bienveillance. Je vous souhaite à tous de trouver après l'internat un poste qui vous épanouisse et vous aide à concrétiser vos projets.

Merci à toute l'équipe de médecine du travail du CHU,

**Céline, Laurence, Isabelle, Camille, Nicolas** vous rendez ces journées de travail toujours plus agréables. Merci à chacun pour votre aide.

**Karima**, une collègue rêvée, j'ai adoré travailler à tes côtés dès les premiers instants. Merci d'avoir toujours été d'un soutien sans faille. On a toujours pu compter l'une sur l'autre, et ça c'est précieux ! Je te souhaite toute la réussite que tu mérites dans ce nouveau départ.

A mes fidèles amis niçois, Claire, Victor, Gabor, Amaya, Stéphan, Anne, Marine, Julie

Merci d'avoir rendu cette arrivée à Nice si belle et pleine de rires. Je souhaite garder vos amitiés aussi longtemps que possible. Anne, merci pour ton aide à toute épreuve !

A mes sœurs, Koko, Gaby, Alixia, Amélie et Fafa,

Je pense bien à vous, chacune éparpillée dans un coin de la France (et même du monde !) Nous avons toujours pu compter les unes sur les autres, depuis les débuts sur les bancs de la fac.

A mes poitevins préférés, Quentin, Dalya, Marion et Kubra,

J'aimerais tellement vous voir davantage. Depuis le collège vous êtes un véritable repère, une petite famille, toujours soudée. J'espère que l'avenir nous permettra d'être réunis.

A ma Fleur, merci pour cette amitié unique et inspirante. Toutes tes belles attentions me touchent beaucoup. Je suis si heureuse que ton côté niçois t'oblige à revenir de temps en temps !

A ma meilleure amie, Margaux, je ne saurais jamais par où commencer pour te remercier. Ta rencontre est un véritable cadeau. Merci pour ton sourire, tous tes précieux conseils qui m'ont bien souvent évité des ennuis. Tu me manques énormément, je suis tellement fière de te voir devenir cette superbe maman pour le petit Malo.

A ma Méline, merci pour cette relation inconditionnelle que l'on ne sait jamais vraiment définir. Tu as toujours été un modèle pour moi. Je suis émerveillée de voir quelle magnifique personne tu deviens.

Enfin, à ma famille, un immense merci,

**A mes oncles et tantes** merci pour votre soutien.

**A ma cousine Elisabeth**, merci pour ton aide précieuse, et tous ces rires à s'en faire mal au ventre.

**A ma petite sœur Tiphaine**, la personne avec qui j'ai le plus de souvenir, tu es le plus beau cadeau que je pouvais recevoir.

**A mon petit frère Jojo**, te voir grandir est une chose merveilleuse. Tu continueras à devoir supporter tes deux grandes sœurs, qui t'aiment infiniment.

**A mes parents**, si proches et si loin. Vous me manquez énormément. Merci pour tout cet amour que vous me donnez, votre positivité, et votre passion. Merci d'avoir toujours cru en moi dès le début et d'avoir été un soutien sans faille tout au long de ces études. Je vous aime.

Sans oublier les patients,

Merci d'avoir accepté de participer à ce travail, avec beaucoup de gentillesse. Merci pour votre temps et votre courage. Beaucoup de vos récits resteront pour moi une vraie leçon d'humilité. J'espère sincèrement que les suites de ce travail pourront participer à vous aider.

## TABLE DES MATIERES

<b>RESUME</b> .....	<b>13</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>14</b>
<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>20</b>
Population .....	20
Schéma de l'étude .....	20
Recueil des données .....	20
Critère de jugement principal .....	21
Critères de jugement secondaires .....	22
Analyses statistiques .....	22
<b>RESULTATS</b> .....	<b>23</b>
Caractéristiques générales de la cohorte étudiée .....	23
Comparaison des expositions professionnelles de la cohorte à celles de la population générale ...	23
Sévérité de la GEM selon l'exposition aux toxiques professionnels .....	25
Difficultés professionnelles rencontrées en lien avec la GEM .....	28
Actions de prévention et de dépistage réalisées .....	31
<b>DISCUSSION et CONCLUSION</b> .....	<b>33</b>
Résultat principal de l'étude .....	33
Données connues de la littérature .....	35
Biais et limites de l'étude .....	38
Points forts de l'étude .....	38
Conclusions et perspectives de travail .....	40
<b>ANNEXES</b> .....	<b>42</b>
Tableaux et figures .....	42
Illustration du phénomène de <i>spreading</i> épitopique .....	50
Tableaux de maladies professionnelles au plomb, mercure et cadmium .....	51
Auto-questionnaires .....	54
Questionnaire n°1 .....	54
Questionnaire n°2 .....	56
<b>REFERENCES</b> .....	<b>58</b>
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE</b> .....	<b>62</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS :

<b>Ac :</b>	Anticorps
<b>BTP :</b>	Bâtiment et travaux publics
<b>BU :</b>	Bandelette urinaire
<b>EPI :</b>	Equipements de protection individuelle
<b>GEM :</b>	Glomérulonéphrite extra-membraneuse
<b>GN :</b>	Glomérulonéphrite
<b>HSF :</b>	Hyalinose segmentaire et focale
<b>IL17 :</b>	Interleukine 17
<b>IRT :</b>	Insuffisance rénale chronique terminale
<b>LGM :</b>	Néphropathie à lésions glomérulaires minimes
<b>MDPH :</b>	Maison départementale des personnes handicapées
<b>PCH :</b>	Prestation de compensation du handicap
<b>PF 2.5 :</b>	Particules fines de diamètre inférieur à 2.5 µm
<b>PLA2R1 :</b>	Récepteur de type M de la phospholipase A2
<b>RQTH :</b>	Reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé
<b>TCE :</b>	Trichloroéthylène
<b>THSD7A :</b>	Domaine 7A de la Thrombospondine de type 1
<b>TPT :</b>	Temps partiel thérapeutique

## RESUME

**Introduction :** La glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) est une maladie auto-immune rare, dont les facteurs déclenchants restent inconnus. L'existence d'un lien entre l'exposition professionnelle et la survenue d'une GEM est une hypothèse intéressante ayant fait l'objet de plusieurs études, notamment concernant les solvants organiques professionnels. L'objectif de ce travail est d'évaluer les principales expositions professionnelles de patients ayant développé une GEM.

**Matériel et méthode :** Nous avons réalisé une étude de cohorte monocentrique rétrospective ayant permis d'inclure 90 patients atteints de GEM et suivis au CHU de Nice. A l'aide de questionnaires, il a été possible de recueillir l'histoire professionnelle de chacun d'entre eux, ainsi que les expositions professionnelles auxquelles ils ont été soumis avant la survenue de leur maladie. Grâce à la constitution d'une cohorte, nous avons également pu doser les différents anticorps (quantitatif et qualitatif) impliqués dans la maladie (anti-PLA2R1 et anti-THSD7A) et analyser le profil cytokinique de ces patients après stimulation non spécifique des cellules immunitaires.

**Résultats :** La proportion de patients de la cohorte travaillant dans le secteur du **Bâtiment et travaux publics (BTP)** était significativement plus importante que dans la population générale française, et inversement concernant le secteur tertiaire. De plus, les patients de la cohorte étaient davantage exposés professionnellement aux **solvants organiques**, au **plomb** et à l'**amiante**.

L'étude réalisée sur les patients exposés aux solvants organiques professionnels montrait qu'ils étaient majoritairement des **hommes** (83.3%), alors que dans le groupe des patients non-exposés on retrouvait un sexe-ratio équilibré. Aussi, ils présentaient des **formes plus sévères** de la maladie : parmi les formes PLA2R1+ on notait plus de *spreading* chez les sujets exposés que chez les non exposés ( $p = 0.0058$ ).

L'étude des profils cytokiniques mettait en évidence une activation plus importante de la voie Th17 chez les patients travaillant dans le secteur tertiaire ou dans celui du BTP que chez ceux travaillant dans le secteur agricole. Cette voie Th17 est connue pour son implication dans le déclenchement des maladies auto-immunes et est associée à un mauvais pronostic dans les GEM (thromboses, rechutes).

Par ailleurs, parmi les patients en emploi au moment de la survenue de leur GEM, 77.4% rapportaient avoir été mis en **difficulté au travail**. Cependant, rares étaient ceux ayant bénéficiés des aides au maintien dans l'emploi (médecine du travail, maison départementale des personnes handicapées, reconversion professionnelle, reconnaissance de maladie professionnelle) ou des dispositifs de prévention nécessaires (port des équipements de protection individuelle, dépistage par bandelette urinaire, information sur les néphrotoxiques).

**Conclusion :** Ces résultats suggèrent l'existence d'un lien entre la GEM et l'exposition professionnelle, notamment celle aux solvants organiques. Ils incitent à réaliser un dépistage plus systématique des salariés exposés à ces toxiques professionnels, et à leur délivrer dès l'embauche une information claire concernant les néphrotoxiques et l'importance du port des équipements de protection au travail. Il semblerait justifié que la GEM puisse être reconnue comme **maladie professionnelle** en cas d'exposition forte aux solvants organiques professionnels.

## INTRODUCTION

### Généralités sur la glomérulonéphrite extra-membraneuse

La glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) est, après le diabète, la première cause de syndrome néphrotique de l'adulte (1). Cette maladie auto-immune rénale rare est caractérisée par l'accumulation de dépôts immuns sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire (2). De prévalence croissante (3), elle concerne 1,3 cas pour 100000 habitants (4) et touche préférentiellement l'homme après 60 ans.

Responsable d'une altération de la membrane basale glomérulaire elle induit un défaut de filtration glomérulaire et entraîne une fuite urinaire d'albumine, souvent massive. Dans plus de 80 % des cas apparaît un syndrome néphrotique impur associant des œdèmes, une protéinurie supérieure à 3g/24h, une albuminémie inférieure à 30g/l, ainsi que bien souvent une hématurie microscopique.

Un tiers des patients entre en rémission spontanément sans recours à un traitement immunosuppresseur, alors qu'un tiers présente un syndrome néphrotique persistant. Malheureusement, le dernier tiers évolue défavorablement vers une insuffisance rénale terminale (IRT) à 10 ans, nécessitant un traitement de suppléance de la fonction rénale par dialyse ou transplantation rénale (5–7).

Les causes de GEM sont multiples. On retrouve notamment des étiologies infectieuses, cancéreuses, médicamenteuses, ou auto-immunes (dont le lupus érythémateux disséminé). Néanmoins, ces formes secondaires ne représentent que 15 % des cas. Ainsi, pour 85 % des GEM l'enquête étiologique systématiquement menée n'identifie aucune cause. On parle alors de GEM primitives ou idiopathiques.

### Avancée des recherches sur la GEM

Identifiés depuis seulement une dizaine d'années, les anticorps anti-récepteurs de la phospholipase A2 (Ac anti-PLA2R1) représentent la cible antigénique principale des GEM primitives (8), et sont retrouvés dans 70% des cas. Cette découverte constitue une véritable avancée pour la compréhension, mais aussi pour la prise en charge de cette pathologie. En effet, le taux d'anticorps anti-PLA2R1 étant significativement corrélé à l'activité de la GEM (et donc à sa sévérité et à son évolution), la sérologie anti-PLA2R1 constitue désormais un biomarqueur précieux dans la stratégie diagnostique, thérapeutique et dans le suivi des patients (9,10).

Grâce à l'identification de cet antigène cible PLA2R1, les décisions thérapeutiques et en particulier la prescription de traitements immunosuppresseurs peuvent désormais être guidées par l'évolution du dosage des anticorps anti-PLA2R1. Un des objectifs du traitement de la GEM chez les patients séropositifs, est notamment la négativation de cette sérologie anti-PLA2R1 qui aide à prédire une rémission clinique.

En 2014, notre équipe, en collaboration avec l'Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire (CNRS, Valbonne) et avec des équipes américaine et allemande, identifie un autre antigène cible humain, le domaine 7A de la Thrombospondine de type 1 (THSD7A) (11,12). Cet antigène est la cible d'anticorps dans 3 à 5% des cas de GEM idiopathique. La pathogénicité des anticorps anti-THSD7A est démontrée, reproduisant un modèle de GEM par transfert passif d'anticorps humains chez le rat (13). Les glomérules de rat exprimant THSD7A, l'injection des anticorps anti-THSD7A, entraîne une protéinurie. Cette expérience n'a pas pu être réalisée avec les anticorps anti-PLA2R puisque l'antigène cible n'est pas exprimé par le rongeur.

Par la suite, les travaux de notre équipe ont permis de décrire à la fois l'existence d'anticorps dirigés contre trois principaux domaines épitopiques de PLA2R1 (CysR, CTLD1 et CTLD7) et l'existence d'un mécanisme d'étalement intramoléculaire d'épitopes (ou *epitope spreading*, illustré en annexe). Ce dernier est directement lié à la sévérité et au pronostic de la maladie. Ainsi, les patients ayant des anticorps reconnaissant exclusivement le domaine CysR sont atteints d'une maladie moins sévère, alors que la reconnaissance des domaines CTLD1 et 7 constitue un facteur de mauvais pronostic (14). Une modification du profil épitopique est possible au cours du temps : le passage d'un profil CTLD1 ou CTLD7 vers un profil CysR serait associé à une évolution favorable, et inversement pour le passage d'un profil CysR vers un profil CTLD1 ou CTLD7.

Ces nouvelles découvertes constituent des outils précieux dans la prise en charge des patients atteints de GEM et remettent en question les recommandations actuelles en incitant à se diriger vers une médecine personnalisée, adaptée au profil immunologique de chaque patient (15).

Cependant, les facteurs déclenchants responsables de l'immunisation contre un ou plusieurs domaines de PLA2R n'ont pas encore été identifiés, de même que ceux à l'origine de la survenue d'un phénomène de *spreading* au cours du temps.

## GEM primitives et intérêt de l'étude des expositions professionnelles

Suite à l'évolution des modes de vie dans nos pays occidentaux, on constate une diminution des pathologies infectieuses au profit des maladies auto-immunes et allergiques (3). Cette majoration de l'incidence des pathologies auto-immunes conduit de plus en plus d'études à rechercher des explications du côté des expositions environnementales et professionnelles.

La GEM fait elle aussi partie de ces maladies dont les facteurs déclenchants restent à préciser. En effet, parmi les patients atteints de GEM pris en charge à Nice (16), une étiologie est retrouvée pour seulement 20,5 % d'entre eux (lupus érythémateux systémique, cancer, infections virales VHB, VHC ou VIH). Ainsi, il reste 79.5 % de GEM dont l'existence justifie de plus amples investigations (GEM dites primitives).

Plusieurs expositions professionnelles sont décrites dans les études comme étant associées de manière statistiquement significative avec la survenue d'une GEM ou avec son évolution défavorable vers l'insuffisance rénale chronique terminale (IRT) (17–19).

On peut notamment citer l'exposition aux solvants organiques qui concerne 15 % des travailleurs en France (17). Bien que cette exposition soit représentée dans un tableau de maladie professionnelle (n°84 du régime général) identifiant des atteintes cutanées, oculaires ou neurologiques, il n'est fait mention d'aucune néphropathie parmi les pathologies reconnues.

C'est à partir du cas d'un jeune mécanicien niçois, atteint d'une GEM primitive PLA2R1 positive et d'emblée compliquée d'IRT, qu'un intérêt certain pour l'étude des expositions environnementales et professionnelles a été suscité au sein de l'équipe niçoise. Ce patient était exposé à de multiples solvants organiques dans le cadre de son activité professionnelle. Les données préliminaires de cette recherche sont alors très évocatrices puisque cette exposition aux solvants organiques professionnels concernent un tiers des patients, et que ces cas se trouvent avoir déclarés leur GEM de façon significativement plus jeune (comparativement à la moyenne d'âge de diagnostic des GEM décrite dans la littérature).

En parallèle, une étude environnementale est également initiée sur cette cohorte niçoise et il s'avère que 84% des patients suivis habitent à proximité de grandes routes au trafic dense en étant donc particulièrement exposés à l'émission de particules fines (particules fines de diamètre inférieur à 2.5 µm, ou PF 2.5), et vivent pour les 2/3 d'entre eux en milieu urbain. Dans cette étude, notre équipe a mis en évidence que les patients atteints de GEM présentaient majoritairement un profil cytokinique de type Th17 (mesuré

après stimulation non-spécifique des cellules immunitaires) en comparaison à une cohorte de sujets sains appariés en âge et en sexe et vivant sur le même territoire. Ce profil cytokinique était corrélé à l'exposition aux particules fines et ultra-fines (PM<sub>10</sub> et PM<sub>2.5</sub>) et était associé à la survenue de thromboses et de rechutes. La voie Th17 est une voie de défense immunitaire impliquée dans la lutte contre les champignons. Son activation anormale a été décrite dans de nombreuses maladies auto-immunes comme la spondylarthrite ankylosante ou le psoriasis conduisant au recours aux anti-IL17 dans ces pathologies avec une grande efficacité (35-36).

## Néphropathies et reconnaissance en maladies professionnelles

En ce qui concerne les pathologies rénales, rares sont celles qui bénéficient d'une reconnaissance en tant que maladie professionnelle. En effet, sur l'ensemble des 118 tableaux de maladies professionnelles du régime général existant à ce jour, seulement 10 intègrent des néphropathies, et seulement 3 peuvent concerner la GEM : à savoir les tableaux consacrés à l'exposition professionnelle au **Plomb** (n°1), au **Mercur** (n°2), et au **Cadmium** (n°61) (tableaux disponibles en annexes).

Les 7 autres tableaux ne sont pas pertinents dans ce cas. Ils concernent des néphropathies aiguës résolutive

en quelques jours après arrêt de l'exposition : l'intoxication au tétrachlorure de carbone (n°11), aux hydrocarbures aliphatiques halogénés (n°12), à l'hydrogène arsénié (n°21) ; ou bien concernent des étiologies infectieuses comme la brucellose chronique (n°24), les virus des hépatites B et C (n°45), la glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique (n°76), et enfin les agents infectieux du groupe hantavirus (n°96).

### Plomb

La néphropathie glomérulaire secondaire à l'exposition au plomb constitue une atteinte rénale chronique qui survient de façon tardive après 10 à 30 ans d'exposition. Cette néphropathie peut être transitoirement améliorée par l'arrêt de l'exposition et/ou par un traitement chélateur, mais à moyen terme, elle continue de s'aggraver même après l'éviction du risque.

### Mercur

L'exposition chronique au mercure peut être responsable de la survenue d'une GEM chez des individus exposés aux vapeurs de mercure. En cas d'éviction tardive de cette exposition, une insuffisance rénale peut se déclarer et est à ce stade irréversible. De même, le traitement de cette intoxication chronique impose l'arrêt de l'exposition. Au stade irréversible d'insuffisance rénale, la chélation est inutile et dangereuse.

## Cadmium

L'exposition chronique au cadmium peut être la cause d'une glomérulopathie dont les lésions sont lentement progressives et peuvent conduire après plusieurs années d'évolution à la survenue d'une insuffisance rénale sévère. L'éviction de l'exposition reste la règle, il n'existe pas de traitement spécifique.

## Manque de reconnaissance des néphropathies d'origine professionnelle

A titre d'exemple, au cours de l'année 2016, au total 50 700 maladies professionnelles ont été reconnues (données INSEE), dont plus de 87 % dans le groupe des troubles musculo-squelettiques (données CARSAT). Cette même année, seules 3 maladies professionnelles ont été reconnues au nom du tableau n°1 du régime général (exposition au plomb), sur l'ensemble des 18 500 000 salariés français identifiés par l'INRS. De même, seulement 2 maladies professionnelles ont été reconnues concernant les tableaux n°12 et n°61 du régime général (respectivement, exposition aux hydrocarbures aliphatiques halogénés et exposition au cadmium), et aucune reconnaissance n'a été faite concernant les tableaux n°2 et n°11 du régime général (respectivement, exposition au mercure et exposition au tétrachlorure de carbone).

Ces observations témoignent d'un important manque de reconnaissance de l'origine professionnelle des néphropathies, certainement accompagné d'une profonde carence dans les déclarations de ces maladies professionnelles souvent méconnues des salariés et de leurs médecins.

## GEM et retentissement sur le quotidien

Cette faible représentation des néphropathies, et par extension, cette faible représentation des GEM parmi les maladies professionnelles reconnues est d'autant plus surprenante quand on sait à quel point la symptomatologie des patients ainsi que leur prise en charge peuvent être invalidantes. Cliniquement, la GEM peut être responsable d'œdèmes, d'hypertension artérielle, d'asthénie, et peut également être à l'origine de complications infectieuses et/ou thrombotiques multiples. Cette symptomatologie n'est pas sans conséquence sur la vie quotidienne du patient, et notamment sur sa vie professionnelle.

Par ailleurs, la prise en charge thérapeutique de la GEM peut également devenir lourde pour le patient, en particulier pour le tiers évoluant définitivement vers l'IRT qui nécessitera le recours à l'épuration extra-rénale par dialyse, ou à la greffe rénale. En effet, un patient hémodialysé est généralement contraint de se rendre trois fois par semaine en centre de dialyse, le temps de la demi-journée, et ce à vie ou jusqu'à ce

qu'il puisse bénéficier d'une greffe rénale. On comprend alors que cette situation puisse rapidement mettre en difficulté le salarié dans la poursuite de son activité professionnelle, et qu'il ne soit plus capable de l'exercer dans les mêmes conditions que celles qu'il connaissait avant la survenue de la maladie.

L'étude française Quavi-REIN (20) menée en 2011, et encadrée par la Direction Générale de la Santé et l'Agence de biomédecine dans le cadre du suivi du plan « Amélioration de la vie des patients atteints d'une maladie chronique » a permis d'émettre des propositions pour aider les malades insuffisants rénaux en traitement de suppléance. L'étude retrouve des scores de qualité de vie plus élevés chez les greffés que chez les dialysés, ces derniers étant significativement plus atteints dans les dimensions des aptitudes physiques et mentales.

Cette étude permet d'insister de nouveau sur la nature fortement invalidante des maladies rénales. En effet, même avant d'atteindre le stade terminal, la part de personnes inactives et en invalidité est déjà nettement plus élevée que dans la population générale. Les personnes atteintes de maladies rénales semblent majoritairement privées d'une vie professionnelle régulière et s'astreignent à des parcours professionnels chaotiques, à de faibles niveaux de revenus et à une précarisation importante.

Ainsi, l'importance majeure des répercussions que peuvent avoir les maladies rénales chroniques sur la vie du patient, et notamment la GEM, semble mériter d'avantage d'investigation et de reconnaissance sur le plan professionnel.

### Objectifs de l'étude

L'objectif de cette étude était de décrire les principales expositions professionnelles auxquelles ont été soumis les patients de la cohorte niçoise avant leur diagnostic de GEM afin de tenter d'identifier des expositions communes qui pourraient avoir contribué à la survenue ou à l'aggravation de la maladie.

Dans un second temps, il s'agira également d'évaluer le retentissement de la GEM sur le travail du patient, et éventuellement de dénoncer l'existence d'une désinsertion professionnelle.

## MATERIELS ET METHODES

### Population

L'étude a été menée auprès des patients atteints de GEM et actuellement suivis par le service de néphrologie du CHU de Nice (file active 2020/2021), ayant accepté de participer.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : patients atteints de GEM primaire ou secondaire, dont le diagnostic était confirmé histologiquement (sur une biopsie rénale) ou sérologiquement (par la présence d'anticorps anti-PLA2R1 ou d'anti-THSD7A), qu'ils soient en emploi ou non au moment de l'inclusion.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : (i) patient ne souhaitant pas participer à l'étude, (ii) pour lequel le questionnaire était impossible en raison de difficultés de compréhension, d'expression ou tout autre motif ne permettant pas un recueil standardisé, (iii) patients mineurs, ou majeurs sous mesure de protection pour lequel un consentement éclairé ne pouvait pas être recueilli.

### Schéma de l'étude

Dans un premier temps, nous avons mené une étude rétrospective observationnelle concernant les **expositions professionnelles** auxquelles les patients ont été soumis avant la survenue de leur maladie. Puis dans un second temps, une **comparaison de la sévérité de la maladie** entre patients exposés et non-exposés a été effectuée à l'aide de marqueurs sérologiques.

Cette étude monocentrique a été réalisée au sein du service de néphrologie du CHU de Nice, centre de référence des maladies rares du syndrome néphrotiques idiopathiques (CRMR SNI). Un hétéro-questionnaire a été conçu conjointement avec le service de néphrologie et de médecine du travail du CHU de Nice.

### Recueil des données

L'interrogatoire s'organisait à l'aide d'hétéro-questionnaires qu'il m'a été possible de remplir au cours d'entretiens individuels semi-guidés avec chacun des patients. Le recueil de données a été réalisé de février à juin 2021.

Le questionnaire se décomposait en cinq parties principales, détaillant :

- (i) la **maladie**,
- (ii) les éventuelles **expositions professionnelles** auxquelles le patient a été soumis avant le diagnostic de GEM,
- (iii) les **difficultés professionnelles** rencontrées à partir de la survenue de la maladie,
- (iv) les **démarches** effectuées et mesures mises en place devant ces difficultés,
- (v) la **prévention** vis-à-vis des néphrotoxiques professionnels qu'ils ont pu ou non recevoir à la médecine du travail.

Au cours du questionnaire, chaque patient a bénéficié des mêmes explications afin de préciser certains termes médicaux ou termes relatifs au monde du travail qui pouvaient poser problème. Des données médicales concernant la GEM ont été recueillies en parallèle grâce au dossier médical du patient, après accord de celui-ci. Elles concernaient le type de GEM, la date du diagnostic et des premiers symptômes, la nature des symptômes et des complications médicalement constatées au cours du suivi, ainsi que des paramètres évaluant la maladie (présence d'anticorps anti-PLA2R1 et/ou anti-THSD7A, présence ou non d'un mécanisme de *spreading* épitopique, stade et évolution de la maladie). Enfin, des données de dosages cytokiniques (taux sériques d'IL17-A après stimulation non spécifique des cellules immunitaire avec un anti-CD3 et un anti-TLR7/8) ont été reprises à l'aide d'une précédente étude niçoise (21), ayant permis de recueillir ces valeurs pour 44 des patients de notre étude.

### Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était l'existence ou non d'une **exposition professionnelle toxique** (aux solvants organiques, au plomb, à l'amiante, aux particules fines, au mercure, à la silice, au cadmium, à l'arsenic, ou à toute autre exposition toxique rapportée par le patient).

Ensuite, la proportion des patients exposés à chacun de ces toxiques professionnels était comparée à celle de la population générale de travailleurs français (groupe contrôle), reprise selon les données des études SUMER (Surveillance médicale des expositions des salariés aux risques professionnels).

En cas d'exposition, l'activité professionnelle était détaillée par le patient afin que je puisse classer l'importance de cette exposition en trois niveaux : exposition de **forte**, de **moyenne** ou de **faible** intensité. Cette classification reposait sur une estimation quantitative, basée à la fois sur la fréquence de l'exposition, son ancienneté cumulée et l'importance de la concentration du toxique lors des situations d'exposition. Le classement du patient au sein de ces trois niveaux d'exposition se faisait avant tout renseignement concernant la sévérité de sa maladie : aucune information préalable sur la présence ou non d'un *spreading* n'était portée à ma connaissance avant d'effectuer ce classement.

*Pour information, les études nationales françaises SUMER citées précédemment sont encadrées par la Direction générale du travail (DGT) et la Direction générale de l'administration et de la fonction publique (DGAFP). Elles ont pour but de cartographier les expositions professionnelles de l'ensemble des salariés français (fonctions publiques et privée). La collecte des données SUMER se fait directement à partir des informations délivrées par les médecins du travail chargés de réaliser un relevé des expositions professionnelles de tous leurs salariés. La dernière étude SUMER disponible à ce jour est celle de l'année 2017.*

### Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient les suivants :

- le **sexe-ratio**, la présence d'un **spreading**, et le taux sérique du **dosage de l'IL-17A**, chacun comparé selon les expositions professionnelles du patient,
- l'expérience ou non de **difficultés professionnelles en lien avec la GEM**,

En cas de difficultés, il était demandé de préciser le type de difficulté professionnelle rencontrée, les démarches mises en œuvre pour sortir de ces difficultés (démarches auprès du médecin du travail, de la hiérarchie, de la Maison Départementale des Personnes Handicapée ou MDPH, de la sécurité sociale, et/ou déclaration de maladie professionnelle), et les conséquences de ces difficultés professionnelles (perte d'emploi, diminution des revenus, conséquences psychologiques...).

- le respect ou non du **port d'équipements de protection individuelle** (EPI) en cas d'exposition,
- l'existence ou non d'une **information concernant la néphrotoxicité** potentielle de l'exposition,
- la réalisation ou non d'un **dépistage par bandelette urinaire** (BU) à la médecine du travail au cours de l'activité professionnelle.

### Analyses statistiques

Les statistiques descriptives des variables qualitatives ont été présentées en nombres (et pourcentages), celles des variables quantitatives en moyennes (et déviation standard) ou en médianes (et écart interquartile) selon la distribution paramétrique ou non des valeurs.

Les variables qualitatives ont été comparées à l'aide d'un test du Chi-2 ou de Fisher selon la taille des effectifs et les variables quantitatives à l'aide d'un test t de Student ou d'un test de Mann-Whitney selon si la distribution des valeurs suivait une loi normale ou non. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel GraphPad Prism 8.0. Les différences étaient considérées comme étant significatives lorsque la p value était < 0,05.

## RESULTATS

### Caractéristiques générales de la cohorte étudiée

Notre étude a permis d'inclure un total de 90 patients atteints de GEM primaire ou secondaire, suivis au CHU de Nice (file active 2020/2021, comprenant des patients diagnostiqués entre 1974 à 2021). Le **Tableau 1** reprend le détail des caractéristiques cliniques et biologiques de la cohorte étudiée. Le sexe-ratio était à 1.7, avec 57 hommes (63.3%). L'âge moyen au moment du diagnostic était de 51 ans [min 20 ; max 82]. Le nombre de patients fumeurs (actifs ou sevrés) s'élevait à 54 (60.0%).

Le bilan étiologique réalisé au CHU n'a pas permis d'identifier de cause pour 79 des patients (soit 87.8% de GEM dites primaires). Concernant le profil sérologique des patients, 61 (67.8%) présentaient des Ac anti-PLA2R1 positifs, 2 patients (2.2%) présentaient des Ac anti-THSD7A positifs et 27 patients (30.0%) étaient double-négatifs (PLA2R1- et THSD7A-). Parmi les 61 patients avec des Ac anti-PLA2R1 positifs, un phénomène de *spreading* a été mis en évidence chez 29 d'entre eux (47.5%) au moment du diagnostic.

La maladie a évolué vers une IRT pour 21 patients (23.3%) : au total 17 patients ont dû être pris en charge par hémodialyse (18.9%), dont 13 qui ont été traités par greffe rénale (14.4%).

Par ailleurs, aucun des patients de l'étude ne présentait d'antécédent familial de GEM.

### Comparaison des expositions professionnelles de la cohorte à celles de la population générale de travailleurs français

#### Comparaison des secteurs d'activité professionnelle

Une comparaison de la répartition par secteur d'activité professionnelle a été réalisée entre les patients de la cohorte de GEM ayant déjà été en emploi au cours de leur vie (n = 85) et la population générale de travailleurs français en activité (P.Fr, n=27 100 000), connue selon les données INSEE 2018.

Les patients étudiés travaillaient significativement plus dans le domaine du **Bâtiment et Travaux publics (BTP)** (GEM : 34.1% vs P.Fr : 6.7%,  $p < 0.0001$ ) et significativement moins dans le secteur tertiaire (GEM : 47.1% vs P.Fr : 76.1%,  $p < 0.0001$ ). Aucune différence significative n'a été retrouvée concernant les secteurs industriel et agricole. **(FIGURE 1)**

### Comparaison des expositions professionnelles

Les questionnaires réalisés au sein de la cohorte de GEM ont permis de mettre en évidence quatre principaux types d'expositions toxiques subies par les patients au cours de leur vie professionnelle, avant leur diagnostic de GEM :

- 48 patients (53.3%) ont été exposés professionnellement aux **solvants organiques**,
- 11 (12.2%) au **plomb**,
- 17 (18.9%) à l'**amiante**
- et 34 (37.8%) aux **particules fines**.

Ces données ont été comparées à celles disponibles concernant les expositions professionnelles de la population générale de travailleurs français (à l'exception de l'exposition aux particules fines pour laquelle aucune statistique exploitable n'a été retrouvée dans les études françaises).

Afin de permettre au mieux une comparaison de ces données avec celles de la population française - qui ne sont disponibles que sur une année dans les études nationales existantes (études SUMER 2017 encadrées par le Ministère du Travail) - cette comparaison a été réalisée en prenant comme références différentes périodes de vie au sein de la cohorte, à savoir : l'exposition professionnelle au cours de (i) l'année 2021 (année de réalisation de notre étude), (ii) l'année 2017 (année de l'étude SUMER), (iii) l'année de diagnostic, et enfin (iv) sur l'intégralité de la vie professionnelle du patient. **(FIGURE 2)**

#### (i) Actuellement, au cours de l'année 2021,

- 19 patients étaient exposés professionnellement aux solvants organiques (GEM : 21.1 % vs P.Fr : 15.0%,  $p = 0.1045$ ),
- 5 au plomb (GEM : 5.6% vs P.Fr : 0.8%,  $p < 0.0001$ ),
- 9 à l'amiante (GEM : 10.0% vs P.Fr : 5.0%,  $p = 0.0295$ )
- et 14 aux particules fines (15.6%).

#### (ii) Au cours de l'année 2017,

- 31 patients étaient exposés professionnellement aux solvants organiques (GEM : 34.4% vs P.Fr : 15.0%,  $p < 0.0001$ ),
- 7 au plomb (GEM : 7.8% vs P.Fr : 0.8%,  $p < 0.0001$ ),
- 12 à l'amiante (GEM : 13.3% vs P.Fr : 5.0%,  $p = 0.0003$ )
- et 23 aux particules fines (25.6%).

*(iii) Au cours de l'année du diagnostic de la GEM,*

- 38 patients étaient exposés professionnellement aux solvants organiques (GEM : 42.2% vs P.Fr : 15.0%,  $p < 0.0001$ ),
- 9 au plomb (GEM : 10 ;0% vs P.Fr : 0.8%,  $p < 0.0001$ ),
- 15 à l'amiante (GEM : 16.7% vs P.Fr : 5.0%,  $p < 0.0001$ )
- et 26 aux particules fines (28.9%).

*(iv) En considérant l'ensemble de la vie professionnelle du patient, on comptait*

- 48 patients ayant été exposés professionnellement aux solvants organiques (GEM : 53.3% vs P.Fr : 15.0%,  $p < 0.0001$ ),
- 11 au plomb (GEM : 12.2% vs P.Fr : 0.8%,  $p < 0.0001$ ),
- 17 à l'amiante (GEM : 18.9% vs P.Fr : 5.0%,  $p < 0.0001$ )
- et 34 aux particules fines (37.8%)

En résumé, les données de l'étude décrivent une exposition professionnelle significativement plus importante parmi les patients de la cohorte concernant les **solvants organiques**, le **plomb** et **l'amiante**.

*Remarque : Les analyses retrouvaient néanmoins une exception pour les solvants organiques quand la comparaison se limitait à celle de l'année 2021, qui est une année particulière au cours de laquelle on comptait un nombre important de patients retraités (15 cas), invalides (6 cas), ou mis au chômage à cause de la crise sanitaire actuelle ou en lien avec la GEM (3 cas).*

## Sévérité de la GEM selon l'exposition aux toxiques professionnels : étude exposés vs non-exposés

Le **Tableau 2** compare les caractéristiques entre les groupes des patients exposés et non-exposés aux solvants organiques professionnels.

### Comparaison en fonction du sexe-ratio

Les patients exposés aux solvants organiques étaient composés de 40 hommes (83.3%) pour 8 femmes (16.7%), et les non-exposés de 17 hommes (40.5%) pour 25 femmes (59.5%). Le **sexe-ratio**

**était significativement plus élevé** chez les exposés aux solvants organiques professionnels (Exposés : 5.0 vs Non-exposés : 0.7,  $p < 0.0001$ ). **(FIGURE 3)**

De même concernant les expositions professionnelles au plomb et à l'amiante, avec des sexe-ratio respectivement de 10.0 vs 1.5, et de 17.0 vs 1.2.

#### Comparaison en fonction de l'existence d'un *spreading*

Parmi les patients présentant une GEM à Ac anti-PLA2R1 positifs, les exposés aux solvants organiques professionnels étaient **significativement plus atteints d'une forme avec *spreading*** que les non-exposés (Exposés : 65.7% vs Non-exposés : 29.2%,  $p = 0.0058$ ). **(FIGURE 4)**

#### Comparaison en fonction du statut tabagique

Parmi les patients fumeurs, 34 (63.0%) ont été exposés aux solvants organiques professionnels et 20 (37.0%) ne l'ont pas été. Parmi les non-fumeurs, 14 patients (38.9%) ont été exposés et 22 (61.1%) n'ont pas été exposés. Ainsi, on retrouve une différence significative entre les fumeurs et les non-fumeurs, ces derniers ayant été statistiquement moins exposés aux solvants organiques professionnels ( $p = 0.0249$ ). **(FIGURE 5)**

Par ailleurs, la comparaison entre le groupe des fumeurs et des non-fumeurs en fonction de l'existence d'un *spreading* ne retrouve pas de différence significative ( $p = 0.8610$ ).

Ainsi, les patients exposés professionnellement aux solvants organiques sont statistiquement plus atteints d'une GEM avec *spreading* et **fument statistiquement plus**, mais les analyses ne retrouvent **pas d'impact du statut tabagique** sur la survenue d'un *spreading*.

#### Etude d'une éventuelle relation dose-effet entre le niveau d'exposition professionnelle et la sévérité de la GEM

Afin d'étudier une éventuelle relation dose-effet entre l'exposition professionnelle toxique et la sévérité de la maladie, un recueil des données d'expositions a été effectué en classant chacune d'entre elles en trois catégories d'intensité croissante : exposition **faible, modérée** ou **forte**.

Cette classification reposait sur une estimation quantitative, faisant suite à la description détaillée par le patient de son activité professionnelle. Elle se basait à la fois sur :

- la fréquence de l'exposition au cours de son activité
- l'ancienneté cumulée de cette exposition (en années)
- l'importance de la concentration du toxique (estimation) lors des situations d'exposition, prenant aussi en compte le port ou non des EPI.

*A titre d'exemple : un peintre en bâtiment qui exerçait à temps plein et qui aurait cumulé une ancienneté de 20 ans au total avant son diagnostic sera estimé comme ayant subi une exposition forte aux solvants organiques. A contrario, un agent d'entretien dont l'activité n'était que partielle ou n'entraînait qu'une utilisation raisonnable de javel tout en respectant le port de gants de protection sera considéré comme faiblement exposé aux solvants organiques.*

Concernant les expositions professionnelles aux solvants organiques et à l'amiante, le groupe ayant été exposé avec une intensité forte ou modérée développait **significativement plus de forme avec spreading** que les non ou faiblement exposés (solvants : 63.3% vs 34.5%,  $p = 0.0267$ ) (amiante : 81.8% vs 41.7%,  $p = 0.0163$ ). **(Tableau 3)**

Cette même observation existait également pour les expositions professionnelles au plomb (80.0% vs 46.3%,  $p = 0.1945$ ) et aux particules fines (63.2% vs 42.5%,  $p = 0.1381$ ), sans qu'une relation statistiquement significative n'ait été démontrée.

#### Dosages cytokiniques selon les secteurs d'activité professionnelle

Une analyse a également été menée concernant l'activation de la voie Th17, comme décrit précédemment (21).

Les taux sériques médians de l'interleukine 17A (IL-17A), mesurés après stimulation *in vitro* non spécifique avec un anti-CD3 et un anti-TLR7/8 au moment du diagnostic de GEM, étaient à 14.5 pg/mL (IQR, 7.7 - 18.5 pg/mL) chez les agriculteurs, à 65 pg/mL (21.5 pg/mL ; 163 pg/mL) chez les travailleurs du BTP, et à 98.5 pg/mL (27.7 pg/mL ; 172.8 pg/mL) chez les travailleurs du secteur tertiaire.

Ainsi, une différence a été mise en évidence chez les agriculteurs qui avaient un taux sérique significativement moins élevé d'IL-17A que les travailleurs du BTP ( $p=0.01$ ) et les travailleurs du secteur tertiaire ( $p=0.01$ ). **(FIGURE 6)**

#### Données de la cohorte concernant l'exposition à des toxiques en dehors du travail

Un questionnaire relatif aux expositions toxiques non-professionnelles a été réalisé en parallèle afin de ne pas méconnaître une éventuelle surexposition en dehors du travail (c'est-à-dire au domicile ou dans les loisirs).

Sur l'ensemble de la cohorte étudiée :

- 12 patients (13.3%) déclaraient avoir eu une exposition toxique du fait de la réalisation de travaux de rénovation à domicile (peinture, poussière, décapants...), et la grande majorité d'entre eux présentaient également cette exposition au travail (principalement pour les professionnels du BTP).
- 10 patients (11.1%) habitaient à proximité de grands axes routiers (autoroutes, aéroport, gare, grandes routes à trafic important)
- 7 patients (7.8%) décrivaient une exposition à domicile aux poussières de bois (bois de cheminée, menuiserie à domicile...)
- 2 patients (2.2%) rapportaient une exposition personnelle au mercure du fait du port d'amalgames dentaires,
- 1 patient (1.1%) une exposition aux pesticides à domicile,
- 1 autre patient (1.1%) une exposition personnelle à l'arsenic.

Ainsi, les expositions toxiques non professionnelles de la cohorte semblaient **négligeables** par rapport à l'importance des expositions professionnelles décrites précédemment.

## Difficultés professionnelles rencontrées en lien avec la survenue de la GEM

### Retentissement fonctionnel de la GEM sur la vie quotidienne

Afin de comprendre l'importance du retentissement fonctionnel de la GEM sur la vie quotidienne, et donc sur la vie professionnelle, un recueil de la symptomatologie de la maladie a été réalisé.

On constatait que les œdèmes concernaient 81.1% des patients (n=73), l'asthénie 57.8% des patients (n=52), l'hypertension artérielle 51.1% des patients (n=46), les crampes 14.4% des patients (n=13) et les crises de goutte 5.6% des patients (n=5), tout comme l'hématurie macroscopique (n=5).

Au sein de la cohorte étudiée, 22.2% (n=20) des patients ont soufferts d'une ou plusieurs complications thrombotiques (allant de la thrombose veineuse profonde à l'embolie pulmonaire), et 3.3% (n=3) de complications infectieuses sévères en lien avec la GEM.

Au total, seuls 7.8% des patients (n=7) avaient une maladie asymptomatique.

### Nature des difficultés professionnelles rencontrées

Au moment de la survenue de leur GEM, 53 patients de la cohorte se trouvaient en activité professionnelle. En les interrogeant, 41 (77.4%) déclaraient avoir été mis en difficulté dans leur travail à cause de la maladie :

- 39 (73.6%) disaient être devenus **moins efficaces** au travail,
- 17 (32.1%) ont souffert d'une **majoration de leurs symptômes** du fait de leur travail,
- 12 (22.6%) disaient avoir rencontré des **difficultés à coordonner leur travail et leur prise en charge médicale**
- 5 (9.4%) rapportaient avoir été victime du **manque de soutien** voire du harcèlement de la part de leur entourage professionnel (collègue ou hiérarchie) en rapport avec leur maladie.

Parmi ces 53 patients en activité, 69.8% (n=37) disaient avoir été mis en difficulté au travail du fait de leur **asthénie**, 45.3% (n=24) du fait de leurs **œdèmes**, 11.3% (n=6) du fait de leur **hypertension artérielle** et 45.3% (n=24) incriminaient les **effets secondaires du traitement** (crampes, hypotension, pollakiurie...).

Les conséquences de la maladie ont entraîné une **diminution des revenus financiers** de 24 des patients (45.3%), et on comptait 14 patients (26.4%) ayant **perdu leur emploi** à cause de la survenue de leur GEM (dont 7 suite à une inaptitude médicale et 7 suite à une démission ou une rupture conventionnelle du contrat de travail).

Pour 27 patients (50.9%), ces difficultés professionnelles en rapport avec la GEM ont entraîné des **conséquences psychologiques** (dépression, troubles du sommeil, perte de confiance en soi, anxiété), et 7 patients (13.0%) déclaraient que le retour au travail suite au diagnostic de leur maladie a eu une importance primordiale sur leur état psychologique.

### Démarches réalisées auprès du médecin du travail

Suite au diagnostic de la GEM, la majorité des patients n'ont pas informé leur médecin du travail de l'existence de leur pathologie (n=30, 56.6%).

La raison de la non-information de celui-ci était principalement une **méconnaissance du rôle du médecin du travail** : ces patients affirmaient ne pas savoir qu'une aide aurait pu leur être apportée (n=13, 24.5%).

On retrouvait également une grande part de patients n'ayant pas de médecin du travail (n=12, 22.6%), notamment les travailleurs indépendants ou certains salariés de petites entreprises n'ayant

pas mis à leur disposition de suivi par la médecine du travail. Enfin, une partie des patients déclarait ne pas avoir ressenti le besoin d'en parler à leur médecin du travail (n=5, 9.4%), leur situation étant supportable d'après eux malgré la maladie.

#### Démarches réalisées auprès de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH), de la Sécurité sociale ou du médecin traitant

Parmi les 53 patients en activité au moment de la survenue de la GEM, seuls 5 (9.4%) ont pu bénéficier d'une reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH), et 3 (5.7%) d'une allocation adulte handicapé (AAH). Aucune demande de prestation de compensation du handicap (PCH) n'a été faite.

L'invalidité a été reconnue pour 8 (15.1%) d'entre eux, allant de l'invalidité de catégorie 1 à catégorie 3.

Un temps partiel thérapeutique (TPT) a été mis en place pour 6 patients (11.3%), et la prescription d'un arrêt maladie supérieur à un mois a été réalisée pour 4 patients (7.5%).

#### Mesures mises en place en prévention du risque de désinsertion professionnelle du patient

Concernant les démarches relevant de la médecine du travail afin de limiter le risque de désinsertion professionnelle : seul 1 patient (1.9%) a bénéficié d'un aménagement de son poste de travail et seule une reconversion professionnelle a été réalisée vers un poste plus adapté à l'état de santé du patient.

Deux patients (3.8%) ont sollicité directement leur employeur afin d'aménager leur poste de travail : 1 patient en demandant une mise en télétravail et 1 en demandant un allègement des heures de travail.

Quand on questionnait les patients pour comprendre les raisons de l'échec de leur prise en charge médico-sociale, la majorité (n=27, 50.9%) disaient ne pas avoir été informés de l'existence de structures compétentes pour les aider dans leur maintien en emploi (telles que la MDPH, la médecine du travail, le médecin conseil de la sécurité sociale...), et 15.1% (n=8) déclaraient que les aides apportées par ces différentes structures n'avaient pas été suffisantes pour leur permettre de garder leur travail.

Sur l'ensemble des patients de la cohorte, seul 1 (1.9%) a demandé une déclaration de maladie professionnelle. Celle-ci a été reconnue après sollicitation d'une expertise du comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP), au titre de l'alinéa 4 de l'article L. 461-1 du Code de la Sécurité Sociale.

Pour le reste des patients ayant été exposés professionnellement aux solvants organiques, au plomb et/ou à l'amiante avant leur diagnostic (n=49), **aucune déclaration de maladie professionnelle** n'a été faite. Cette absence de déclaration s'expliquait principalement par la **non-information** quant à une éventuelle imputabilité de leur exposition professionnelle dans la survenue de leur GEM (n=34, 69.4%).

De même, aucun patient n'a fait le signalement d'une maladie à caractère professionnel, à défaut d'avoir pu déclarer une maladie professionnelle.

## Actions de prévention et de dépistage réalisées

### Information délivrée à l'embauche

Parmi les 51 patients de l'étude ayant été soumis à une exposition professionnelle à risque (solvants organiques, plomb, amiante et particules fines), **aucun ne déclarait avoir reçu une information à l'embauche** sur la potentielle néphrotoxicité des toxiques utilisés, ni sur l'importance du port des équipements de protection.

Parmi les patients ayant déjà été en activité dans leur vie (n=85), la majorité n'avait jamais réalisé de bandelette urinaire à la médecine du travail (n=58, 69.4%), et ce d'autant plus parmi les exposés aux solvants organiques professionnels (n=35, 72.9%).

### Respect du port des équipements de protection individuelle au travail

Il a été demandé aux patients exposés à des toxiques professionnels de décrire les équipements de protection individuelle (EPI) portés au travail au cours des expositions en question, que ce soit au niveau de la protection des voies respiratoires (masques chirurgicaux, FFP2, FFP3, masques à cartouche...) ou de la protection contre la pénétration transcutanée/muqueuse (vêtements de travail, lunettes de protection, gants, bottes de travail...).

- On constatait que parmi les postes de travail nécessitant l'utilisation des « **EPI respiratoires** » :
  - 51 patients (89.5%) ne portaient aucune protection,
  - 4 (7.0%) portaient une protection insuffisante
  - 2 (3.5%) étaient équipés de la protection adéquate.

- De même pour les « **EPI cutanés** » :
  - 25 patients (48.1%) ne portaient aucune protection alors que leur poste de travail le justifiait,
  - 21 patients (40.4%) avaient une protection incomplète,
  - 6 (11.5%) avaient bénéficié d'une protection suffisante.
  
- Concernant les règles d'hygiène visant à éviter une pénétration du toxique par **voie digestive** (à savoir : ne pas manger, ni boire, ni fumer sur le lieu du travail avant d'avoir effectué un lavage des mains en cas de contact avec le toxique professionnel) : 36 patients (75.0%) parmi ceux qui présentaient une exposition toxique à risque avouaient ne pas avoir observés ces mesures.

#### Mesures d'éviction du risque mises en place suite au diagnostic

Parmi les 42 patients en activité au moment du diagnostic et soumis à une exposition professionnelle toxique, seuls 3 (7.1%) avaient bénéficié de la mise en place de mesures d'éviction de l'exposition à risque (à l'aide d'un changement de poste ou d'un renforcement des EPI). Ainsi, **aucune mesure n'a été prise pour 92.9%** (n=39) d'entre eux, malgré le diagnostic de la maladie et l'existence d'une exposition professionnelle à risque.

Suite à la survenue de la GEM, aucun patient n'a bénéficié d'une consultation dans un centre de consultation de pathologies professionnelles (CPP), du fait de la méconnaissance de l'existence d'une telle structure.

#### Contexte du diagnostic de la GEM et dépistage à la médecine du travail

Par ailleurs, quand on reprenait le contexte ayant permis le diagnostic de la maladie de chaque patient, on s'apercevait que la grande majorité d'entre eux (n= 79, 87.8%) n'avait été diagnostiquée qu'une fois symptomatique. Ainsi, seuls 12.2% des diagnostics avaient été posés à l'occasion d'un dépistage par bandelette urinaire quand la maladie était encore asymptomatique, dont 9 (10%) chez le médecin traitant et seulement 2 (2.2%) par la médecine du travail.

## DISCUSSION et CONCLUSION

### Résultat principal de l'étude

#### Expositions professionnelles

L'étude de cette cohorte de 90 patients atteints de GEM a permis de mettre en évidence une surexposition professionnelle aux **solvants organiques**, au **plomb** et à l'**amiante**. En comparaison à la population générale française, ces patients travaillaient davantage dans le secteur du **BTP** – qui est un secteur regroupant des expositions toxiques particulièrement à risque - et moins dans celui du tertiaire.

Par ailleurs, les patients exposés aux solvants organiques étaient plus fréquemment des **hommes** et étaient atteints de **formes plus sévères** de la maladie (avec *spreading*). Notons aussi que les résultats suggéraient que ces derniers étaient fréquemment des fumeurs, sans que ce statut tabagique n'ait eu d'impact sur le *spreading*.

Notre travail rapportait également l'existence d'une **relation dose-effet** concernant les expositions professionnelles aux solvants organiques et à l'amiante pour lesquelles les patients soumis à une exposition forte/modérée étaient atteints de formes plus sévères (avec *spreading*) que ceux dont l'exposition était faible/nulle.

#### Activation de la voie Th17

D'un point de vue immunologique, l'activation de la voie Th17 paraissait plus importante chez les patients travaillant dans le secteur tertiaire ou dans celui du BTP que chez ceux travaillant dans le secteur agricole.

Pour rappel, cette polarisation Th17, de mauvais pronostic dans la GEM, a déjà fait l'objet de plusieurs études, notamment à Nice (21), où l'on compte plus de 50% de GEM présentant une activation de la voie par Th17, en lien avec un environnement urbain (exposant aux particules fines PM2.5).

#### Difficultés professionnelles rencontrées

Notre étude a également permis de souligner l'ampleur des **difficultés professionnelles** causées par la GEM, puisque 77.4% des patients en emploi ont déclarés avoir été concernés par celles-ci. Les problématiques de ces salariés étaient les suivantes : perte d'efficacité au travail, aggravation des

symptômes du fait du travail, difficultés organisationnelles avec la prise en charge médicale, manque de soutien de la part de l'entourage professionnel et diminution des revenus. En parallèle, on retrouvait une importante désinsertion professionnelle, avec **26.4% de perte d'emploi due à la maladie**. Les symptômes les plus gênants au travail paraissent être l'asthénie, les œdèmes et les effets indésirables des traitements reçus (pollakiurie, crampes, hypotension artérielle).

Ces difficultés professionnelles ont été responsables de **conséquences psychologiques** (dépression, troubles du sommeil, perte de confiance en soi, anxiété) pour 50.9% des patients en emploi au moment du diagnostic.

#### Actions de prévention réalisées

Un manque considérable a été mis en évidence au niveau des actions de prévention menées vis-à-vis des néphrotoxiques professionnels. En effet, malgré le fait que la bandelette urinaire (BU) soit un examen particulièrement simple, accessible et informatif, seuls 35.1% des patients en ont bénéficiés au cours de leur suivi par la médecine du travail. Ainsi, **64.9% des patients n'ont jamais eu de BU dans leur suivi** (et même 72.9% parmi les exposés aux solvants organiques professionnels).

Qu'ils soient exposés intensément ou non à des toxiques au travail, rares sont les salariés à avoir reçu une information sur la potentielle néphrotoxicité de ces expositions et sur l'importance des équipements de protection. Ainsi, la très grande majorité des exposés déclarent ne pas avoir porté les EPI nécessaires au cours de leur activité, et bien souvent ils précisent que ces équipements n'étaient même pas mis à disposition par leur employeur (particulièrement dans le domaine du BTP).

#### Démarches socio-professionnelles réalisées

Le très faible recours aux différents intervenants de santé au travail comme le médecin du travail, le médecin conseil de la sécurité sociale, la MDPH ou les centres de consultation de pathologies professionnelles (CCPP), reflète l'ampleur de la méconnaissance qu'ont les patients sur le rôle voire sur l'existence même de ces différentes entités. Malgré la possibilité de bénéficier de diverses solutions permettant un maintien en emploi (telles que la RQTH, la PCH, le TPT, l'aménagement du poste, ou la reconversion professionnelle), le nombre de patients pour lesquels elles ont été utilisées était considérablement limité.

A travers nos questionnaires, les patients décrivaient une maladie parfois invalidante pouvant avoir un retentissement non négligeable sur le quotidien. Seuls 7.8% avaient une maladie asymptomatique.

Concernant la demande de reconnaissance en maladie professionnelle, un seul patient sur l'ensemble de la cohorte a pu en bénéficier. A l'aide de son médecin du travail et de sa néphrologue, il a utilisé le recours prévu par l'alinéa 4 de l'article L. 461-1 du Code de la Sécurité Sociale permettant de solliciter une expertise par le CRRMP. Grâce à cette démarche, et à l'attribution d'une RQTH, il a été possible pour ce patient d'être aidé dans sa reconversion professionnelle, après avoir suivi une formation vers laquelle il a été guidé par un bilan de compétence. L'ensemble de ce dispositif va lui permettre d'intégrer prochainement un nouveau poste, adapté à son état de santé et respectant les mesures d'éviction des néphrotoxiques incriminés (solvants organiques). L'exemple de ce jeune salarié souligne bien l'importance que ces aides peuvent avoir dans la lutte contre la désinsertion professionnelle.

## Données connues de la littérature

### Etude de cohorte française menée par l'INSERM (GN-PROGRESS)

En 2007, l'étude de la cohorte GN-PROGRESS (17) menée par Jacob et al (INSERM) ayant inclus 338 patients atteints de glomérulonéphrites (GN), dont 75 GEM, conforte l'hypothèse d'une association entre l'exposition aux solvants et l'évolution de la GN vers l'IRT (risque multiplié par 4 pour la GEM). Cette étude a également permis de mettre en évidence une relation dose-effet : on observe un doublement du risque d'IRT en cas de niveau d'exposition élevé. Les solvants décrits comme les plus à risques sont les encres d'imprimeries, les carburants, les hydrocarbures aromatiques, les produits pétroliers, les nettoyeurs, les dégraissants et l'acétone (qui sont tous des solvants utilisés par de nombreux patients de notre étude). Les professions présentant les risques d'IRT les plus élevés dans cette étude font partie du monde du BTP, à savoir : les ajusteurs monteurs (dont les mécaniciens), les plombiers et les soudeurs.

Ainsi, les auteurs incitent les médecins du travail à intensifier leur surveillance auprès des salariés exposés à ces néphrotoxiques, ils confirment l'intérêt du dépistage des atteintes glomérulaires (bandelette urinaire, tension artérielle) avant toute exposition aux solvants organiques, et ils encouragent à considérer précocement une reconversion professionnelle en cas d'atteinte rénale.

### Autres études cas-témoin et études de cohorte

Vingt ans auparavant, Harrison et al (19) s'intéressent déjà aux conséquences de l'exposition professionnelle aux solvants organiques et aux métaux lourds dans une étude cas-témoin comprenant 85 patients atteints de GEM idiopathiques. Les salariés ayant un niveau d'exposition élevé sont alors significativement plus des hommes et l'incidence de la GEM est significativement plus importante dans

ce groupe d'hommes au niveau d'exposition élevée ( $p < 0.01$ ). Ici aussi, la mise en évidence de cette relation dose-effet est en accord avec nos résultats.

A l'instar de notre travail et de nos autres études locales niçoises (16, 21) observant cette forte prédominance masculine, ces résultats suggèrent que la GEM comme beaucoup d'autres maladies auto-immunes est en partie expliquée par les expositions du patient, bien souvent différentes entre les deux sexes (22). Ce sexe-ratio peut alors représenter un biais important dans le sens où il n'implique pas seulement des variations d'ordre biologique, mais aussi bien souvent des habitudes d'expositions distinctes : médicamenteuses, environnementales et professionnelles notamment.

De même, plusieurs autres études cas-témoins (23, 24) ou de cohorte (18) s'intéressant à l'exposition chronique aux hydrocarbures décrivent une surexposition des patients atteints de GEM idiopathiques (Gradden et al,  $p < 0.02$ ), et retrouvent une corrélation entre cette exposition, l'élévation de la créatininémie ( $p < 0.001$ ) et la présence d'altérations tubulo-interstitielles sur les biopsies rénales ( $p < 0.001$ ).

En 1995, Stengel et al (24) réussissent à comparer les biopsies rénales de 298 patients atteints de GN (dont 82 GEM) à celles de 298 sujets sains. Une nette association est retrouvée chez les hommes entre l'existence d'une forte exposition aux solvants (qui concernait 15% des hommes de l'étude) et la survenue d'une insuffisance rénale. Cette association est significative pour la néphropathie à IgA (OR = 3.5) et les LGM/HSF (néphropathies par lésions glomérulaires minimales ou par hyalinose segmentaire et focale) (OR = 7.7), et est corrélée à la durée d'exposition. Cependant, ces résultats n'ont pas pu être concluants pour la GEM.

### Revue de la littérature

Que ce soit la revue de la littérature réalisée par Garnier (25) en 2011 (portant sur 4 cohortes et 17 cas-témoins), ou celle de Raynskov et al (26) en 2000 (portant sur 14 études transversales, 18 cas-témoin, 2 études de cohortes, 15 études expérimentales sur l'animal, 2 sur l'Homme, et de nombreux rapports de cas), les auteurs s'accordent à parler de preuves suffisantes pour valider cette association entre l'exposition professionnelle aux solvants organiques et le risque de survenue d'une GN. Aussi, ils mettent en évidence une détérioration de la fonction rénale chez les insuffisants rénaux en cas de persistance de cette exposition. L'un des seuls points encore discuté par ces revues reste le caractère initiateur ou seulement promoteur de l'exposition professionnelle aux solvants.

Concernant la revue réalisée par Raynskov et al (26), le travail s'est basé sur l'évaluation de chacun des critères de causalité de Hill, afin de discuter la validité du lien entre l'exposition aux hydrocarbures et la survenue d'une GN ou d'une insuffisance rénale. Les résultats de ces études remplissent bien tous les critères de Hill (à savoir : force de l'association, stabilité de l'association, reproductibilité, temporalité, relation dose-effet, plausibilité biologique, preuve expérimentale et analogie), à la seule exception du critère de spécificité qui n'a pas pu être satisfait. De même, une association significative entre l'intensité de l'exposition et la sévérité de la maladie rénale a été trouvée dans l'ensemble des études de cohortes et études cas-témoins en question.

#### Exemple récent de l'étude d'un solvant organique professionnel (le trichloroéthylène)

Plus récemment, le trichloroéthylène (TCE), un solvant organique professionnel utilisé principalement dans le dégraissage et le nettoyage des métaux, mais qui est aussi présent dans certaines peintures, vernis ou produit d'entretien, a fait l'objet de recherches (27). En effet, ce composé connu pour son effet cancérigène au niveau rénal (groupe 1 du CIRC), serait aussi responsable d'atteintes auto-immunes dont celle connue sous le nom de syndrome d'hypersensibilité au TCE. Cette pathologie regroupe des atteintes à la fois cutanées, hépatiques et rénales, pouvant parfois connaître une évolution fatale.

En 2019, le travail de Wang et al (28) mené en Chine a permis de mettre en évidence la réponse immunitaire de profil Th17 induite par l'exposition professionnelle à ce solvant organique. De même, ici à Nice, on retrouvait cette polarisation Th17 chez les patients exposés aux solvants organiques professionnels, qui semble survenir plus volontiers chez des hommes jeunes (sexe-ratio de 17/1, âge moyen de 45 ans), à la différence des GEM survenant chez des agriculteurs ou des individus vivant en zone rurale.

#### Conclusion de cette bibliographie

On comprend alors que l'intérêt porté à l'étude de l'effet néphrotoxique des solvants organiques professionnels date déjà des années 80. Malheureusement, ces découvertes semblent n'avoir eu que peu d'impact sur l'évolution des pratiques professionnelles et sur la prise en charge des patients. Alors même que de nombreuses études rapportent l'existence d'une relation dose-effet entre exposition aux solvants organiques et survenue d'une GN (29-33), ainsi que l'effet bénéfique obtenu par l'éviction de cette exposition (31), les mesures nécessaires ne semblent pas avoir été prises. De même, malgré la validité et la multiplicité de ces travaux, la néphrotoxicité de cette exposition n'est toujours pas reconnue par les tableaux de maladies professionnelles existants à ce jour.

On peut supposer que cette absence de reconnaissance s'explique en partie par le fait qu'un lien causal direct n'ait pas encore été démontré par des études in vitro et in vivo, qu'il serait alors important de mener.

## Biais et limites de l'étude

Néanmoins, notre étude présente plusieurs limites.

Etant monocentrique, on peut craindre les conséquences d'un effet centre et d'un biais de recrutement. Aussi, s'intéressant à une maladie rare, la cohorte ne se compose que d'un faible nombre de patients (n=90).

Le recueil de données des expositions professionnelles a été effectué de manière rétrospective, à l'aide de questionnaires, pouvant nous soumettre à des biais de mémorisation qui auraient empêché ce recueil d'être parfaitement exhaustif.

L'étude a également souffert du manque de documentation existante concernant les données d'exposition professionnelle de la population générale française. Celles-ci sont bien souvent manquantes ou non réactualisées, nous contraignant à baser nos analyses sur une année donnée et non sur l'entièreté de la vie professionnelle de l'individu. Ainsi, la comparabilité de nos données à celles décrites en population générale reste discutable.

De plus, notre travail ne permet pas de confirmer le lien causal entre les expositions professionnelles étudiées et la survenue de la GEM. Pour ce faire, des études in vitro et un modèle animal in vivo seront indispensables. Ces études sont en cours dans notre équipe.

## Points forts de l'étude

Cependant, en comparaison aux données de la littérature, la taille de notre cohorte reste intéressante et apporte un début de réponse à la problématique posée sur cette pathologie rare.

De plus, notre étude possède un aspect novateur grâce à la partie concernant la qualité de vie au travail, les démarches socio-professionnelles et les actions de prévention réalisées, qui sont des sujets que l'on ne retrouve pas dans la littérature existante sur la GEM.

Par ailleurs, les suites de ce travail sont destinées à aider à la sensibilisation des centres de santé au travail, et tout particulièrement ceux s'occupant du suivi des salariés exposés aux solvants organiques (dans le BTP principalement). Ces résultats pourront permettre de remettre en question les

prises en charge actuelles en matière d'information, de dépistage et de prévention vis-à-vis des néphrotoxiques professionnels. Ils appellent à renforcer notre attention sur ces questions et s'adressent aux différents acteurs du suivi médical :

- à la fois au médecin du travail, à qui il revient d'informer le salarié dès l'embauche sur les toxiques utilisés, de sensibiliser au port des EPI, de réaliser un dépistage régulier par BU (en particulier en cas d'exposition à risque) et d'orienter vers une reconversion professionnelle en cas de besoin,
- mais aussi au médecin généraliste ou néphrologue, qui devrait systématiquement se renseigner sur la profession exercée par son patient, qui est une information primordiale pouvant permettre d'avancer dans le bilan étiologique de la maladie, mais également d'éviter une potentielle évolution défavorable de la maladie en cas de poursuite de l'exposition à risque.

L'idéal étant bien évidemment qu'une communication de qualité existe entre le médecin du travail, le patient et son spécialiste, en particulier dans le cadre d'une demande de reconnaissance de maladie professionnelle.

Quant au manque de connaissance du patient sur les différentes entités pouvant l'aider à surmonter ces difficultés professionnelles (RQTH, invalidité, TPT, reconversion professionnelle...), l'une des solutions exploitables serait de pouvoir mettre à sa disposition dès le début de la maladie un accompagnement socio-professionnel, avec une assistante sociale spécialisée par exemple. Cette initiative permettrait de s'assurer que chaque patient bénéficie de l'ensemble des informations nécessaires pour faire face à sa situation particulière, et qu'il puisse être adressé aux différentes structures compétentes.

Dans un but d'information et de prévention, deux petits auto-questionnaires (disponibles en annexes), rapides et simples d'utilisation ont été élaborés à partir de notre étude :

- le questionnaire n°1 s'adresse au salarié appartenant à un secteur d'activité exposant à de potentiels néphrotoxiques,
- le questionnaire n°2 s'adresse au patient atteint de GEM.

Destinés à être distribués librement, ils pourraient être remplis par le salarié lui-même, par exemple en salle d'attente avant une consultation avec le médecin du travail, le néphrologue ou le médecin traitant. Ils aideraient à informer le patient qu'il existe des solutions adaptées à ses difficultés professionnelles, et qu'il est important d'en parler à son médecin du travail. L'objectif serait aussi de permettre une sensibilisation du salarié, en lui demandant de faire un listing des toxiques auxquels il est exposé au travail, puis qu'il partage cette liste à son médecin du travail afin de :

- recevoir une **information** sur les dangers de ces toxiques,
- vérifier que l'ensemble des **EPI** nécessaires est bien porté,
- amener à la réalisation d'un **dépistage** (bandelette urinaire, tension artérielle),
- ouvrir la discussion sur les **symptômes** éventuellement présents, qui peuvent bien souvent être banalisés par le salarié non-averti : asthénie, œdèmes, crampes...

## Conclusion et perspectives de travail

Pour conclure, certaines expositions professionnelles toxiques semblent jouer un rôle dans la survenue de la GEM et sur son évolution. Dans notre étude, l'exposition aux solvants organiques professionnels induisait des **formes plus sévères** de GEM, avec un sexe-ratio **masculin** et une **polarisation Th17** (de mauvais pronostic). Aussi, l'intensité du niveau d'exposition semblait être associée à la survenue d'une maladie plus sévère (**relation dose-effet**).

Ces résultats, ainsi que ceux des études précédentes, justifient qu'une surveillance accrue soit réalisée auprès des travailleurs exposés à ces néphrotoxiques, et que l'éviction précoce de ces toxiques professionnels soit mise en place en cas de néphropathie préexistante. La survenue d'une GEM dans le cadre d'une forte exposition professionnelle aux solvants organiques semblerait justifier qu'une reconnaissance soit ajoutée dans les tableaux de maladies professionnels.

Afin de répondre aux limites de ce travail, il serait nécessaire de réaliser des études à plus grande échelle sur l'ensemble des patients suivis en France, et de pouvoir comparer leurs données à celles de la population générale française (groupe contrôle). Ce dispositif aiderait à l'identification des facteurs immunitaires déclenchants à l'origine de la GEM, et constituerait également une avancée considérable dans l'étude de l'ensemble des maladies auto-immunes qui, rappelons-le, sont en recrudescence dans les pays occidentaux.

A titre d'exemple, un tel travail a été réalisé en Chine en 2018 par Li et al (34), grâce à l'étude des bases de données nationales (43.7 millions de patients, au sein de 878 hôpitaux). Cette étude a

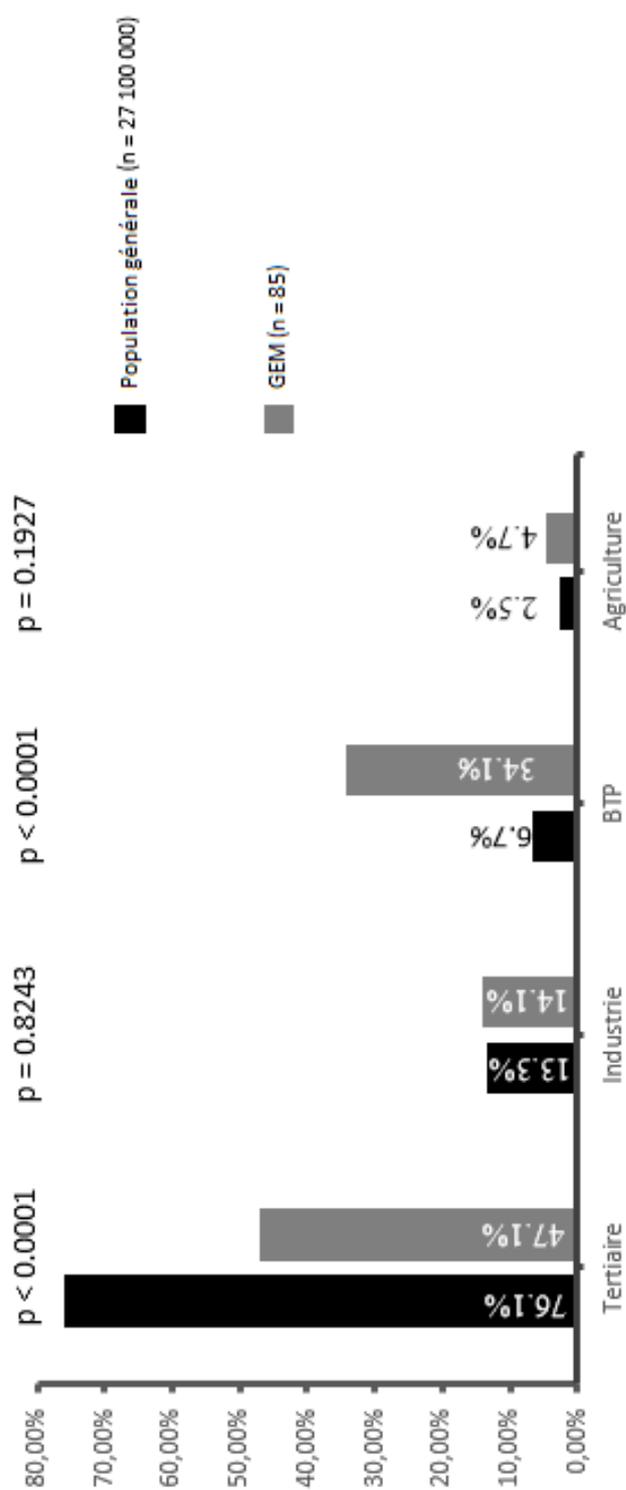
été conduite en réponse à l'importance des cas de GN primitives dans le pays et à l'inquiétante augmentation des cas de GEM idiopathiques en l'espace de six ans (4.5% en 2010, 8.8% en 2015). Cette recherche a permis de trouver une association significative entre ces GEM idiopathiques et l'exposition aux PM<sub>2.5</sub> (reflet de la pollution atmosphérique). Ainsi, les auteurs incitent leur gouvernement à considérer l'importance d'entreprendre rapidement des actions concrètes pour lutter contre la pollution environnementale.

Pour finir, afin de pouvoir établir un lien de causalité entre l'exposition aux toxiques professionnels incriminés et la GEM, des études in vitro (sur des cultures cellulaires de sujets sains) et in vivo (sur l'animal) seraient indispensables. C'est notamment l'un des objectifs de l'étude IHMN initiée qui devrait explorer in vitro la réponse immunitaire de différentes cellules d'intérêt après mise en contact avec les toxiques professionnels en question.

## ANNEXES

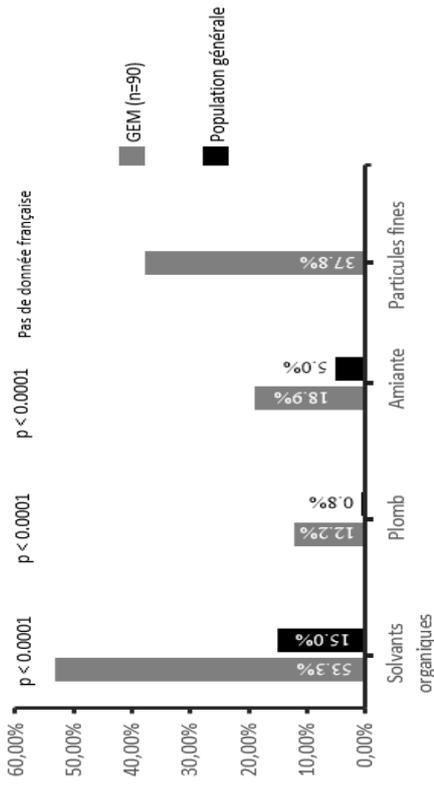
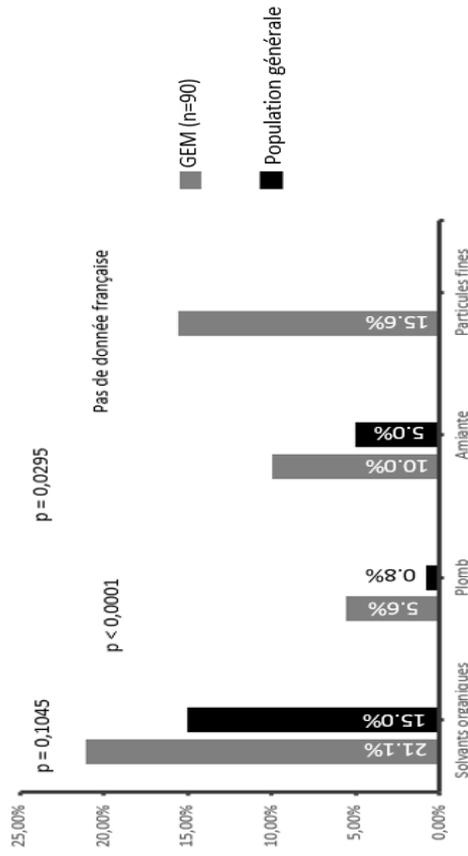
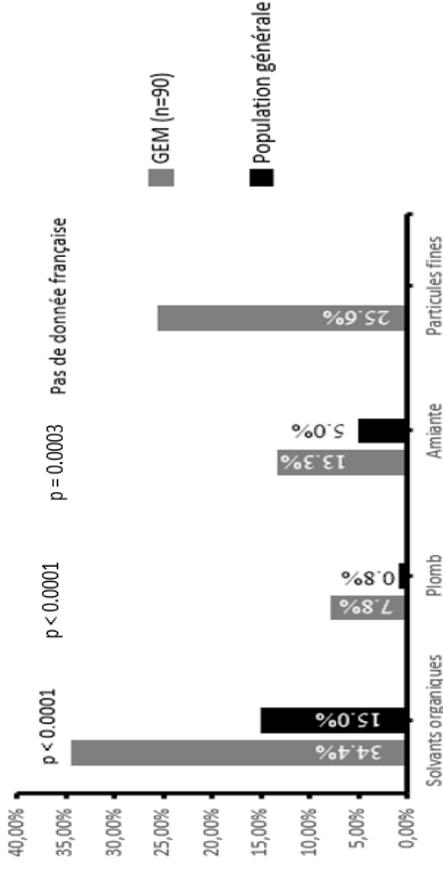
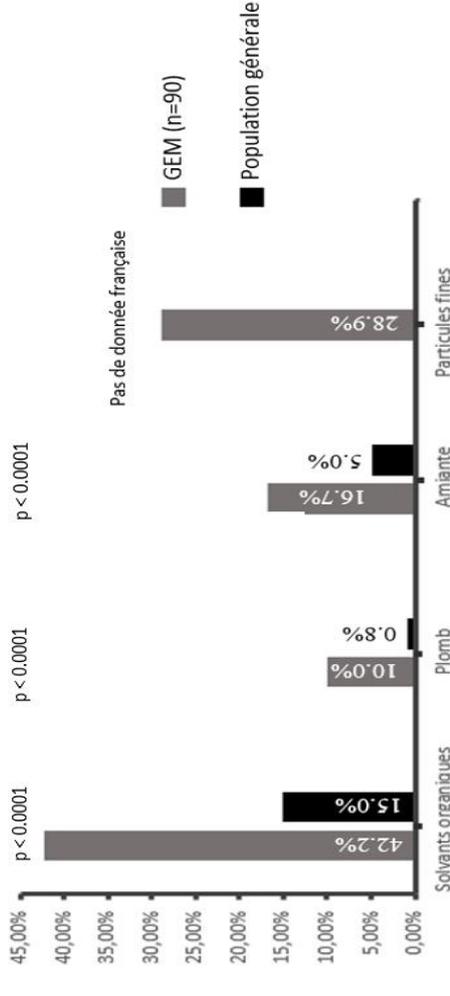
Tableaux et figures :**Tableau 1 | Caractéristiques de la population étudiée (n = 90)**

Caractéristiques	Valeurs
<b>Sexe</b>	
Homme	57 (63.3%)
Femme	33 (36.7%)
<b>Age moyen en années (min-max)</b>	
Au moment de l'étude	61 (28-86)
Au moment du diagnostic de GEM	51 (20-82)
<b>Tabagisme</b>	
Non-fumeurs	36 (40.0%)
Fumeurs (actifs ou sevrés)	54 (60.0%)
<b>Etiologie de la GEM</b>	
Primaire	79 (87.8%)
Auto-immune (lupique)	6 (6.7%)
Infectieuse	2 (2.2%)
Tumorale	1 (1.1%)
Bilan étiologique en cours	2 (2.2%)
<b>Anticorps</b>	
Anti-PLA2R1 positifs	61 (67.8%)
Anti-THSD7A positifs	2 (2.2%)
Profil double négatif	27 (30.0%)
<b>Spreading de PLA2R1 (n = 61)</b>	
Absence de spreading	30 (49.2%)
Présence d'un spreading	29 (47.5%)
Dosage manquant	2 (3.3%)
<b>Evolution de la maladie</b>	
Rémission spontanée	4 (6.6%)
Syndrome néphrotique persistant et/ou réalisation d'un traitement immunosupresseur	65 (72.2%)
Insuffisance rénale terminale	21 (23.3%)
<b>Traitements de suppléance réalisés</b>	
Hémodialyse	17 (18.9%)
Grefe rénale	13 (14.4%)



**FIGURE 1** | Répartition par secteurs d'activité professionnelle des patients de la cohorte étudiée (GEM), comparée à celle de la population de travailleurs français (selon les données INSEE 2018). Les patients de la cohorte de GEM travaillent significativement plus dans le secteur du BTP et moins dans le secteur tertiaire que les travailleurs de la population générale française.

Nota bene : ne sont pas représentés les patients de la cohorte n'ayant jamais eu d'emploi ( $n=5$ ). GEM, glomérulonéphrite extra-membraneuse; BTP, bâtiment et travaux publics.

**A****B****C****D**

**FIGURE 2** | Proportions de patients concernés par les principales expositions professionnelles rapportées, comparées à celles de la population générale de travailleurs français (selon les données SUMER 2017 - plomb, données INRS 2004 - solvants organiques, données OMS 2000 - amiante).

\_FIGURE 2A : expositions de la cohorte sur l'ensemble de la vie professionnelle du patient.

\_FIGURE 2B : expositions de la cohorte sur l'année 2021.

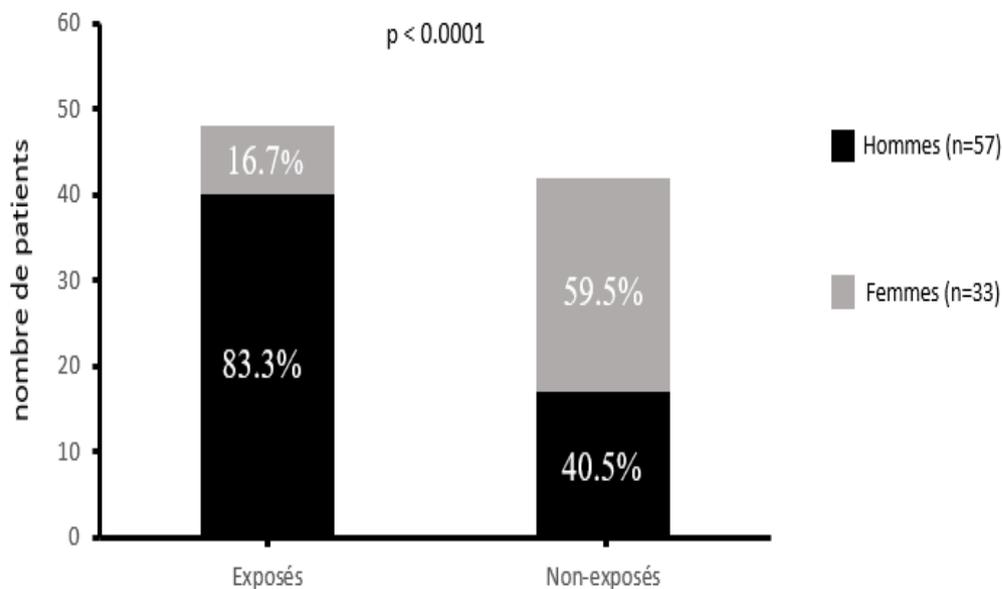
\_FIGURE 2C : expositions de la cohorte sur l'année 2017.

\_FIGURE 2D : expositions de la cohorte au moment du diagnostic de la maladie.

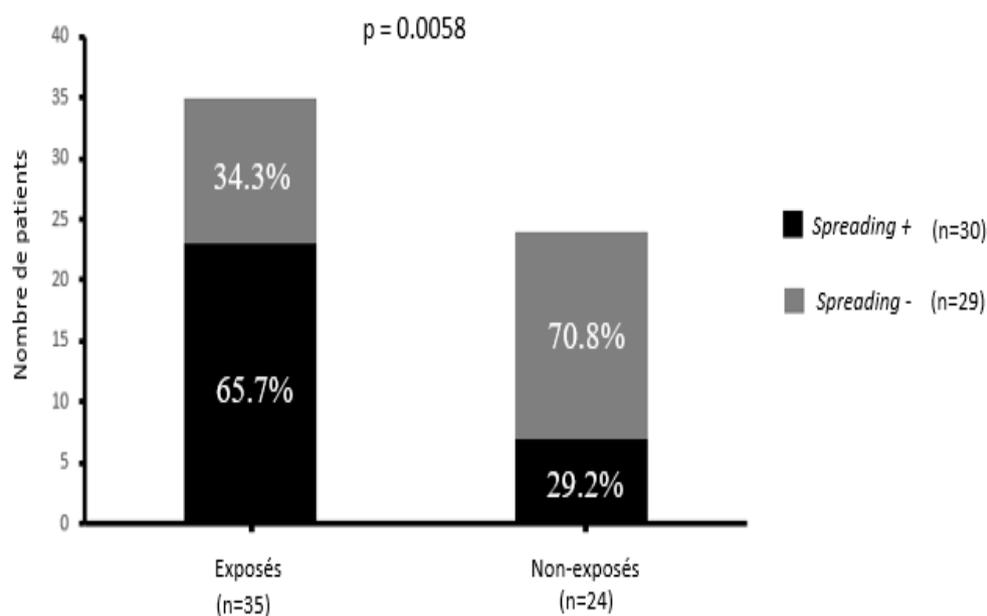
Les patients de la cohorte de GEM sont significativement plus exposés professionnellement aux solvants organiques, au plomb et à l'amiante (à l'exception, pour les solvants organiques de la comparaison sur l'année 2021 (crise sanitaire) GEM, glomérulonéphrite extra-membraneuse.

Tableau 2 | Comparaison des caractéristiques entre les patients exposés et non-exposés aux solvants organiques professionnels

	Exposés (n=48)	Non-exposés (n=42)	Valeur p (analyse univariée)
Sexe-ratio (H/F)	5.0 (40/8)	0.7 (17/25)	<0,0001
Age moyen au diagnostic (années)	49, 5 +/- 12,8	51,6 +/- 16,2	0,48
<b>Statut tabagique</b>			
Fumeur	70,8% (34/48)	47,6% (20/42)	0,03
Non-fumeur	29,2% (14/48)	52,4% (22/42)	
<b>Anticorps</b>			
PLA2R1 +	75,0% (36/48)	59,5% (25/42)	0,17
PLA2R1 -	25,0% (12/48)	40,5% (17/42)	
<b>Spreading (parmi les formes PLA2R1+)</b>			0,0058
Spreading +	65,7% (23/35)	29,2% (7/24)	
Spreading -	34,3% (12/35)	70,8% (17/24)	
Données manquantes	1	1	



**FIGURE 3** | Comparaison du sexe-ratio entre patients exposés et non-exposés aux solvants organiques professionnels au sein de la cohorte de GEM étudiée. Les patients exposés professionnellement aux solvants organiques sont significativement plus des hommes.

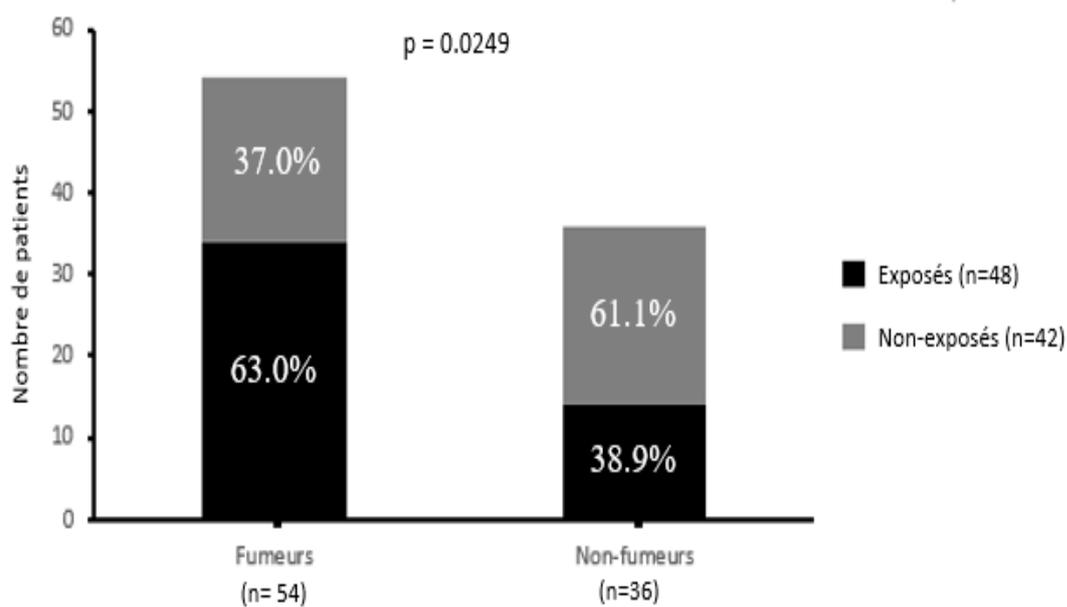


**FIGURE 4** | Proportion de patients atteints par une forme de GEM avec *spreading* parmi les exposés aux solvants organiques professionnels, comparée aux patients non-exposés.

Les patients exposés professionnellement aux solvants organiques sont significativement plus atteints de formes de GEM avec *spreading* (et donc de formes plus sévères) que les non-exposés.

Nota bene : ne sont représentés que les patients PLA2R1+.

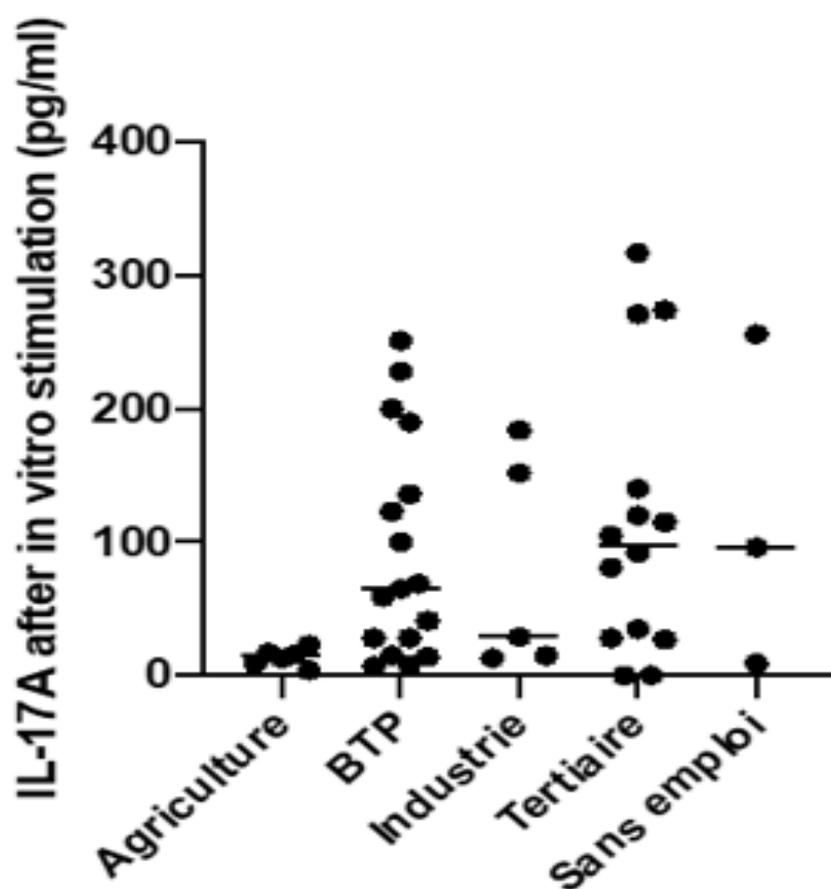
GEM, glomérulonéphrite extra-membraneuse ; *spreading*, phénomène d'étalement épitopique moléculaire.



**FIGURE 5** | Proportion de patients de la cohorte étudiée exposés professionnellement aux solvants organiques parmi les fumeurs, comparée à celle des non-fumeurs. Les patients fumeurs de la cohorte étudiée sont statistiquement plus exposés professionnellement aux solvants organiques.

TABLEAU 3 | Proportions de patients atteints d'une GEM avec spreading selon leur niveau d'exposition aux toxiques professionnels

<b>SOLVANTS</b>		<b>Nombre de patients</b>	<b>Spreading parmi les formes PLA2R1 +</b>	<b>P-value</b>
<u>Niveau d'exposition</u>	fort/moyen	43	63.3% (19/30)	Chi <sup>2</sup> 0,0267
	faible/aucun	47	34.5% (10/29)	
<b>PLOMB</b>		<b>Nombre de patients</b>	<b>Spreading parmi les formes PLA2R1 +</b>	<b>P-value</b>
<u>Niveau d'exposition</u>	fort/moyen	9	80,0% (4/5)	Fisher 0,1945
	faible/aucun	81	46.3% (25/54)	
<b>AMIANTE</b>		<b>Nombre de patients</b>	<b>Spreading parmi les formes PLA2R1 +</b>	<b>P-value</b>
<u>Niveau d'exposition</u>	fort/moyen	16	81.8% (9/11)	Chi <sup>2</sup> 0,0163
	faible/aucun	74	41,7% (20/48)	
<b>PARTICULES FINES</b>		<b>Nombre de patients</b>	<b>Spreading parmi les formes PLA2R1 +</b>	<b>P-value</b>
<u>Niveau d'exposition</u>	fort/moyen	32	63,2% (12/19)	Chi <sup>2</sup> 0,1381
	faible/aucun	58	42.5% (17/40)	



**FIGURE 6** | Dosages cytokiniques de l'interleukine 17A (IL-17A) sérique après stimulation *in vitro* de la réponse immunitaire innée, parmi les 44 patients de la cohorte pour lesquels ces données ont été recueillies.

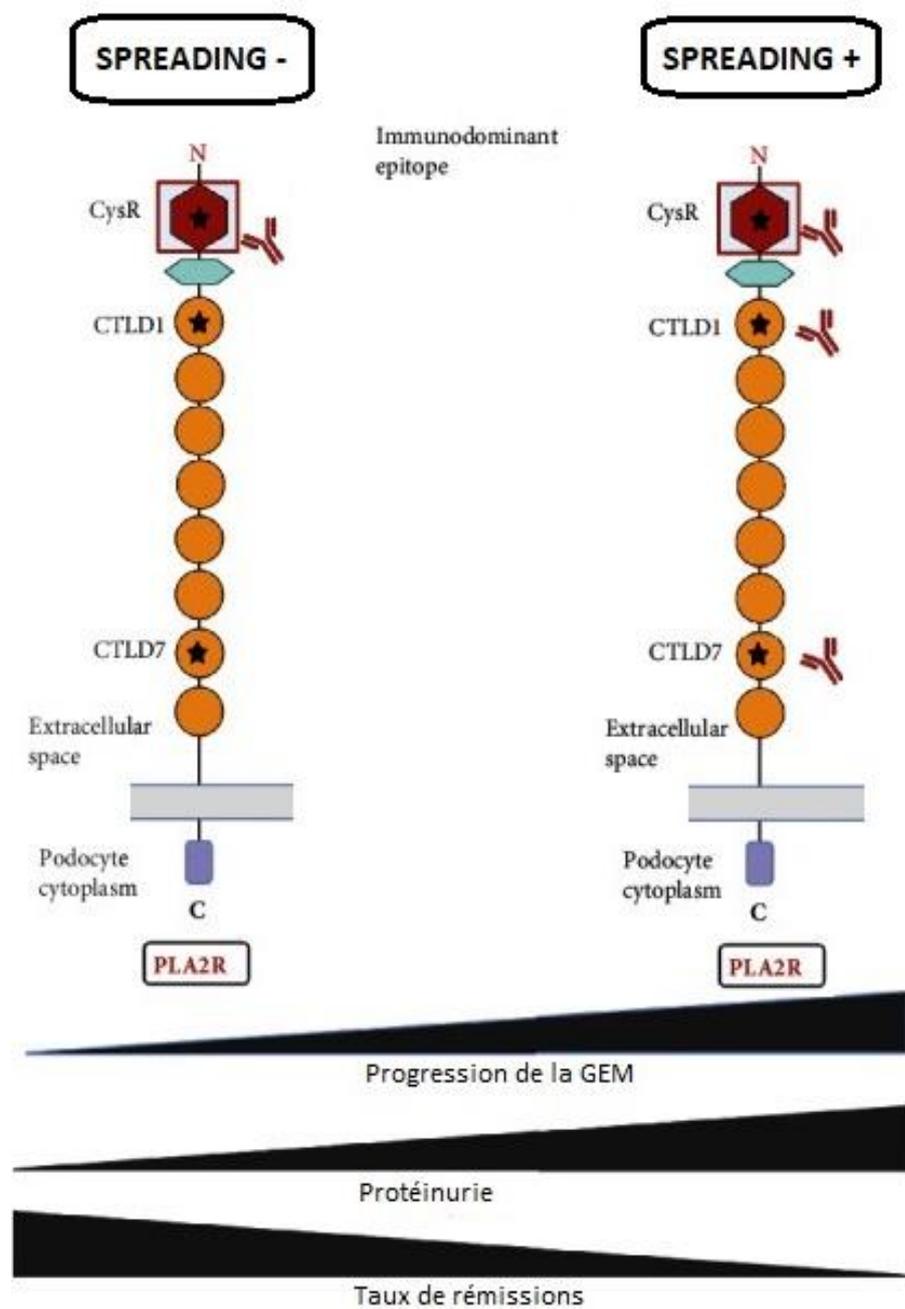
Comparaison par secteur d'activité professionnelle.

Le taux sérique d'IL-17A est significativement moins élevé chez les agriculteurs que chez les travailleurs du BTP ( $p = 0.01$ ) ou du secteur tertiaire ( $p = 0.01$ ).

GEM, glomérulonéphrite extra-membraneuse ;

BTP, bâtiment et travaux publics.

Illustration du phénomène de *spreading* épitopique :



(Copyright © 2021 Pingna Zhang et al)

## Régime général tableau 1

Affections dues au plomb et à ses composés

Tableaux équivalents : RA 18

Date de création : Loi du 25/10/1919 | Dernière mise à jour : Décret du 09/10/2008

DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
A. Anémie (hémoglobine sanguine inférieure à 13 g/100 ml chez l'homme et 12 g/100 ml chez la femme) avec une ferritinémie normale ou élevée et une plombémie supérieure ou égale à 800 µg/L, confirmée par une deuxième plombémie de même niveau ou par une concentration érythrocytaire de protoporphyrine zinc égale ou supérieure à 40 µg/g d'hémoglobine.	3 mois	Extraction, traitement, préparation, emploi, manipulation du plomb, de ses minerais, de ses alliages, de ses combinaisons et de tout produit en renfermant.
B. Syndrome douloureux abdominal apyrétique avec constipation, avec plombémie égale ou supérieure à 500 µg/L et confirmée par une deuxième plombémie de même niveau ou une concentration érythrocytaire de protoporphyrine zinc égale ou supérieure à 20 µg/g d'hémoglobine.	30 jours	Récupération du vieux plomb. Grattage, brûlage, découpage au chalumeau de matières recouvertes de peintures plombifères.
C. 1. Néphropathie tubulaire, caractérisée par au moins 2 marqueurs biologiques urinaires concordants témoignant d'une atteinte tubulaire proximale (protéinurie de faible poids moléculaire : <i>retinol binding protein</i> (RBP), alpha-1-micro-globulinurie, bêta-2-microglobulinurie...), et associée à une plombémie égale ou supérieure à 400 µg/L, confirmée par une deuxième plombémie de même niveau ou une concentration érythrocytaire de protoporphyrine zinc égale ou supérieure à 20 µg/g d'hémoglobine.	1 an	
C. 2. Néphropathie glomérulaire et tubulo-interstitielle confirmée par une albuminurie supérieure à 200 mg/l et associée à deux plombémies antérieures égales ou supérieures à 600 µg/l[*].	10 ans (sous réserve d'une durée minimale d'exposition de 10 ans)	



## Tableau n°2 du régime général

### Régime général tableau 2

#### Maladies professionnelles causées par le mercure et ses composés

Tableaux équivalents : RA 12

Date de création : Loi du 25/10/1919 | Dernière mise à jour : Décret du 11/02/2003

DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
Encéphalopathie aiguë.	10 jours	Extraction, traitement, préparation, emploi, manipulation du mercure, de ses amalgames, de ses combinaisons et de tout produit en renfermant, notamment : - Distillation du mercure et récupération du mercure par distillation de résidus industriels ; - Fabrication et réparation de thermomètres, baromètres, manomètres, pompes ou trompes à mercure.
Tremblement intentionnel.	1 an	
Ataxie cérébelleuse.	1 an	
Stomatite.	30 jours	
Coliques et diarrhées.	15 jours	Emploi du mercure ou de ses composés dans la construction électrique, notamment : - Emploi des pompes ou trompes à mercure dans la fabrication des lampes à incandescence, lampes radiophoniques, ampoules radiographiques ; - Fabrication et réparation de redresseurs de courant ou de lampes à vapeurs de mercure ;
Néphrite azotémique.	1 an	- Emploi du mercure comme conducteur dans l'appareillage électrique ; - Préparation du zinc amalgamé pour les piles électriques ; - Fabrication et réparation d'accumulateurs électriques au mercure.
Lésions eczématiformes récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmées par un test épicutané.	15 jours	Emploi du mercure et de ses composés dans l'industrie chimique, notamment : - Emploi du mercure ou de ses composés comme agents catalytiques ; - Électrolyse avec cathode de mercure au chlorure de sodium ou autres sels.
		Fabrication des composés du mercure.



## Tableau n°61 du régime général

### Régime général tableau 61

Maladies professionnelles provoquées par le cadmium et ses composés

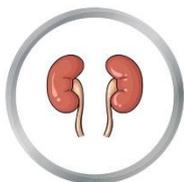
Tableaux équivalents : RA 42

Date de création : 2 mars 1973 (décret du 23/02/1973 | Dernière mise à jour :

DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
Broncho-pneumopathie aiguë.	5 jours	Extraction, préparation, emploi du cadmium, de ses alliages et de ses composés, notamment :
Troubles gastro-intestinaux aigus, avec nausées, vomissements ou diarrhées.	3 jours	Préparation du cadmium par "voie sèche" ou électrometallurgie du zinc ;
Néphropathie avec protéinurie.	2 ans	Découpage au chalumeau ou soudure de pièces cadmiées ;
Ostéomalacie avec ou sans fractures spontanées, accompagnée ou non de manifestations douloureuses, radiologiquement confirmée.	12 ans	Soudure avec alliage de cadmium ; Fabrication d'accumulateurs au nickel-cadmium ; Fabrication de pigments cadmifères, pour peintures, émaux, matières plastiques.

## Auto-questionnaires :

### Questionnaire n°1 :



### **Auto-questionnaire à proposer aux patients atteint de GEM**

(distribué chez le néphrologue ou le médecin traitant)



Cet auto-questionnaire vous est proposé afin de parler avec votre médecin de différents aspects de votre vie professionnelle qui pourraient potentiellement être en lien avec votre glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM). N'hésitez pas à le remplir puis à le confier à votre médecin lors de la consultation à venir.

#### **EXPOSITIONS TOXIQUES AU TRAVAIL**

**1) Avant la survenue de votre GEM, avez-vous été exposé à des produits toxiques au travail ?  OUI  NON**

**1.a) Si oui, lesquels?** .....

.....

.....

*Exemples : peinture, plomb, amiante, poussières, pesticides, carburants, colles chimiques, encres*

**1.b) Si oui, comment évaluez-vous votre niveau d'exposition ?  intense  modéré  faible**

**1.c) Si vous pensez avoir été exposé à des produits toxiques pour le rein avant le début de votre maladie : savez-vous ce qu'est une maladie professionnelle ?  OUI  NON**

*Il peut être intéressant d'en parler avec votre médecin du travail ou votre néphrologue afin que des recherches soit faites et que l'on puisse prévenir une potentielle aggravation de votre maladie en cas de poursuite de cette exposition à risque. Dans ce sens, cette reconnaissance pourrait vous aider à bénéficier d'une reconversion professionnelle ou une adaptation de votre*

poste actuel. Elle permettrait également une meilleure indemnisation au cours des éventuels arrêts maladie en lien avec votre GEM.

*Aussi, dans un but de santé publique, cette déclaration pourrait participer à l'amélioration de l'identification de ce risque, pour qu'il puisse être appréhendé au plus tôt à l'avenir.*

**1.d) Si vous êtes actuellement toujours exposé à ces toxiques, avez-vous informé votre médecin du travail de votre maladie ?**  OUI  NON

*Cette étape est essentielle. En effet, votre exposition professionnelle peut dans certain cas aggraver votre maladie. A l'inverse, l'éviction de cette exposition potentiellement toxique pour le rein peut avoir un effet bénéfique sur l'évolution de votre maladie. N'oubliez pas que votre médecin du travail est lui aussi soumis au secret médical et que le fait de l'informer de votre maladie ne vous expose en aucun cas à ce que votre employeur soit prévenu.*

*Le saviez-vous ? Il vous est possible de demander une consultation avec votre médecin de travail à tout moment, même pendant un arrêt maladie (c'est ce qu'on appelle une visite de pré-reprise). Cette initiative pourra vous permettre d'anticiper votre reprise afin qu'elle se fasse dans les meilleures conditions.*

### **DIFFICULTES AU TRAVAIL**

**2) Etes-vous en difficulté au travail à cause de votre maladie (que ce soit à cause de vos symptômes ou de vos traitements) ?**  OUI  NON

**2.a) Si oui, avez-vous parlé de ces difficultés à votre néphrologue ou à votre médecin du travail ?**  OUI  NON

*Des aménagements sont certainement possibles sur votre poste afin de trouver une solution à ces difficultés, et adapter votre travail à votre état de santé actuel. Si ce n'est pas le cas, il peut être important de pouvoir commencer à parler d'une reconversion professionnelle avec vos médecins. Il existe des aides qui peuvent vous aider, n'hésitez pas à en parler à votre médecin.*

**2.b) Si oui, savez-vous en quoi consistent les aides suivantes : TPT (temps partiel thérapeutique), RQTH (reconnaissance en qualité de travailleur handicapé), PCH (prestation de compensation du handicap), invalidité ?**

OUI  NON

*Des solutions existent et pourraient certainement convenir à votre situation. Il peut être bon d'en parler à votre médecin du travail ou à votre médecin traitant.*

Questionnaire n°2 :

**Auto-questionnaire à proposer aux travailleurs exposés à de potentiels néphrotoxiques  
(distribué à la médecine du travail)**



Cet auto-questionnaire vous est proposé afin de faire le point sur les mesures nécessaires à mettre en place vis-à-vis de vos expositions professionnelles, potentiellement toxiques pour le rein.

N'hésitez pas à le remplir puis à la confier à votre médecin lors de la consultation à venir.

**1) A votre connaissance, êtes-vous exposé à des toxiques au travail ?**  OUI  NON

**2) Si oui, lesquels?** .....

.....

*Exemples : peinture, plomb, amiante, poussières, pesticides, carburants, colles chimiques, encres*

*Il peut être intéressant de les lister afin de penser à en parler à votre médecin du travail au cours de la visite médicale. Avec son aide, renseignez-vous sur leur nature, leurs potentiels effets sur la santé et les règles à respecter en cas d'exposition.*

**3) Depuis quand n'avez-vous pas eu de bandelette urinaire (BU) ? .....**

**La dernière BU était-elle normale ?**  OUI  NON

**4) Depuis quand n'avez-vous pas fait mesurer votre tension artérielle ? .....**

**A combien était votre tension artérielle lors de cette dernière mesure ? .....**

**5) Avez-vous eu dernièrement un bilan sanguin comprenant une mesure de la fonction rénale (créatinine, clairance de la créatinine, urée) ?**  OUI  NON

**Si oui, quand ? .....**

**La mesure était-elle normale ?**  OUI  NON

**6) Présentez-vous les symptômes suivants ?**

- œdèmes
- fatigue inexplicable
- crampes
- hypertension artérielle
- hématurie (présence de sang dans les urines)
- crises de goutte
- infections répétées
- évènement thrombotique inexplicable (caillots dans le sang, phlébites, thromboses, embolie pulmonaire) ?

**6) Décrivez les équipements de protection que vous portez quand vous êtes au travail**

(exemple : masque, gants, lunettes...) : .....

## REFERENCES:

1. L.-H. Noël. Atlas de pathologie rénale. (Médecine Sciences Publications, 2008).
2. Beck LH, Salant DJ. Membranous nephropathy: from models to man. *J Clin Invest.* 2014;124(6):2307–2314.
3. Swaminathan S, Leung N, Lager DJ, et al. Changing incidence of glomerular disease in Olmsted County, Minnesota: a 30-year renal biopsy study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(3):483–487.
4. McGrogan A, Franssen CFM, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* févr 2011;26(2):414-30.
5. Polanco, N. et al. Spontaneous Remission of Nephrotic Syndrome in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* 21, 697–704 (2010).
6. Schieppati, A. et al. Prognosis of Untreated Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. *New England Journal of Medicine* 329, 85–89 (1993).
7. Glasscock, R. Diagnosis and natural course of membranous nephropathy. *Seminars in Nephrology* 23, 324–332 (2003).
8. Beck, L. H. et al. M-Type Phospholipase A 2 Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy. *New England Journal of Medicine* 361, 11–21 (2009).
9. Hofstra, J. M. et al. Antiphospholipase A2 Receptor Antibody Titer and Subclass in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* 23, 1735–1743 (2012).
10. Kanigicherla, D. et al. Anti-PLA2R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney International* 83, 940–948 (2013).
11. Hoxha, E. et al. An Indirect Immunofluorescence Method Facilitates Detection of Thrombospondin Type 1 Domain–Containing 7A–Specific Antibodies in Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* 28, 520–531 (2017).

12. Tomas, N. M. et al. Thrombospondin Type-1 Domain-Containing 7A in Idiopathic Membranous Nephropathy. *New England Journal of Medicine* 371, 2277–2287 (2014).
13. Tomas, N. M. et al. Autoantibodies against thrombospondin type 1 domain-containing 7A induce membranous nephropathy. *Journal of Clinical Investigation* 126, 2519–2532 (2016).
14. Seitz-Polski, B. et al. Epitope Spreading of Autoantibody Response to PLA2R Associates with Poor Prognosis in Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* 27, 1517–1533 (2016).
15. Debiec, H. & Ronco, P. Immune Response against Autoantigen PLA2R Is not Gambling: Implications for Pathophysiology, Prognosis, and Therapy. *Journal of the American Society of Nephrology* 27, 1275–1277 (2016).
16. Gruget G. Etude retrospective de la cohorte niçoise de glomerulonephrite extra-membraneuse: population, traitements, facteurs pronostiques et evolution (2018).
17. Jacob S, Héry M, Protois J-C, Rossert J, Stengel B. Effect of organic solvent exposure on chronic kidney disease progression: the GN-PROGRESS cohort study. *J Am Soc Nephrol JASN*. janv 2007;18(1):274-81.
18. Yaqoob M, King A, McClelland P, McDicken I, Bell GM. Relationship between hydrocarbon exposure and nephropathology in primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. (1994);9(11):1575-9.
19. Harrison DJ, Thomson D, MacDonald MK. Membranous glomerulonephritis. *J Clin Pathol*. (1986);39(2):167-71.
20. Briançon, Étude Quavi-REIN Dialyse & Greffe, Qualité de vie des patients insuffisants rénaux chroniques terminaux, Agence de la biomédecine (2011).
21. Cremoni M, Brglez V, Perez S, Decoupigny F, Zorzi K, Andreani M, et al. Th17-Immune Response in Patients With Membranous Nephropathy Is Associated With Thrombosis and Relapses. *Front Immunol*(2021). Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03031109>
22. Pollard KM. Gender differences in autoimmunity associated with exposure to environmental factors. *J Autoimmun*. (2012);38(2-3):J177-186.

23. Gradden CW, Pai P, Hindell P, O'Donoghue DJ, Mason H, Bell GM. Membranous nephropathy, hydrocarbon exposure and genetic variants of hydrocarbon detoxification. *QJM Mon J Assoc Physicians*. (2001);94(2):79-87.
24. Stengel B, Cénée S, Limasset JC, Protois JC, Marcelli A, Hémon D. [Glomerular nephropathies and exposure to organic solvents--a case-control study]. *Bull Acad Natl Med. avr* (1996);180(4):871-9; discussion 879-883.
25. Garnier, R. Exposition professionnelle aux solvants organiques : quelles preuves d'un effet rénal ? *Le Concours Médical*, n°5, pp.394-395 (2011).
26. Ravnskov U. Hydrocarbon exposure may cause glomerulonephritis and worsen renal function: evidence based on Hill's criteria for causality. *QJM Mon J Assoc Physicians*. (2000);93(8):551-6.
27. Cooper, Glinda S, Evidence of autoimmune-related effects of trichloroethylene exposure from studies in mice and humans. *Environmental Health Perspectives*. (2009)
28. Wang F, Huang L-P, Yang P, Ye L-P, Wu C, Zhu Q-X. Inflammatory kidney injury in trichloroethylene hypersensitivity syndrome mice: Possible role of C3a receptor in the accumulation of Th17 phenotype. *Ecotoxicol Environ Saf*. (2019);186:109772.
29. Zimmerman SW, Groehler K, Bierne GJ. Hydrocarbon exposure and chronic glomerulonephritis. *Lancet* (1975);ii: 199.
30. Von Scheele C, Althoff P, Kempf V, Schelin U. Nephrotic syndrome due to subacute glomerulonephritis-association with hydrocarbon exposure. *Acta Med Scand* (1976);200:427-9.
31. Ravnskov U, Forsberg B. Improvement of glomerulonephritis after discontinuation of solvent exposure. *Lancet* (1979);i:1 194.
32. Bell GM, Gordon ACH, Lee P, Doig A, MacDonald MK, Thomson D, et al. Proliferative Glomerulonephritis and Exposure to Organic Solvents. *Nephron*. (1985);40(2):161-5.
33. Churchill DN, Fine A, Gault MH. Association between hydro carbon exposure and glomerulonephritis. An appraisal of the evidence. *Nephron* (1983);33:169-72.

34. Li, Jiannan. Primary glomerular nephropathy among hospitalized patients in a national database in China. *Nephrol Dial Transplant* (2018); 33(12):2173-2181.
  
35. Zufferey DP. Nouveaux traitements biologiques et synthétiques de fond pour les spondylarthropathies. *Rev MÉDICALE SUISSE*. (2016);4.
  
36. Aguilar-Flores C, Association of Pathogenic Th17 Cells with the Disease Severity and Its Potential Implication for Biological Treatment Selection in Psoriasis Patients. *Mediators Inflamm*. (2020):8065147.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis 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 le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu 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 et méprisé si j'y manque. »