

8

Néphrotoxicité d'origine iatrogène, professionnelle ou environnementale

BÉNÉDICTE STENGEL, PIERRE SIMON

Dans la perspective d'une diminution de l'incidence de l'insuffisance rénale terminale, la prévention des effets néphrotoxiques d'origine iatrogène, professionnelle ou environnementale devrait être au premier plan, car pouvant faire l'objet d'une véritable prévention primaire. Cependant en dépit de l'existence d'un nombre considérable de substances chimiques dont la néphrotoxicité a été formellement établie sur des bases expérimentales ou cliniques, il est très difficile d'apprécier l'importance de leur contribution à l'incidence globale de l'insuffisance rénale chronique chez l'homme (WHO 1991a). Moins de 2 % des cas d'insuffisance rénale terminale traitée sont actuellement attribués, en France, à une cause toxique (Wing 1989). Ce chiffre reflète la fréquence des insuffisances rénales associées à un facteur toxique dûment identifié. Cependant la responsabilité d'un ou de plusieurs toxiques dans la progression vers l'insuffisance rénale terminale d'une néphropathie chronique (de type glomérulaire, tubulo-interstitielle ou vasculaire) reste mal connue et d'évaluation récente (Nuyts 1995; Stengel 1995a).

La néphrotoxicité peut être définie de façon très large comme l'ensemble des altérations fonctionnelles ou structurelles rénales, induites directement ou indirectement par des agents chimiques (ou leurs métabolites), qui sont absorbés dans l'organisme quelle qu'en soit la voie de pénétration (anonymus, 1989). Les lésions rénales induites peuvent être réversibles ou définitives et intéresser le glomérule, le tubule et l'interstitium, ces deux dernières structures étant les plus fréquemment impliquées. Une atteinte vasculaire directe peut être parfois en cause et l'ischémie rénale qui en résulte génère des lésions tubulo-interstitielles secondaires. Il est classique de distinguer les mécanismes de toxicité directe dose-dépendants des mécanismes indirects de type immunologique le plus souvent non dose-dépendants. Cette

classification a toutefois l'inconvénient de privilégier un concept monofactoriel de l'atteinte rénale d'origine toxique aux dépens d'un concept plurifactoriel prenant en compte la possible synergie de plusieurs substances néphrotoxiques ou de facteurs de susceptibilité individuelle.

Dans le premier cas (concept monofactoriel) une substance néphrotoxique est clairement identifiée comme l'agent causal d'une atteinte rénale spécifique, comme dans les insuffisances rénales aiguës d'origine médicamenteuse ou dans les néphrites interstitielles chroniques liées à l'exposition massive et prolongée au plomb. Dans le second (concept plurifactoriel), l'exposition à de faibles doses d'une substance néphrotoxique ne provoque pas à elle seule des lésions rénales, mais la coexistence chez un même sujet de plusieurs facteurs de risque, d'origine exogène ou constitutionnelle, peut conduire à une insuffisance rénale. Cela se traduit par le fait que dans une population exposée, par exemple au plomb en milieu professionnel, seule une fraction des sujets présente une atteinte rénale, fraction qui augmente avec le niveau d'exposition. On substitue à la notion d'agent toxique celle de facteur de risque, le plomb à faible dose contribuant à l'accroissement du risque d'insuffisance rénale chronique dans la population (Kim 1996). Un autre exemple en faveur du concept plurifactoriel est illustré par la toxicité rénale des sels d'or dans laquelle deux facteurs, l'un immunogénétique et constitutionnel (le phénotype HLA DR3), l'autre exogène (les sels d'or), contribuent à la survenue d'une glomérulopathie médicamenteuse (Wooley 1980). Jusqu'ici l'approche monofactorielle a largement prédominé dans l'étude du risque néphrotoxique, mais un certain nombre de travaux épidémiologiques récents semblent indiquer que l'exposition à plusieurs toxiques pourrait jouer un rôle dans l'induction ou l'aggravation de divers types de néphropathies.

Ce chapitre n'a pas pour objectif d'établir la liste de l'ensemble des substances néphrotoxiques ni l'ambition de faire le point sur leurs mécanismes d'action, travail qui déborde largement le cadre de cette expertise. Plusieurs revues récentes peuvent être consultées (WHO 1991a; Fillastre 1992; Kleinknecht 1992; Hook 1993; Stewart 1993; Cronin 1996; Stengel 1996). Il a pour objectif de faire le point, pour le risque iatrogène et celui lié à l'environnement professionnel ou général, sur les trois aspects suivants : épidémiologie, marqueurs précoces et prévention.

Néphrotoxicité d'origine iatrogène

Épidémiologie

Comme on l'a vu dans le chapitre 1 consacré aux aspects épidémiologiques, il est très difficile d'évaluer la fraction de risque attribuable aux médicaments et aux toxiques dans l'insuffisance rénale chronique.

En effet, dans le domaine du risque iatrogène, s'il est possible d'évaluer la fréquence des effets rénaux aigus indésirables pour un grand nombre de médicaments néphrotoxiques, par l'analyse des données de la littérature ou par celle des notifications spontanées enregistrées par le système de pharmacovigilance, il est impossible d'estimer leur rôle dans l'accroissement du risque d'insuffisance rénale chronique terminale. Le registre de l'EDTA comptabilise les cas reconnus d'insuffisance rénale terminale liée à un médicament spécifique, mais ces données ne rendent pas compte des situations dans lesquelles le médicament est un facteur de risque parmi d'autres conduisant à une détérioration de la fonction rénale. L'évaluation de ce risque repose sur la mise en œuvre d'études épidémiologiques de type cohorte ou cas-témoins, grâce auxquelles on peut estimer les risques relatifs associés à chaque médicament en tenant compte des autres facteurs de risque. Peu nombreuses, ces études ont principalement concerné le risque d'insuffisance rénale terminale associée à la consommation d'antalgiques ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

SOURCES DE DONNÉES SUR LA FRÉQUENCE DES EFFETS RÉNAUX IATROGÈNES

Les effets rénaux indésirables d'origine iatrogène sont sous-évalués pour au moins deux raisons. La première est la méconnaissance par un grand nombre de médecins de la législation qui rend obligatoire la déclaration à un centre de pharmacovigilance de toute insuffisance rénale supposée être d'origine médicamenteuse, qu'elle soit aiguë ou surajoutée à une néphropathie chronique. La seconde est la politique de biopsie rénale suivie devant une insuffisance rénale aiguë : variable d'une équipe à une autre, elle rend discutable le diagnostic de néphrotoxicité médicamenteuse en l'absence de données histologiques dans les situations multifactorielles où le médecin a tendance à minorer la responsabilité d'un médicament dans la survenue ou l'aggravation d'une insuffisance rénale.

Pharmacovigilance en France

Le système national de pharmacovigilance est constitué de 31 centres régionaux chargés de recueillir de façon systématique les informations sur les effets inattendus ou toxiques des médicaments, qui leur sont transmises par les médecins, les chirurgiens-dentistes, les sages-femmes et les pharmaciens du secteur public ou privé ainsi que d'une commission nationale chargée d'évaluer ces informations et celles qui lui sont transmises par l'industrie pharmaceutique afin de donner un avis sur les mesures à prendre. Ces effets indésirables sont des événements de santé à déclaration obligatoire depuis le décret du 24 mai 1984 (article R-5144-8, Code de la santé publique).

Depuis 1985, la base de données informatique du système de pharmacovigilance a enregistré plus de 100 000 cas dont 6 400 d'effets rénaux, soit 600 cas par an environ. Ce chiffre est certainement sous-estimé, le système de recueil reposant sur la notification spontanée des praticiens et non sur

une recherche active des cas, à l'exception du secteur hospitalier public. L'expérience des centres de pharmacovigilance a montré qu'il existait une relation entre la gravité et la connaissance du risque, d'une part, et la déclaration, d'autre part, les événements les plus graves et les plus rares étant plus souvent déclarés que les plus bénins ou les mieux connus.

L'analyse des données brutes de cette base montre que les effets rénaux notifiés concernent autant d'hommes que de femmes et surviennent dans plus d'un tiers des cas chez des sujets âgés de plus de 65 ans (Tableau 8-1). La nature de l'atteinte rénale déclarée, codée selon le thésaurus de l'Organisation mondiale de la santé qui comprend 262 items différents pour les maladies rénales, est une insuffisance rénale aiguë dans 37 % des cas. L'analyse détaillée de la fréquence des autres effets indésirables nécessiterait de regrouper plusieurs des items du thésaurus, ce qui ne peut être effectué qu'après une étude approfondie des dossiers.

Tableau 8-1 Effets rénaux indésirables déclarés aux centres de pharmacovigilance de 1985 à 1995. Caractéristiques des patients, médicaments suspects et évolution

	N	%
Sexe		
Hommes	2 976	50
Femmes	3 009	50
Âge		
< 15 ans	352	5
15-65 ans	3 701	58
> 65 ans	2 339	37
Médicaments suspects*		
Lithium	87	1
Gentamicine	101	2
Amphotéricine B	71	1
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	585	9
Cisplatine	101	2
Pénicillamine	42	1
Sels d'or	21	0,3
Évolution de l'atteinte rénale (connue pour les cas notifiés après juin 1994)		
Inconnue	30	3
Non grave	428	37
Grave	682	60

Source de données : base de données informatique du système de pharmacovigilance (Dr Biour, communication personnelle avec autorisation de l'unité de pharmacovigilance de l'Agence du médicament). Le nombre de médicaments est indiqué pour ceux qui sont enregistrés dans la base associés à une atteinte rénale et qui sont par ailleurs les plus fréquemment rapportés dans la littérature pour leur effet néphrotoxique. Les pourcentages sont calculés en rapportant les effectifs indiqués aux 6 400 dossiers notifiés.

étant inclus dans la base. A chaque médicament est associé un score en 3 classes : interaction médicamenteuse, médicament suspect ou autre. Dans le tableau 8-1, seuls sont indiqués les médicaments suspects d'une responsabilité dans l'atteinte rénale déclarée. Comme l'on pouvait s'y attendre, les médicaments les mieux connus pour leur néphrotoxicité tels que la gentamicine ou le cisplatine sont relativement peu déclarés contrairement aux accidents associés aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion. L'évolution de l'atteinte rénale est codifiée depuis juin 1994 et on observe une fréquence élevée d'accidents graves, la gravité étant caractérisée par une hospitalisation, la prolongation d'une hospitalisation, la mise en jeu du pronostic vital, la survenue de séquelles rénales ou du décès.

Ces données brutes mériteraient d'être analysées de façon détaillée afin de préciser les relations entre l'âge, le sexe, les principales classes de médicaments et la survenue d'accidents rénaux graves. Toutefois, le système de pharmacovigilance n'a pas la vocation d'un registre au sens épidémiologique du terme mais celui d'un système d'alerte, l'important étant la mise en évidence rapide d'événements nouveaux. L'analyse des données et l'interprétation qui peut en être faite doivent tenir compte de ces objectifs et des modalités de recueil de l'information qui en sont la conséquence.

Registre de l'European Dialysis and Transplant Association (EDTA)

Le registre de l'EDTA ne comptabilise que les cas d'insuffisance rénale terminale d'origine toxique dans lesquels un seul facteur est dûment authentifié. Pour l'Europe dans son ensemble, 2,4 % des cas d'insuffisance rénale traitée étaient attribués en 1986 à une néphropathie aux analgésiques, celle-ci représentant plus de 90 % des causes toxiques enregistrées (Wing 1989). Les autres médicaments associés à une insuffisance rénale terminale étaient le cisplatine, la ciclosporine, les aminoglycosides, des chimiothérapies anticancéreuses, le lithium, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les produits de contraste iodés, des laxatifs, des diurétiques qui représentaient à peine 0,2 % de ces cas.

Entre 1981 et 1990, le pourcentage de néphropathie attribué aux analgésiques parmi les nouveaux cas d'insuffisance rénale terminale a diminué de 3 % à 2 % pour l'ensemble des pays participant au registre (Brunner 1994). Il existe toutefois des différences importantes entre pays : la Suisse et la Belgique, avec des pourcentages respectifs de 28 % et 16 % en 1981 et de 12 % et 11 % en 1990, ont actuellement les taux les plus élevés d'Europe. En France, la néphropathie aux analgésiques représente moins de 1 % des causes d'insuffisance rénale terminale traitée. Si le retrait de la phénacétine du marché a contribué pour une large part à la diminution de cette cause d'insuffisance rénale en Europe, les contrastes persistants entre pays s'expliqueraient par des différences dans la nature des analgésiques commercialisés (monocomposés ou associations, ces dernières étant plus néphrotoxiques) et les mesures législatives plus ou moins

restrictives en matière de vente avec ou sans ordonnance de ces médicaments (Noëls 1995).

Enquêtes ad hoc

Dans une étude multicentrique portant sur une centaine de centres de néphrologie français, Kleinknecht (1986) a recueilli 398 cas d'insuffisance rénale aiguë d'origine médicamenteuse qui représentaient 18,3 % de l'ensemble des patients hospitalisés pour insuffisance rénale aiguë dans ces services pendant un an. Les produits les plus souvent en cause étaient les aminosides, la glafénine, qui a été retirée du marché en 1992, les AINS, et les produits de contraste iodés. Seuls 20 % des patients ont eu une biopsie rénale, et les manifestations rénales ont été classées sur la base de critères cliniques, biologiques et /ou histologiques : nécrose tubulaire aiguë (56 % des cas), insuffisance rénale fonctionnelle (15 %), néphrite interstitielle aiguë (5 %), autre (3 %), inconnue (22 %).

Parmi ces cas, 190 ont guéri sans séquelles rénales (48 %), 61 atteints d'insuffisance rénale initiale ont retrouvé leur fonction rénale antérieure (15 %), mais 50 sont décédés (12,7 %) et 93 ont conservé des séquelles rénales (23 %), montrant la sévérité de ces effets iatrogènes.

PRINCIPALES CLASSES DE MÉDICAMENTS NÉPHROTOXIQUES

Seuls les principaux médicaments ayant une néphrotoxicité directe seront étudiés. On rappelle dans le tableau 8-2 ceux qui sont responsables d'une néphropathie glomérulaire et /ou interstitielle à médiation immunologique (Fillastre 1992; Kleinknecht 1992).

Tableau 8-2 Principaux médicaments associés à des néphropathies à médiation immunologique

Néphropathies glomérulaires	Néphropathies interstitielles
Sels d'or, sels de mercure	Ampicilline
D-pénicillamine	Méthicilline
Captopril	Pénicilline
Triméthadione	Céphalothine
Sulfonamides	Phénindione
AINS	Thiazidique
Hydralazine	Furosémide
Rifampicine	AINS
	Allopurinol
	Cimétidine
	Captopril
	Rifampicine

Antibiotiques

Les effets néphrotoxiques des pénicillines et des céphalosporines par mécanisme direct sont rares. Le seul agent de cette classe dont la néphrotoxicité est reconnue (céphaloridine) n'est plus utilisé depuis 10 ans.

La néphrotoxicité des aminoglycosides est en progression depuis vingt ans touchant environ 20 % des malades traités par cette classe d'antibiotiques (Leehey 1993). Le pourcentage de patients qui développent une insuffisance rénale augmente avec la durée d'exposition, atteignant 50 % après 14 jours de traitement. Dans cette étude rassemblant 243 patients, 2,5 % requéraient un traitement par dialyse. Souvent l'insuffisance rénale apparaît après l'arrêt du traitement, pouvant faire ignorer la responsabilité de l'antibiotique. La guérison ou le retour à l'état antérieur de la fonction rénale n'est pas toujours obtenu, des lésions de fibrose interstitielle étant fréquemment observées à l'examen histologique rénal. L'utilisation simultanée d'un aminoglycoside avec un autre traitement néphrotoxique (produits de contraste iodés, cisplatine, etc.) potentialise la néphrotoxicité de l'aminoglycoside. Enfin, des facteurs constitutionnels et de co-morbidité qui favorisent l'apparition d'une néphrotoxicité aux aminoglycosides sont le sexe masculin, la déshydratation, l'hypokaliémie, l'obésité, l'ischémie rénale, l'âge avancé, l'utilisation de diurétiques, une insuffisance rénale chronique (Moore 1984).

Produits de contraste iodés

Le risque d'insuffisance rénale aiguë après utilisation des produits de contraste iodés est élevé chez le sujet âgé, en présence d'une insuffisance rénale chronique, d'un diabète, d'une insuffisance cardiaque, d'une hypovolémie et lorsque la quantité de produit administré dépasse 125 ml (Rich 1990). Chez le diabétique, la fréquence des effets néphrotoxiques est de 16 % en l'absence d'insuffisance rénale et de 38 % lorsqu'il existe une insuffisance rénale chronique (Lautin 1991). Dans une étude réalisée chez 59 diabétiques avec insuffisance rénale chronique qui avaient subi une angiographie coronarienne, 15 % nécessitaient après l'examen un traitement par dialyse. Cette complication grave ne survenait que lorsque le taux plasmatique de créatinine était supérieur à 30 mg/l au moment de l'examen radiologique (Manske 1990). Le même risque a été décrit chez les patients atteints d'un myélome.

Deray et coll. (1991) ont comparé les effets sur la fonction rénale du ioxitalamate, ioxaglate et iopamidol chez des patients en insuffisance rénale chronique (clairance créatinine < 60 ml/min). Soixante patients étaient tirés au sort pour recevoir soit l'ioxitalamate, l'iopamidol ou l'ioxaglate. Tous recevaient avant l'examen radiologique une perfusion de 500 ml de sérum salé. Aucun patient ne développait d'insuffisance rénale aiguë et les valeurs de créatinine plasmatique restaient inchangées après l'examen. Entre les trois groupes de traitement, aucune différence de fréquence d'élévation de la créatinine plasmatique n'était observée chez les patients à haut risque (diabétiques, insuffisants cardiaques).

Dans une étude randomisée, en double aveugle, Moore et coll. (1992) ont comparé la néphrotoxicité des produits de contraste iodés de bas poids

moléculaire à ceux de haut poids moléculaire. L'étude rassemblait 430 et 499 patients qui subissaient, respectivement, une coronarographie et un scanner abdominal. La toxicité était définie par une augmentation de 33 % au moins de la valeur de créatininémie dans les 48 heures qui suivaient l'examen. La fréquence de l'insuffisance rénale n'était pas significativement différente entre les deux groupes et était inférieure à 3 %. Les facteurs de risque étaient un diabète insulino-dépendant, une créatinine plasmatique (au moment de l'examen) supérieure à 15 mg/l, un traitement par le furosémide et la coronarographie. Bien que les études n'apportent pas la preuve d'un effet direct, des précautions doivent être prises.

Chimiothérapies anticancéreuses

Seuls les médicaments qui peuvent créer une insuffisance rénale irréversible sont étudiés.

Le cisplatine utilisé dans les tumeurs pulmonaire à petites cellules, testiculaire, ovarienne, vésicale, de la face et du cou, est très néphrotoxique et les lésions rénales sont irréversibles. La toxicité est dose-dépendante et il est recommandé de ne pas dépasser 25 à 33 mg/semaine ou 100 à 150 mg/m² (Kim 1993). Le carboplatine, disponible depuis 1989, est moins toxique pour une efficacité anti-tumorale comparable.

Utilisée dans le traitement des patients atteints d'un cancer du pancréas métastasé ou d'une tumeur carcinoïde, la streptozocine crée une insuffisance rénale chez 65 % des patients traités (Hricik 1988). La néphrotoxicité apparaît pour une dose cumulative supérieure à 4 g/m².

La semustine utilisée dans le traitement des lymphomes et mélanomes a une néphrotoxicité retardée, l'insuffisance rénale apparaissant de 3 à 5 ans après le début du traitement (Schact 1981).

L'ifosfamide est un agent alkylant qui a des effets néphrotoxiques chez environ 10 % des patients traités, quelques cas d'insuffisance rénale irréversible ayant été rapportés (Zalupski 1988). Une néphropathie chronique préexistante rend le patient plus vulnérable à la néphrotoxicité de l'ifosfamide (Goren 1987). A de fortes doses (8 à 18 g/m²), 72 % des patients (Elias 1990) développent une acidose tubulaire rénale et 24 % une insuffisance rénale significative (taux plasmatique de créatinine > 20 mg/l).

La mitomycine C est à l'origine de syndrome hémolytique et urémique lorsque la dose cumulative dépasse 60 ml/m². L'insuffisance rénale est irréversible et plusieurs cas d'insuffisance rénale terminale ont été rapportés (Lesesne 1989). L'utilisation conjointe de 5-fluorouracil potentialise la néphrotoxicité des deux médicaments. La mithramycine utilisée dans les cancers testiculaires et les glioblastomes a des effets néphrotoxiques chez 40 % des patients lorsque le médicament est administré quotidiennement (Kennedy 1970). L'atteinte du tube contourné proximal est prédominante et l'effet toxique du médicament est majoré lorsqu'il est associé au cisplatine.

Le méthotrexate, classiquement indiqué dans le traitement des hémopathies, est de plus en plus souvent utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde. La néphrotoxicité tubulaire est majorée par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (Thyss 1986).

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Ils sont responsables d'insuffisance rénale aiguë chez les patients qui ont une néphropathie ischémique par sténose bilatérale des artères rénales ou par néphropathie vasculaire avec lésions distales et diffuses d'artériosclérose oblitérante (Henrich 1992), ainsi que chez les patients qui sont en insuffisance cardiaque sévère. La récupération de la fonction rénale n'est pas constante. Dans une récente étude portant sur 15 patients âgés qui avaient développé une insuffisance rénale aiguë lors de l'introduction d'un IEC, 4 restaient dépendants d'un traitement par dialyse et décédaient dans les semaines qui suivaient le début de l'épuration extrarénale, 5 étaient dialysés pendant quelques semaines avant de récupérer une fonction rénale partielle permettant néanmoins l'arrêt des dialyses et 6 conservaient une insuffisance rénale chronique sans avoir eu recours à la dialyse (Devoy 1992). Ce type d'accident secondaire aux IEC est d'autant plus grave et fréquent que le sujet est âgé et qu'il y a une association avec un diurétique, un AINS, voire la réalisation d'un examen radiologique avec produits de contraste iodés. Le travail de Devoy et coll. (1992) a le mérite de poser clairement le problème des risques d'insuffisance rénale définitive après utilisation des IEC dans certaines situations pathologiques fréquemment rencontrées dans la population âgée.

Ciclosporine

Le risque de survenue d'une insuffisance rénale secondaire à la ciclosporine chez les transplantés cardiaques et les patients traités pour une maladie auto-immune (psoriasis, polyarthrite rhumatoïde, maladie lupique, diabète de type I...) est évoqué dans certains travaux récents (Feutren 1992). Myers et coll. (1984) ont observé que 10 % des transplantés cardiaques développaient une insuffisance rénale terminale dans un délai de dix ans. Cependant, les cas rapportés dans cette étude se caractérisaient par une posologie du médicament nettement supérieure à celle qui est aujourd'hui préconisée. McCauley et coll. (1990) ont comparé 20 patients qui avaient reçu une greffe de foie et qui étaient traités par ciclosporine à 20 autres patients qui recevaient comme traitement antirejet le FK506. Une insuffisance rénale nécessitant la dialyse n'était observée que chez les patients qui recevaient la ciclosporine. Les valeurs de créatininémie étaient corrélées avec les taux sanguins de ciclosporinémie ($R_2 = 0,77$) et beaucoup moins avec ceux de FK506 ($R_2 = 0,20$). Cependant, une étude plus récente montre que chez des patients qui ont reçu un greffon hépatique, l'action néphrotoxique du FK506 serait comparable à celle de la ciclosporine (Randhava 1993).

Dans les maladies auto-immunes, la ciclosporine utilisée à faibles doses crée des lésions rénales et une hypertension deux ans après le début du traitement (Deray 1992). Chez 192 patients qui ont subi une biopsie rénale et qui recevaient une dose quotidienne moyenne de ciclosporine de 8,2 mg/kg sur une période de 4 à 39 mois, 41 patients (19 %) développaient une néphropathie due à la ciclosporine. Les facteurs de risque associés à la survenue de cette néphropathie étaient une posologie initiale plus élevée (9,3±2,8 vs 8,0±2,8 mg/kg), une créatininémie initiale plus haute, un âge plus avancé (31±13 vs 23±12 ans) (Feutren 1992). L'administration prolongée sur plusieurs années de la ciclosporine est responsable d'une artériolopathie oblitérante des artérioles rénales à l'origine d'une fibrose interstitielle irréversible.

Sur la base de toutes ces données, on ne peut aujourd'hui exclure que ce médicament contribue dans les prochaines années à l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale de certains patients, en particulier ceux qui ont bénéficié d'une greffe d'organe.

Lithium

Les atteintes fonctionnelles rénales les plus fréquentes liées à la prise de lithium sont l'acidose tubulaire distale de type I (Battle 1982) et le diabète insipide néphrogénique (Singer 1972).

Sa responsabilité dans la survenue d'une insuffisance rénale chronique reste controversée. C'est en 1977 que fut suggérée pour la première fois la responsabilité du lithium dans l'apparition de lésions tubulo-interstitielles chroniques (Hestbech 1977). La même équipe considérait deux ans plus tard que le médicament pouvait être responsable de l'apparition d'une insuffisance rénale chronique (Hestbech 1979). L'argumentation des auteurs reposait sur les données histologiques et biologiques recueillies chez 18 patients parmi 110 qui recevaient du lithium depuis 20 mois à 14 ans. Chez 8 de ces 18 patients, la créatinine plasmatique avait augmenté de plus de 3 mg/l pendant la période de traitement, mais les valeurs se situaient entre 14 et 20 mg/l. Des biopsies rénales itératives montraient par contre une stabilisation des lésions. Deux études n'ont pas confirmé que le lithium augmentait le risque d'apparition d'une insuffisance rénale chronique (Hullin 1979; Coppen 1980). Dans la revue récente de Cronin (1996), le lithium n'est pas cité comme médicament néphrotoxique.

Analgésiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens

Seules deux études de cohorte (Dubach 1983, 1991; Elseviers 1995) et quelques études de type cas-témoins (McCredie 1982; Murray 1983; Sandler 1989, 1991; Pommer 1989; Morlans 1990; Pernegger 1994) se sont intéressées au risque d'insuffisance rénale chronique associée à la consommation d'antalgiques (phénacétine, acétaminophène) ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Certaines ont montré que la consommation d'acétaminophène ou de phénacétine était associée à un accroissement

du risque d'insuffisance rénale chronique, non seulement par néphrite interstitielle chronique, mais également en présence d'une néphropathie glomérulaire, diabétique ou autres, pouvant indiquer un rôle de ces médicaments dans la progression de ces néphropathies (Pommer 1989; Sandler 1989; Pernegger 1994). Cependant, chez des sujets sains, le risque d'insuffisance rénale chronique due à une consommation continue et modérée d'acétaminophène serait quasi inexistant. Parmi 378 679 sujets consommant régulièrement des analgésiques, 26 931 comptabilisaient au moins 20 ordonnances pour l'aspirine, l'ibuprofène ou l'acétaminophène, 17 développaient une néphropathie chronique sur une période d'observation de 5 ans et un surdosage en analgésiques était retenu comme un facteur étiologique chez seulement 2 patients. Aucun des 17 patients n'avait à l'étude histologique de lésions évocatrices d'une néphropathie par abus d'analgésiques (Derby 1991). Une étude critique récente de toutes les publications consacrées à ce sujet de 1966 à mars 1995 estime que les preuves sont encore insuffisantes pour conclure à un risque augmenté d'insuffisance rénale chronique lors de la consommation régulière d'acétaminophène seul en l'absence de néphropathie chronique préexistante (Barrett 1996).

Les études les plus récentes (Morlans 1990; Sandler 1991; Segasothy 1994) suggèrent une augmentation du risque d'insuffisance rénale chronique, en particulier chez les hommes âgés, seulement lorsque la prise d'AINS est quotidienne. La consommation prolongée d'AINS seule ou associée à d'autres antalgiques peut créer des lésions de nécrose papillaire (Segasothy 1994). Bien que ce risque de néphrotoxicité chronique des AINS fasse l'objet de controverses (Wagner 1991; Zambraski 1993), il semble néanmoins admis que l'insuffisance rénale aiguë d'origine hémodynamique ou immunoallergique induite par les AINS ne soit que partiellement réversible après l'arrêt du médicament (Rossi 1988; Bennett 1996; Klag 1996).

Le fœtus et l'enfant seraient particulièrement exposés au risque d'insuffisance rénale aiguë irréversible par les AINS. L'exposition à l'indométhacine au cours de la vie in utéro peut conduire à une insuffisance rénale irréversible et à la mort in utéro. Le risque est particulièrement élevé lorsque la mère consomme 150 à 400 mg/jour d'indométhacine entre la deuxième et la onzième semaine (Gloor 1993; Jacqz-Aigrain 1993; Kaplan 1994; Van der Heijden 1994). Chez les enfants survivants, un petit poids à la naissance et une insuffisance rénale chronique avec hyperkaliémie ont été observés (Nishikubo 1994). Chez l'enfant plus âgé n'ayant pas de néphropathie préalable, une insuffisance rénale aiguë irréversible a été rapportée (Lantz 1994).

CAS PARTICULIER DE LA PHYTOTHÉRAPIE

La survenue en Belgique de plus de 80 cas de néphropathie interstitielle rapidement progressive chez des femmes jeunes ayant suivi un régime

amaigrissant à bases d'herbes chinoises, dont plus de la moitié ont évolué vers l'insuffisance rénale terminale, a attiré l'attention de façon dramatique sur le danger associé à la consommation de certaines plantes qui échappent à toute législation sur le médicament (Vanherweghem 1993). Les auteurs belges qui ont révélé ces cas les attribuent à la présence d'une substance néphrotoxique, l'acide aristolochique, dans une des plantes, *Aristolochia Fangji*, introduite par erreur dans la formule amaigrissante (Vanhaelen 1994). Une confusion aurait eu lieu à l'importation entre *Stephania tetrandra*, indiquée dans la formule prescrite et *Aristolochia Fangji*, les deux plantes portant le même nom, *fangji*, en chinois. Dans la pharmacopée chinoise, ces deux plantes qui ont à peu près les mêmes indications, essentiellement à visées antalgique et antirhumatismale, sont indifféremment prescrites l'une pour l'autre, mais nécessitent des préparations très différentes notamment pour diminuer certains effets toxiques. Si des doutes persistent quant à la responsabilité de la seule *Aristolochia Fangji* dans l'intoxication belge, certains évoquant le rôle d'interactions médicamenteuses ou celui d'une éventuelle contamination par de l'ochratoxine, ces hypothèses restent spéculatives et il n'en reste pas moins que ces cas sont tous apparus dans les mois suivants l'introduction de cette plante dans les formules et ont disparu après son retrait (Vanherweghem 1994).

En France, la même confusion entre les deux plantes est intervenue à l'importation de *Stephania tetrandra*, et l'analyse toxicologique de plusieurs préparations vendues sous forme de gélules ou de décoction mentionnant cette herbe a révélé qu'il s'agissait d'*Aristolochia Fangji*. Ces plantes ont été commercialisées en pharmacie ou dans des magasins de diététique de 1989 à mai 1994, date de leur interdiction sur le marché en France à la suite de la survenue de deux cas à Toulouse, similaires aux cas belges. Deux jeunes femmes ont en effet présenté une insuffisance rénale rapidement progressive après avoir consommé des gélules contenant ces plantes pour maigrir (Pourrat 1994). La mise en alerte des centres de pharmacovigilance et l'étude épidémiologique de l'ensemble des cas d'insuffisance rénale terminale par néphrite interstitielle chronique idiopathique survenus de 1990 à 1993 dans huit régions françaises, n'a pas permis de mettre en évidence à ce jour d'autres cas (Stengel 1996).

Ces événements devraient inciter à la mise en place d'une législation plus sévère vis-à-vis des plantes chinoises, dont l'identification et la préparation sont souvent mal connues des pharmaciens occidentaux, en particulier en cas de commercialisation dans un but « thérapeutique » qui devrait faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché comme tout autre médicament.

Marqueurs précoces de néphrotoxicité

Le dosage de l'enzymurie d'origine tubulaire pour le dépistage précoce d'une néphrotoxicité médicamenteuse relève aujourd'hui encore de la

recherche clinique ou de l'évaluation en phase II de l'effet toxique d'un médicament.

Plusieurs revues récentes (Scherberich 1990; Guder 1994) précisent les différents médicaments dont la néphrotoxicité précoce a été étudiée avec des marqueurs d'effet tubulaire. Les aminoglycosides et les céphalosporines représentent les classes d'antibiotiques les plus étudiées (Scherberich 1980). Les chimiothérapies anticancéreuses comme le cisplatine (Fleming 1979), l'ifosfamide (Zalupski 1988) ou le méthotrexate (Ackland 1987) ont été également étudiées, en particulier chez l'enfant. Nouwen et De Broe (1994) ont étudié la valeur prédictive des iso-enzymes des phosphatases alcalines pour dépister l'effet néphrotoxique précoce de l'abus d'analgésiques ou d'un traitement par cisplatine. La très importante protéinurie tubulaire qui suit la réalisation d'un examen aux produits de contraste iodés témoigne de l'atteinte tubulaire proximale par le produit de contraste (Deray 1990). La ciclosporine a également fait l'objet de plusieurs études visant à comparer l'effet néphrotoxique de ce médicament à celui de l'azathioprine (Coratelli 1988).

Des études prospectives sur la néphrotoxicité médicamenteuse de très longue durée seraient nécessaires pour évaluer le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale. En effet, comme le rappelle Baines (1994) dans une analyse critique de ces nouveaux marqueurs, on ne peut dire aujourd'hui si l'augmentation de l'excrétion urinaire des enzymes tubulaires est la conséquence de lésions définitives créées par la néphrotoxine ou s'il s'agit simplement d'un effet métabolique du médicament sans autre conséquence clinique.

Prévention

PRÉVENTION PRIMAIRE

Antibiotiques

Bien que les aminoglycosides soient d'excellents antibiotiques, ils ne sont plus les seuls à être efficaces dans les infections où leur prescription a été longtemps spécifique. La prévention primaire chez les patients à risque passe par l'utilisation d'antibiotiques non néphrotoxiques pour une efficacité comparable. Le dosage du médicament ne prévient pas ce risque (Leehey 1993).

Produits de contraste iodés

Dans une étude prospective randomisée, Solomon et coll. (1994) montrent que chez les patients à haut risque de néphrotoxicité (maladie rénale préexistante exclue), l'hydratation avec du sérum salé seul était plus efficace que lorsqu'on associait le sérum salé à du mannitol ou à du furosémide. L'intérêt

de l'hydratation avant l'examen radiologique avait été démontré dès 1981 par Eisenberg et coll. (1981) et en 1991 par Deray et coll. (1991). L'alcalinisation avant et après l'examen est également préconisée.

Chimiothérapie anti-tumorale

La prévention d'un effet néphrotoxique (dose-dépendant) du cisplatine passe d'abord par le respect des posologies. Il est recommandé de ne pas dépasser la dose de 25 à 33 mg/semaine ou 100 à 150 mg/m² (Kim 1993). Une diurèse de 100 ml/h plusieurs heures avant et après l'administration du médicament réduit le risque de néphrotoxicité (Vogelzang 1985). Le thiosulfate de sodium (Kim 1993) réduit la néphrotoxicité du cisplatine lorsque la dose normale est dépassée (200 mg/m²). Le carboplatine est moins néphrotoxique pour une efficacité anti-tumorale comparable.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

En l'absence de désordres hémodynamiques à l'origine d'une ischémie rénale (hypovolémie, insuffisance cardiaque, cirrhose hépatique décompensée, sténose bilatérale des artères rénales, néphroangiosclérose...), le risque de voir apparaître une insuffisance rénale aiguë ou chronique lors de l'utilisation prolongée des inhibiteurs de l'enzyme de conversion est considéré aujourd'hui comme nul.

Ciclosporine

En l'absence de néphropathie préexistante, l'utilisation d'une dose quotidienne égale ou inférieure à 5 mg/kg et le maintien d'un taux sérique plancher inférieur à 200 ng/ml préviennent le risque d'insuffisance rénale à court et moyen terme chez la grande majorité des patients (Helderman 1994). Les calcium-bloqueurs (Vérapamil) auraient un certain effet préventif sur les effets vasoactifs aigus qui surviennent dans les heures qui suivent la prise du médicament (Dawidson 1990).

Analgésiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

En juin 1995, la National Kidney Foundation réunissait plusieurs experts qui émettaient les recommandations suivantes sur la prévention primaire de la néphrotoxicité due aux analgésiques et aux AINS (Henrich 1996) :

- l'aspirine seul n'est pas néphrotoxique et il doit être pris à distance d'au moins 48 heures d'un AINS;
- l'acétaminophène seul n'exercerait un effet néphrotoxique (nécrose papillaire) qu'en cas de prise massive et prolongée (1 g/kg/j). A dose habituelle et lors de prises épisodiques, l'acétaminophène n'est pas néphrotoxique;
- l'association d'aspirine et d'acétaminophène en consommation prolongée est contre-indiquée car le risque d'insuffisance rénale est élevé;
- la consommation d'AINS seul chez un sujet sain sur une durée limitée n'augmente pas le risque d'insuffisance rénale. Cependant, cette classe

thérapeutique doit être utilisée sous surveillance médicale, en cas d'allergie à l'aspirine ; de crise d'asthme ou de douleurs d'estomac ; en cas de prise de diurétique, d'insuffisance cardiaque, hépatique, rénale, d'hypertension artérielle ;

- l'emploi prolongé d'AINS est déconseillé notamment chez le sujet âgé. Si cela s'avère nécessaire, la fonction rénale doit être étroitement surveillée ;
- l'usage d'AINS au cours de la grossesse est fortement déconseillé.

Action néphrotoxique surajoutée des médicaments en cas de néphropathie préexistante.

Les patients en insuffisance rénale chronique ont un risque élevé d'évolution rapide vers l'insuffisance rénale terminale lorsque l'une ou l'autre des classes médicamenteuses précédemment étudiées exerce un effet néphrotoxique.

Chez un patient soumis à un traitement par un aminoglycoside, la prévention d'une néphrotoxicité surajoutée passe par le dosage plasmatique de l'aminoglycoside et sa surveillance au cours du traitement en sachant que celui-ci devra être le plus court possible avec la posologie la plus faible.

Il faudra également confronter l'intérêt d'un examen radiologique avec produit de contraste iodé chez un diabétique avec le risque d'insuffisance rénale terminale, lequel serait très élevé lorsque le niveau d'insuffisance rénale chronique correspond à une clairance de la créatinine inférieure à 25 ml/min (Manske 1990).

La prise continue et prolongée d'aspirine et d'acétaminophène est à éviter en cas d'insuffisance rénale chronique, de glomérulonéphrite aiguë, d'insuffisance rénale fonctionnelle par bas débit cardiaque. De même, la prise d'AINS sera de courte durée chez l'insuffisant rénal chronique. Les associations d'analgésiques et d'AINS sont contre-indiquées dans les situations pathologiques suivantes : insuffisance rénale ou cardiaque et cirrhose hépatique décompensée (Henrich 1996).

L'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion avec un diurétique et/ou un AINS à un stade avancé d'insuffisance rénale chronique, en particulier chez le sujet âgé dont la néphropathie est vasculaire, comporte un risque élevé d'évolution rapide vers l'insuffisance rénale terminale (Devoy 1992). L'intérêt de dépister les sujets à risque d'une telle complication par le calcul de la clairance de la créatinine à partir de la formule de Cockcroft doit être souligné.

La prévention de l'insuffisance rénale terminale par un médicament néphrotoxique chez un patient porteur d'une néphropathie chronique passe par le respect des posologies du médicament en fonction de la clairance rénale résiduelle, informations dont dispose, en France, tout médecin lorsqu'il consulte le Vidal.

PRÉVENTION SECONDAIRE

La prévention secondaire de l'insuffisance rénale terminale en cas de néphrotoxicité médicamenteuse passe d'abord par l'arrêt du médicament en cause. La nécessité de poursuivre le traitement est une circonstance exceptionnelle. La poursuite d'une chimiothérapie anti-cancéreuse lorsque le pronostic vital est en jeu est probablement la seule situation qui justifie qu'un risque d'insuffisance rénale terminale soit pris, en particulier lorsqu'il s'agit d'un enfant.

De même, en présence d'une néphropathie par abus d'analgésiques, l'arrêt de la consommation du ou des médicaments néphrotoxiques peut suffire pour stopper l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale.

Enfin l'utilisation pendant de longues années de la ciclosporine nécessite une surveillance régulière de la fonction rénale pour éviter l'apparition d'une insuffisance rénale chronique. L'action néphrotoxique étant dépendante du taux sérique, l'interférence médicamenteuse qui entraîne une élévation des taux sériques de ciclosporine sera particulièrement recherchée lors de l'introduction d'un médicament. La liste des interactions entre la ciclosporine et certains médicaments est régulièrement mise à jour dans le *Vidal*.

Néphrotoxicité d'origine environnementale ou professionnelle

Épidémiologie

S'il est difficile d'évaluer l'incidence de l'insuffisance rénale d'origine iatrogène, il est pratiquement impossible de connaître celle d'origine professionnelle ou environnementale. Pour l'Europe entière, le registre de l'EDTA fait état de deux cas d'insuffisance rénale terminale attribuable au plomb en 1985 et d'aucun cas en 1986 (Wing 1989). La Caisse nationale d'assurance maladie a quant à elle enregistré, en 1992, 50 cas de maladies professionnelles liées au plomb, 2 au mercure, 1 au cadmium, 1 à l'hydrogène arsénié et 31 aux dérivés nitrés et halogénés des hydrocarbures, mais la nature de la pathologie n'étant pas précisée, il est impossible de savoir s'il s'agit de l'atteinte rénale ou de celle d'autres organes qui a motivé la déclaration (CNAMTS 1995). Cette information serait précisée dans le nouveau format de publications de cet organisme.

Toutefois, on ne peut pas se baser sur ces données pour affirmer que le risque d'insuffisance rénale chronique d'origine toxique est faible. En effet, de nombreuses substances néphrotoxiques sont présentes dans l'environnement professionnel ou général de l'homme, et, si peu d'études de cohorte ont porté sur la morbidité ou la mortalité rénale de populations

exposées, plusieurs études de type cas-témoins ou transversal ont montré des associations entre plusieurs expositions toxiques et la survenue d'atteintes rénales.

Les études de cohorte portant sur la mortalité ou la morbidité par insuffisance rénale de populations exposées sont extrêmement rares, en raison du très grand nombre de personne-années de suivi nécessaire à la mise en évidence d'un effet. Les études épidémiologiques de type cas-témoins présentent l'avantage d'étudier effectivement l'insuffisance rénale chronique et ses relations avec diverses expositions toxiques. Elles ont pour principal inconvénient de ne pas évaluer de façon précise les relations dose-effet, l'évaluation rétrospective des expositions reposant généralement sur un interrogatoire des sujets et une évaluation qualitative de ces expositions. Les études transversales qui comparent une population exposée à un toxique à une population non exposée ont, en revanche, l'avantage de disposer souvent de données précises et quantitatives sur les expositions (dosages des toxiques dans l'air ou dans les milieux biologiques), mais l'inconvénient d'être basées sur des marqueurs précoces d'atteinte rénale dont la valeur pronostique est mal connue.

Le principal problème est de savoir dans quelle mesure ces substances néphrotoxiques, aux doses actuellement présentes dans l'environnement professionnel ou général, augmentent le risque d'insuffisance rénale chronique dans la population. Aucune évaluation fiable du risque attribuable aux toxiques de l'environnement ne peut être proposée, car on dispose de trop peu d'évaluations du risque relatif d'insuffisance rénale liée à ces substances et que, par ailleurs, on connaît très mal la fréquence des expositions toxiques dans la population. Seule, une évaluation qualitative du potentiel néphrotoxique à long terme, chez l'homme, de ces substances peut être effectuée.

Parmi les substances néphrotoxiques présentes dans l'environnement, certaines, telles que le plomb et le cadmium, ont fait l'objet de nombreuses investigations épidémiologiques, tandis que d'autres, telles que les solvants organiques, les pesticides, la silice, l'ochratoxine, le mercure ainsi que divers autres métaux, ont été beaucoup moins étudiées chez l'homme.

PLOMB

L'intoxication par le plomb est considérée dans le monde comme l'une des plus importantes et des plus fréquentes parmi les pathologies évitables d'origine environnementale ou professionnelle (Silbergeld 1995). Si les effets sur la santé de l'exposition prolongée au plomb à de fortes doses sont connus depuis l'antiquité, les nombreux travaux épidémiologiques réalisés au cours des vingt dernières années ont montré, d'une part, qu'il existait une toxicité élevée du plomb à faible dose, en particulier, mais pas seulement, chez l'enfant et, d'autre part, que l'exposition au plomb était fréquente en milieu industriel et dans l'environnement général. Dans ce

dernier cas, l'exposition provient principalement de la contamination de l'air et des sols par les rejets industriels, les vapeurs d'essence au plomb et la dégradation des peintures au plomb, et de celle des eaux de boissons par les tuyauteries en plomb.

Deux formes d'atteinte rénale sont actuellement décrites en relation avec l'exposition au plomb auxquelles s'ajoute un accroissement du risque d'hypertension artérielle en l'absence d'atteinte rénale (Wedeen 1992).

L'intoxication aiguë saturnine qui provoque un syndrome de Fanconi, associée à des troubles neurologiques, digestifs et à une anémie, s'observe principalement chez l'enfant par ingestion de plomb (pica). La plombémie est généralement supérieure à 700 mg/l (Wedeen 1988). Cinq cas de syndrome de Fanconi ont été observés en Île de France en 1986 et 1987 chez des enfants de milieux défavorisés qui avaient une plombémie supérieure à 1 000 mg/l, ce qui montre que les intoxications aiguës sont encore d'actualité dans notre pays. Plusieurs campagnes de dépistage ont été réalisées en France de 1987 à 1992, au cours desquelles plus de 2 000 enfants ont été dépistés avec une plombémie comprise entre 150 et 450 mg/l et près de 500 avec une plombémie supérieure à 450 mg/l (Commission de toxicovigilance 1993). Un niveau supérieur à 450 mg/l nécessite un traitement de l'intoxication, selon les recommandations des Centers for Control Disease.

L'exposition chronique au plomb, aux niveaux actuellement rencontrés dans l'environnement général, est associée à une détérioration de la fonction rénale et semble également prédisposer les individus à l'hypertension artérielle même en l'absence d'insuffisance rénale (Batuman 1983; Staessen 1992; Payton 1994; Roels 1994; Kim 1996). Plusieurs travaux indiquent également une association faible mais significative entre cette exposition et une augmentation de la tension artérielle en l'absence d'insuffisance rénale, mais ces résultats restent controversés (Pirckle 1985; Hertz-Picciotto 1993). Dans une population européenne de patients dialysés, Van de Vyver et coll. (1988) ont observé une concentration de plomb osseux comparable à celle de travailleurs exposés en activité chez 5 % des sujets.

En milieu professionnel, plusieurs études de cohorte ont montré un excès significatif, par rapport à la population générale, de mortalité par néphrite chronique chez des travailleurs exposés au plomb dans des fonderies et des fabriques de batteries (Cooper 1988 ; Selevan 1988). Parmi 57 travailleurs exposés au plomb, qui avaient une charge corporelle accrue, attestée par une plomburie provoquée à l'EDTA supérieure à 1 000 mg/l, Wedeen (1986) a montré avec des critères très stricts de diagnostic que 15 d'entre eux avaient une néphropathie saturnine avec insuffisance rénale. Il est actuellement admis que le maintien d'une plombémie inférieure à 700 mg/l chez les sujets professionnellement exposés permet d'éviter la survenue d'une insuffisance rénale (Roels 1994). Toutefois, des

relations dose-effet ont été observées pour des niveaux d'exposition plus faible avec au moins deux marqueurs tubulaires, la N-acétylglucosaminidase (NAG) et la *retinol binding protein* (RBP), qu'il s'agisse de populations professionnellement exposées ou d'enfants résidant aux abords de fondries (Pergande 1994; Bernard 1995; Verberk 1996). Des informations manquent cependant quant à la signification pronostique à long terme de telles modifications.

CADMIUM

Comme le plomb, le cadmium est un métal largement répandu dans l'environnement. L'alimentation et le tabac constituent les principales sources d'exposition dans la population générale, mais les expositions les plus élevées se rencontrent surtout en milieu professionnel. Chez l'homme comme chez l'animal, il provoque une tubulopathie proximale typique caractérisée par une protéinurie de faible poids moléculaire parfois associée à un syndrome de Fanconi (WHO 1992). Des lésions osseuses à type d'ostéomalacie ont été décrites dans le passé chez des travailleurs fortement exposés (Adams 1969) ainsi que chez des femmes japonaises ayant consommé du riz contaminé par du cadmium (Kjellström 1992). La fréquence des lithiases rénales est également augmentée chez les travailleurs exposés au cadmium (Järup 1993). La protéinurie tubulaire observée est irréversible et s'accompagne d'une dégradation plus rapide de la fonction rénale avec l'âge (Roëls 1991).

Le cadmium est sans doute la substance néphrotoxique pour laquelle on dispose du plus grand nombre d'investigations épidémiologiques quantitatives visant à évaluer les seuils de toxicité chez l'homme. Les études menées en milieu professionnel ont clairement montré l'existence d'une relation dose-effet entre l'exposition cumulée au cadmium et la survenue d'une protéinurie tubulaire (β 2-microglobuline (β 2M) ou RBP). Après 10 à 20 ans d'exposition au cadmium à des niveaux de l'ordre de 25 à 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, soit une exposition cumulée de l'ordre de 500 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -années, environ 10 % des travailleurs développeraient une protéinurie tubulaire (définie par une excrétion urinaire de β 2M ou de RBP supérieure à 300 $\mu\text{g}/\text{g}$ créatinine), ce qui serait le cas de 50 % d'entre eux pour une exposition cumulée de l'ordre de 2 000 à 4 000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -années selon les études (Thun 1991). Dans la population générale, une augmentation de prévalence des protéinuries est observée pour un apport quotidien moyen de 140 à 260 $\mu\text{g}/\text{j}$ de cadmium ou un apport total cumulé sur la vie de 2000 mg (WHO 1992). C'est sur la base de telles études qu'ont été établies les valeurs seuil d'exposition en milieu de travail et dans l'alimentation. La valeur limite d'exposition actuellement recommandée à l'échelon international en milieu professionnel est de 10 mg/m^3 (Thun 1991), soit cinq fois inférieure à celle admise en France qui est de 50 mg/m^3 . La dose hebdomadaire tolérable pour l'apport alimentaire a, quant à elle, été provisoirement fixée à 7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semaine}$ (WHO 1992).

La relation entre l'exposition au cadmium et la survenue d'une insuffisance rénale chronique est beaucoup moins claire. Peu d'études épidémiologiques ont mis en évidence une augmentation significative de la mortalité rénale dans des cohortes professionnelles (Kjellström 1979 ; Armstrong 1985). Toutefois, les études les plus anciennes ont clairement montré la survenue d'insuffisance rénale chronique chez des travailleurs exposés, dans des fabriques de batteries au nickel-cadmium, à des niveaux de l'ordre du mg/m^3 , soit des dizaines de fois supérieurs aux valeurs moyennes actuellement tolérées (Friberg 1948 ; Adams 1969). De même, au Japon, on observe depuis 1990, chez des sujets intoxiqués par l'absorption prolongée de riz contaminé par le cadmium et présentant une protéinurie tubulaire dans les années 1970, une augmentation très nette de la morbidité et de la mortalité par néphrite chronique par rapport à la population générale japonaise (Nishijo 1995).

AUTRES MÉTAUX

L'exposition au mercure peut induire des néphropathies glomérulaires à lésions glomérulaires minimales ou de type extra-membraneux chez des sujets sensibles ; elle a également été associée à une augmentation de l'excrétion urinaire de marqueurs tubulaires (β -2-microglobuline, RBP et NAG) liée à la dose (WHO 1991b). Aucune étude épidémiologique n'a clairement montré de relation entre une telle exposition et la survenue d'une insuffisance rénale chronique.

Des expositions professionnelles à l'uranium (Thun 1985) et au chrome (Wedeen 1991) ont également été associées à une excrétion accrue de protéines tubulaires. Un cas de néphrite interstitielle chronique a récemment été rapporté au cours d'une intoxication chronique par l'arsenic (Prasad 1995)

SOLVANTS ORGANIQUES

Les insuffisances rénales aiguës par intoxication sévère au tétrachlorure de carbone, fréquentes dans le passé, sont devenues extrêmement rares mais n'ont pas totalement disparu (Testud 1995). Ce toxique induit une nécrose tubulaire proximale souvent associée à une atteinte hépatique qui évolue généralement vers la guérison sans séquelle grâce à l'hémodialyse. Quoique beaucoup plus rares, des cas de nécrose tubulaire aiguë ont également été rapportés avec d'autres solvants chlorés (Stengel 1996). D'autres solvants ont une toxicité rénale aiguë : le toluène, qui peut induire chez les toxicomanes inhalant des quantités importantes de cette substance une acidose tubulaire distale et /ou proximale, et l'éthylène glycol, qui provoque la formation de cristaux d'oxalate de calcium dans l'urine dont la précipitation intratubulaire conduit à la nécrose avec insuffisance rénale (Andreelli 1993). Ces accidents rares posent avant tout le problème de l'évocation du diagnostic étiologique afin que soient mis en œuvre le plus

précocement possible les traitements appropriés permettant d'éviter les séquelles rénales.

Contrairement au plomb et au cadmium, le rôle de l'exposition chronique aux solvants organiques dans la survenue de néphropathies à long terme est fortement suspecté mais n'est pas formellement établi. Chez l'homme, une quarantaine de cas de néphropathies glomérulaires et un cas de néphrite interstitielle chronique ont été rapportés associés à une exposition aux solvants. La moitié des cas de glomérulonéphrites étaient de type rapidement progressif avec anticorps anti-membrane basale glomérulaire le plus souvent associés à une atteinte pulmonaire dans le cadre d'un syndrome de Goodpasture (Bombassei 1992). Il s'agissait, pour l'autre moitié, de glomérulonéphrites extra-membraneuses ou à dépôts mésangiaux d'IgA et de glomérulosclérose segmentaire et focale. Cinq cas étaient associés à une toxicomanie au toluène ou au trichloréthane, les autres à des expositions intenses survenues au cours d'activités professionnelles variées.

Du point de vue épidémiologique, l'essentiel des informations dont on dispose provient d'études de type cas-témoins ou transversal, basées sur des marqueurs précoces d'atteinte rénale. Si les résultats de ces dernières paraissent souvent contradictoires, douze parmi les quinze études de type cas-témoins effectuées montrent une augmentation significative du risque de néphropathie glomérulaire lié à l'exposition aux solvants, les risques relatifs (estimés par odds-ratios) variant de 2 à 15 selon les études. L'excès de risque paraît cependant limité aux cas avec insuffisance rénale et aux expositions fortes et régulières (Nuyts 1995; Stengel 1995a). Il a été observé pour au moins deux types histologiques de glomérulopathie, la néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA et le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales ou hyalinose segmentaire et focale (Stengel 1995a). Par ailleurs, deux travaux récents ont également montré que l'exposition aux solvants organiques était associée à un risque plus élevé de néphropathie chez les sujets diabétiques (Yaqoob 1994 ; Nuyts 1995).

SILICE

L'exposition à la silice a été associée à la survenue de divers types de néphropathies glomérulaires ainsi qu'à l'excrétion accrue de marqueurs précoces d'atteintes rénales, aussi bien chez des sujets atteints de silicose que chez des sujets exposés mais indemnes de cette affection (Osorio 1987). Dans une étude de cohorte, l'exposition professionnelle à la silice a été associée à un accroissement de la mortalité par néphrite ou néphrose des travailleurs par rapport à la population générale (Goldsmith 1993).

MYCOTOXINES

Récemment, l'ochratoxine A a été incriminée dans la survenue de néphrite interstitielle chronique (Castegnaro 1991). Cette mycotoxine est

néphrotoxique dans toutes les espèces animales et responsable en Europe de la néphropathie endémique porcine. Produite par diverses espèces fongiques du genre *Aspergillus* et *Penicillium*, elle est présente dans de nombreux aliments (céréales, graines, abats). Principalement incriminée dans la néphropathie endémique des Balkans, les arguments en faveur de son rôle dans cette néphropathie reposent, d'une part, sur la ressemblance anatomopathologique avec la néphropathie du porc et, d'autre part, sur une étude épidémiologique comparant les taux sanguins d'ochratoxine entre quatre groupes de sujets : des malades atteints de néphropathie endémique, des sujets sains membres de la famille d'un malade, des sujets sains membres d'une famille indemne en zone endémique et des sujets sains résidant en zone non endémique. Le rôle du polymorphisme génétique du cytochrome P450 est par ailleurs discuté pour expliquer les différences de susceptibilité à la maladie entre sujets. Certains suggèrent qu'elle pourrait également expliquer un certain nombre de néphrites interstitielles chroniques d'étiologie indéterminée dans d'autres pays, notamment en Afrique du Nord mais aussi en France (Maaroufi 1995; Godin 1996). Toutefois, il n'existe actuellement aucun argument épidémiologique permettant d'étayer cette hypothèse.

Marqueurs précoces de néphrotoxicité

De nombreux marqueurs rénaux ont été développés au cours des 25 dernières années dans le but de détecter des atteintes fonctionnelles ou structurelles rénales d'origine toxique à un stade précoce, c'est-à-dire avant que la filtration glomérulaire n'ait été suffisamment réduite pour se manifester par une augmentation de la créatinine sanguine (Lauwer 1992; Guder 1994). Ces marqueurs sont spécifiques du segment néphronique atteint et peuvent être classés selon le siège de la lésion au niveau glomérulaire ou tubulaire.

DESCRIPTION DES MARQUEURS

Marqueurs d'effet au niveau glomérulaire

Protéinurie de haut poids moléculaire Le glomérule a pour principale fonction l'ultrafiltration du plasma à travers les parois des capillaires qui conduit à la formation de l'urine primitive. La présence de protéines de haut poids moléculaire ($PM \geq 69\ 000$ daltons) dans les urines témoigne d'une altération du filtre glomérulaire quel qu'en soit le mécanisme. Les protéines les plus fréquemment dosées dans l'urine sont l'albumine, la transferrine et l'immunoglobuline G (Bernard 1991). L'utilisation ces dernières années de méthodes de dosage très sensibles telles que les méthodes radio-immunologiques ou immuno-enzymatiques, a permis d'abaisser le seuil de détection de l'albumine à 0,1 mg/l. On peut ainsi détecter les albuminuries pathologiques non mesurables par les méthodes habituelles

ce qui définit la microalbuminurie. La microalbuminurie physiologique est inférieure à 15 à 20 mg/24 h (10-15 mg/l). Une microalbuminurie persistante objectivée par une excrétion urinaire d'albumine supérieure à 30 mg/24 h au cours de trois examens peut être le signe d'une manifestation précoce d'atteinte glomérulaire.

Hématurie La présence d'une hématurie à la bandelette doit être confirmée par un examen du sédiment urinaire (compte d'Addis). En l'absence d'infection urinaire ou d'uropathie, et surtout lorsqu'elle est associée à des cylindres hématiques et des déformations érythrocytaires, l'hématurie est caractéristique d'une atteinte glomérulaire.

Capacité de réserve fonctionnelle rénale Les mécanismes de compensation du rein sont tels qu'une filtration glomérulaire normale peut être parfaitement maintenue par les néphrons sains restants, même si une part importante des néphrons est lésée de façon irréversible. La capacité de réserve fonctionnelle rénale est un test dynamique qui mesure la différence entre le taux de filtration glomérulaire de base et son taux maximum après surcharge protidique. Ce test est un bon indicateur d'une atteinte précoce de la fonction rénale. Sa mise en œuvre est cependant trop lourde pour qu'il soit utilisé en dépistage de routine.

Marqueurs d'effet au niveau tubulaire

Protéinurie de faible poids moléculaire Les protéines de faible poids moléculaire (PM < 69 000 daltons) sont normalement filtrées par le glomérule et réabsorbées à plus de 99,9 % par les cellules du tube proximal. Leur présence dans l'urine témoigne donc le plus souvent d'une altération fonctionnelle au niveau du tube proximal. Les plus fréquemment dosées sont la β -2-microglobuline (β 2M), la protéine transporteuse du rétinol ou *retinol binding protein* (RBP) et l' α -1-microglobuline (α 1M), mais la β 2M a tendance à être abandonnée au profit des deux autres, plus stables en milieu acide (Jung 1994). Ces protéines sont des marqueurs extrêmement sensibles de néphrotoxicité, une augmentation significative de leur excrétion urinaire pouvant survenir pour des lésions même minimales du tubule rénal.

Protéine de Tamm Horsfall Il s'agit d'une glycoprotéine sécrétée par les cellules épithéliales de l'anse de Henlé, du tube contourné distal et du tube collecteur. L'augmentation de son excrétion urinaire peut témoigner d'une atteinte tubulaire distale (Bernard 1991)

Antigènes de la bordure en brosse tubulaire Le turn-over physiologique des cellules épithéliales a pour conséquence le relargage dans l'urine d'antigènes tissulaires dont l'augmentation peut témoigner de l'existence d'un processus néphrotoxique. L'utilisation d'anticorps monoclonaux permet d'identifier ces antigènes qui sont spécifiques d'un site lésionnel

Enzymurie Comme pour les antigènes rénaux, l'excrétion urinaire des enzymes augmente lorsque les cellules tubulaires sont lésées. Plus de

300 enzymes ont été décrites que l'on distingue selon leur origine : enzymes de la bordure en brosse telles que l'alanine aminopeptidase (AAP), la γ -glutamyltransférase et les phosphatases alcalines; enzymes lysosomiales telles que la β -N-acétylglucosaminidase (NAG); enzymes cytoplasmiques telles que la lactico-déshydrogénase et la glutathion transférase (Rebel 1992). L'utilisation récente d'anticorps monoclonaux a permis d'isoler deux iso-enzymes des phosphatases alcalines, dont l'intérêt est que l'une est située exclusivement dans le troisième segment du tube proximal, l'autre de façon prédominante dans les deux premiers (Nuyts 1992). Parmi ces enzymes, la NAG est l'une des plus utilisées en raison de sa grande stabilité et de l'existence de méthode de dosage automatisée.

CRITÈRES DE QUALITÉ D'UN MARQUEUR

La qualité d'un marqueur peut être évaluée selon plusieurs critères :

- sa spécificité du point de vue du site lésionnel;
- sa stabilité dans l'urine : de ce point de vue, le dosage de la RBP ou de l' α 1M est actuellement recommandé de préférence à celui de la β 2M en raison de la dégradation rapide de cette protéine à pH acide (< 6), l'alcalinisation des urines ne suffisant généralement pas à éviter cette dégradation;
- la qualité analytique de sa méthode de dosage : sensibilité, spécificité et reproductibilité de la mesure;
- sa validité épidémiologique : sensibilité, spécificité et valeur prédictive des modifications;
- sa valeur pronostique à long terme.

Ces deux derniers critères ont été peu étudiés et sont très mal connus sauf dans l'intoxication par le cadmium, où le recul devient suffisant pour évaluer la valeur pronostique de la RBP et de la β 2M. Une relation a été établie, dans la population japonaise, entre l'augmentation de l'excrétion urinaire de ces protéines et la survenue à long terme d'un risque accru de mortalité rénale chez des sujets soumis à une exposition chronique au cadmium par voie alimentaire (Nishijo 1995).

UTILISATION DES MARQUEURS

L'intérêt des marqueurs rénaux précoces doit être discuté selon que l'on envisage leur utilisation à l'échelle collective, pour la détection de groupes à risque, la détermination de valeurs limites d'exposition et l'étude des mécanismes de toxicité, ou à l'échelle individuelle, dans la surveillance médicale de travailleurs exposés à des substances néphrotoxiques.

Dans le premier cas, leur intérêt ne fait aucun doute et ils ont été largement utilisés en épidémiologie des risques liés à l'environnement professionnel ou général (Lauwerys 1992). Ils ont ainsi contribué à la mise en évidence de relations entre l'exposition à diverses substances néphrotoxiques et la

prévalence d'anomalies rénales, ainsi qu'à la détermination de niveaux admissibles d'exposition, notamment pour le cadmium. Il faut cependant souligner que l'emploi de ces marqueurs en épidémiologie nécessite certaines précautions, en raison de leur grande variabilité intra- et interindividuelle et de leur absence de spécificité vis-à-vis des expositions étudiées. En effet, chez le sujet à priori sain, de nombreux facteurs individuels, tels que la consommation de tabac, d'alcool et de certains médicaments ou le niveau de la pression artérielle ainsi que certaines conditions de travail comme le travail posté, peuvent augmenter l'excrétion urinaire de ces marqueurs et conduire à un biais s'ils ne sont pas pris en compte dans l'étude des relations entre ces marqueurs et une exposition toxique (Burchardt 1992; Boogaard 1994; Stengel 1995). Par ailleurs, des progrès restent à accomplir du point de vue méthodologique, afin de déterminer :

- la pertinence biologique des modifications observées;
- les seuils témoignant d'une atteinte toxique;
- la valeur pronostique à long terme des effets observés, ce qui nécessite la mise en œuvre d'études longitudinales.

En effet, si de nombreux arguments plaident en faveur d'un tel dépistage, les incertitudes quant à la valeur pronostique de ces marqueurs et l'absence d'évaluation du rapport coût/efficacité d'une telle démarche sont autant d'obstacles à leur utilisation en médecine du travail (Rocksay 1994).

Prévention du risque néphrotoxique

La diminution des effets rénaux toxiques d'origine professionnelle ou environnementale repose principalement sur la prévention primaire et, dans certains cas particuliers, sur la prévention secondaire.

Prévention primaire

La prévention primaire consiste avant tout à réduire, voire à supprimer, les sources d'exposition chaque fois que cela est possible. C'est la politique préconisée pour de nombreuses substances néphrotoxiques, notamment pour les plus cumulatives d'entre elles telles que le plomb et le cadmium ou les plus toxiques comme le tétrachlorure de carbone.

Lorsque les sources d'exposition ne peuvent être éradiquées, la surveillance des niveaux d'exposition toxique dans l'environnement général (air, eau, sols), le milieu professionnel et dans l'alimentation doit être régulière et conduire à déclencher des actions si les valeurs limite d'exposition sont dépassées. En milieu professionnel, alors qu'une réglementation très stricte a été adoptée pour l'exposition au plomb, seules des recommandations ont été émises concernant l'évaluation des expositions aux autres

substances potentiellement néphrotoxiques. Dans l'environnement général, l'établissement d'une cartographie des expositions permettant de localiser les sources d'exposition est très complexe en raison de la dispersion des organismes en charge de la surveillance des milieux. Dans les deux cas, cela a pour conséquence de rendre difficiles la localisation des personnes exposées et l'évaluation de leur nombre. De ce point de vue, une plus grande visibilité des systèmes de surveillance et des informations recueillies faciliterait le travail des professionnels de la santé publique, des épidémiologistes ainsi que des cliniciens peu et /ou mal informés de ces expositions. La publication de documents de synthèse sur l'évaluation des expositions à diverses substances toxiques dans l'eau, l'alimentation ou le milieu professionnel serait extrêmement utile pour identifier les groupes à risque et surveiller les tendances au cours du temps de ces expositions.

La prévention primaire implique également la surveillance du niveau d'imprégnation des populations exposées, par la mesure des taux sanguin, urinaire ou tissulaire des toxiques et /ou de leurs métabolites. Comme pour la surveillance de l'environnement, cette surveillance biologique n'est obligatoire en milieu professionnel que pour les employés exposés au plomb qui subissent un dosage de la plombémie dont la périodicité dépend du niveau d'exposition. Dans l'environnement général, seules quelques enquêtes de prévalence ont été réalisées pour estimer l'exposition au plomb et au cadmium. Toutefois, dans le cas du saturnisme infantile, l'expérience a montré que seule une recherche active des cas permettait de mettre en évidence des intoxications à un stade infra-clinique. Le traitement de l'intoxication au plomb par l'EDTA calcique et plus récemment par le DMSA (ou DMSO) permet d'éviter la survenue d'effets irréversibles (Goyer 1995).

Prévention secondaire

La mise en place d'une prévention secondaire reposant sur le dosage de marqueurs précoces d'atteinte rénale n'est pas d'actualité dans la surveillance médicale du travail, à l'exception cependant de celle des travailleurs exposés au cadmium qui justifie la recherche d'une protéinurie de faible poids moléculaire (RBP ou $\alpha 1M$ plutôt que $\beta 2M$) en association avec la surveillance des taux sanguin et urinaire de ce toxique. Bien que certains préconisent l'utilisation de la NAG comme marqueur précoce d'une atteinte néphrotoxique dans l'exposition au plomb, ce marqueur n'a pas été suffisamment validé du point de vue de sa valeur pronostique dans ce contexte.

La prévention secondaire repose essentiellement sur le dépistage des maladies rénales à un stade précoce, grâce à la recherche annuelle d'une protéinurie ou d'une hématurie à la bandelette au cours de la visite annuelle de médecine du travail. Cette pratique permet de soustraire du risque les

personnes atteintes d'une néphropathie dont l'évolution pourrait être aggravée par une exposition toxique, mais dépasse largement le cadre de la prévention du risque néphrotoxique d'origine professionnelle pour participer à la prévention de l'insuffisance rénale en général. Il faut en effet souligner le rôle essentiel du médecin du travail dans le dépistage des néphropathies glomérulaires, notamment celle à dépôts mésangiaux d'IgA ou maladie de Berger à un stade précoce.

Propositions

En matière de prévention

Dans le domaine du risque iatrogène La prévention repose sur le respect d'un certain nombre de règles de bonne pratique.

Consulter le *Vidal* en cas de méconnaissance des posologies et des risques d'un médicament.

Pour les aminoglycosides, ne les utiliser que sur de courtes durées (moins de 10 jours) et s'il n'existe pas d'autres alternatives thérapeutiques, tout particulièrement chez le sujet âgé.

Pour les produits de contraste iodés, toujours hydrater avant et après l'examen, en particulier chez le sujet âgé ou diabétique, insuffisant cardiaque ou rénal, déshydraté, etc.. Cet examen est contre-indiqué chez les patients atteints d'un myélome.

Le carboplatine, moins néphrotoxique que le cisplatine, doit être désormais utilisé.

Plusieurs anti-tumoraux ont une néphrotoxicité potentialisée par un effet synergique avec d'autres médicaments. Toujours évaluer ce risque dans les protocoles d'association.

L'utilisation d'une dose journalière de ciclosporine inférieure ou égale à 5 mg/kg prévient ou retarde l'apparition d'une néphrotoxicité chronique dont le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale est démontré.

La prise continue et prolongée d'aspirine et d'acétaminophène est à éviter en cas d'insuffisance rénale chronique et d'insuffisance rénale fonctionnelle à bas débit cardiaque. La prise d'AINS doit être de brève durée chez un sujet en insuffisance rénale chronique. Les associations d'analgésiques et d'AINS sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale ou cardiaque et de cirrhose décompensée.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont contre-indiqués en présence d'une sténose athéromateuse bilatérale des artères rénales, de déshydratation, d'insuffisance cardiaque sévère avec insuffisance rénale fonctionnelle. De plus son association avec un diurétique et/ou un AINS

à un stade avancé d'insuffisance rénale chronique comporte un risque élevé d'évolution vers le stade terminal, en particulier chez le sujet âgé et porteur d'une néphropathie vasculaire.

Dans le domaine du risque professionnel ou lié à l'environnement Il faut souligner :

- la nécessité d'améliorer la visibilité des systèmes de recueil d'information sur les niveaux d'exposition aux toxiques en milieu professionnel et dans l'environnement général ;
- l'importance des enquêtes de prévalence en population générale pour surveiller l'imprégnation des individus aux métaux lourds (plomb, cadmium, mercure) et en préciser les facteurs déterminants ;
- le rôle essentiel de la médecine du travail dans la surveillance des niveaux d'imprégnation des travailleurs exposés à des toxiques, le dépistage d'atteinte rénale à un stade précoce et la mise en œuvre de mesures de prévention visant à réduire les expositions toxiques chez les sujets atteints de maladies rénales.

En matière de recherche

Dans le domaine du risque iatrogène, il est nécessaire de mettre en œuvre des études épidémiologiques visant à évaluer de façon quantitative l'importance des facteurs de risque iatrogène dans l'insuffisance rénale chronique, notamment chez les sujets les plus âgés.

Dans le domaine du risque professionnel ou lié à l'environnement, il est nécessaire de développer des études collaboratives associant toxicologues, cliniciens et épidémiologistes permettant de mieux évaluer le risque néphrotoxique à long terme chez l'homme d'un certain nombre de substances. Des aspects tels que l'évaluation des risques aux faibles doses, le rôle des expositions cumulées à plusieurs toxiques et celui de la susceptibilité individuelle au risque néphrotoxique doivent être approfondis.

Enfin, du point de vue méthodologique, il est important de développer des études prospectives visant à évaluer la sensibilité, la spécificité et la valeur pronostique d'un certain nombre de marqueurs rénaux précoces, en particulier dans des populations exposées de façon chronique à des traitements au long cours potentiellement néphrotoxiques.

RÉFÉRENCES

ADAMS RG, HARRISON JF, SCOTT P. The development of cadmium-induced proteinuria, impaired renal function, and osteomalacia in alkaline battery workers. *Q J Med* 1969 **38** : 425-443.

ANDREELLI F, BLIN P, CODET MP *et coll.* Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'intoxication par l'éthylène glycol. Intérêt de la cristallurie. *Néphrologie* 1993 **14** : 221-5.

Anonymous. Consensus statement on the health significance of nephrotoxicity (Editorial). *Toxicol Lett* 1989 **46** : 1-11.

ARMSTRONG BG, KAZANTZIS G. Prostatic cancer and chronic respiratory and renal disease in British cadmium workers : a case-control study. *Br J Ind Med* 1985 **42** : 540-545.

BAINES AD. Strategies and criteria for developing new urinalysis tests. *Kidney Int* 1994 **47** : S137-S141.

BARRETT BJ. Acetaminophen and adverse chronic renal outcomes : an appraisal of the epidemiologic evidence. *Am J Kidney Dis* 1996 **28** : S14-S19.

BATLE D, GAVIRIA M, GRUPP M *et al.* Distal nephron function in patients receiving chronic lithium therapy. *Kidney Int* 1982 **21** : 477-485.

BATUMAN V, LANDRY E, MAESAKA JK, WEDEEN RP. Contribution of lead to hypertension with renal impairment. *N Engl J Med* 1983 **309** : 17-21.

BENNETT WM, HENRICH WL, STOFF JS. The renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs : summary and recommendations. *Am J Kidney Dis* 1996 **28** : S56-S62.

BERNARD A, LAUWERYS R. Proteinuria : changes and mechanisms in toxic nephropathies. *Crit Rev Toxicol* 1991 **21** : 373-405.

BERNARD AM, VYSKOCIL A, ROELS H *et al.* Renal effects in children living in the vicinity of a lead smelter. *Environ Res* 1995 **68** : 91-95.

BOMBASSEI GJ, KAPLAN AA. The association between hydrocarbon exposure and anti-glomerular basement membrane antibody-mediated disease (Goodpasture's syndrome). *Am J Ind Med* 1992 **21** : 141-153.

BOOGAARD PJ, CAUBO MEJ. Increased albumin excretion in industrial workers due to shift work rather than to prolonged exposure to low concentrations of chlorinated hydrocarbons. *Occup Environ Med* 1994 **51** : 638-641.

BRUNNER FP, SELWOOD NH. End-stage renal failure due to analgesic nephropathy, its changing pattern and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 1994 **9** : 1371-1376.

BURCHARDT U, JUNG K. Physiological factors influencing enzyme excretion. In Jung K, Mattenheimer H, Burchardt U : *Urinary enzymes in clinical and experimental medicine*. Berlin, Springer-Verlag, 1992, pp. 73-82.

Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés. *Statistiques nationales d'accidents du travail (années 1990-1992)*. CNAMTS, Direction de la prévention et des risques professionnels. 1995.

CASTEGNARO M, PLESTINA R, DIRHEIMER G *et al.* : In : Bartsch H (ed.) : *Mycotoxins, endemic nephropathy and urinary tract tumours*. Lyon, IARC Sci Publ, 1991, n° 115.

Commission de toxicovigilance. *Intoxication par le plomb chez l'enfant*. Rapport du Groupe de travail sur le saturnisme infantile. Ministère de la Santé, Direction Générale de la santé, juillet 1993 : 111.

COOPER WC. Deaths from chronic renal disease in US battery and lead production workers. *Environ Health Perspect* 1988 **78** : 61-63.

COPPEN A, BISHOP ME, BALLEY JE *et al.* Renal function in lithium and non-lithium treated patients with affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1980 **62** : 343-355.

CORATELLI P, GIANNATTASIO M, SCHEINA A *et al.* Comparison of urinary enzyme pattern in renal transplant recipients receiving two different immunosuppressive regimens : azathioprine versus ciclosporin. *Contrib Nephrol* 1988 **68** : 203-206.

CRONIN RE, HENRICH WL. Toxic nephropathy. In Brenner MD (ed.) : *The Kidney (5th) ed.*, 1996, pp. 1680-1711.

DAWIDSON I, ROTH P, AMWAY C *et al.* Verapamil prevents posttransplant delayed function and cyclosporine A nephrotoxicity. *Transplant Proc* 1990 **22** : 1379-1380.

DERAY G, DUBOIS M, MARTINEZ F *et al.* Renal effects of radiocontrast agents in rats : a new model of acute renal failure. *Am J Nephrol* 1990 **10** : 507-513.

DERAY G, BELLIN MF, BOULECHFAR H *et al.* Nephrotoxicity of contrast media in high-risk patients with renal insufficiency : comparison of low- and high-osmolar contrast agents. *Am J Nephrol* 1991 **11** : 309-312.

DERAY G, BENHMIDA M, LE HOANG P *et al.* Renal function and blood pressure in patients receiving long-term, low-dose cyclosporine therapy for idiopathic autoimmune uveitis. *Ann Intern Med* 1992 **117** : 578-583.

DERBY LE, JICK H. Renal parenchymal disease related to over-the-counter analgesic use. *Pharmacotherapy* 1991 **11** : 407-471.

DEVOY MA, TOMSON CR, EDMUNDS ME *et al.* Deterioration in renal function associated with angiotensin converting enzyme inhibitor therapy is not always reversible. *J Intern Med* 1992 **232** : 493-498.

DUBACH UC, ROSNER B, PFISTER E. Epidemiologic study of abuse of analgesics containing phenacetin : renal morbidity and mortality (1968-1979). *N Engl J Med* 1983 **308** : 357-362.

DUBACH UC, ROSNER B, STURMER T. Epidemiologic study of analgesic abuse : mortality study in 7275 working women (1968-1987). *Kidney Int* 1991 **40** : 728-733.

EISENBERG RL, BANK WO, HEDGOCK MW. Renal failure after major angiography can be avoided with hydration. *Am J Roentgenol* 1981 **136** : 859-861.

ELIAS AD, EDER JP, SHEA T *et al.* High-dose ifosfamide with mesna uroprotection : a phase I study. *J Clin Oncol* 1990 **8** : 170-178.

ELSEVIERS MM, DE BROE ME. A long-term prospective controlled study of analgesic abuse in Belgium. *Kidney Int* 1995 **48** : 1912-1919.

FEUTREN G, MIHATSCH MJ. Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. International Kidney Biopsy Registry of Cyclosporine in Autoimmune Diseases *N Engl J Med* 1992 **326** : 1654-1660.

FILLASTRE JP, GODIN M. Drug-induced nephropathies. In Cameron S, Davison AM, Grünfeld JP, Kerr D, Ritz E (eds.) : *Oxford textbook of clinical nephrology*. Oxford University Press, 1992, pp. 159-174.

FLEMING JJ, COLLIS C, PECKHAM MJ. Renal damage after cis-platinum (Letter). *Lancet* 1979 **2** : 960.

FRIBERG L. Proteinuria and kidney injury among workmen exposed to cadmium and nickel dust. *J Indust Hyg Toxicol* 1948 **30** : 32-36.

- GLOOR JM, MUCHANT DG, NORLING LL. Prenatal maternal indomethacin use resulting in prolonged neonatal renal insufficiency. *J Perinatol* 1993 **13** : 425-427.
- GODIN M, FILLASTRE JP, SIMON P *et al.* L'ochratoxine est-elle néphrotoxique chez l'homme? *Actualités néphrologiques* Jean Hamburger, Hôpital Necker 1996. Flammarion, Médecine Sciences, 1996 : 225-250.
- GOLDSMITH JR, GOLDSMITH DF. Fiberglass or silica exposure and increased nephritis or ESRD (end-stage renal disease). *Am J Ind Med* 1993 **23** : 873-881.
- GOREN MP, WRIGHT RK, PRATT CB *et al.* Potentiation of ifosfamide neurotoxicity, hematotoxicity, and tubular nephrotoxicity by prior cis-diamminedichloroplatinum (II) therapy. *Cancer Res* 1987 **47** : 1457-1460.
- GOYER RA, CHERIAN MG, JONES MM *et al.* Role of chelating agents for prevention, intervention, and treatment of exposures to toxic metals. *Environ Health Persp* 1995 **103** : 1048-1052.
- GUDER WG, BAINES AD, ITOH Y, NILSSON-EHLE P (eds). New markers of renal disease. *Kidney Int* 1994 **46** (Suppl. 47) : 141.
- HELDERMAN JH, VAN BUREN DH, AMEND WJ JR *et al.* Chronic immunosuppression of the renal transplant patient. *J Am Soc Nephrol* 1994 **4** : S2-S9.
- HENRICH WL. Functional and organic ischemic renal diseases. In Seldin DW, Giebish GH (eds.) : *The Kidney : Physiology and pathophysiology, (vol II)*. Raven Press, 1992, pp. 3289-3304.
- HENRICH WL, AGODOA LE, BARRETT B *et al.* Analgesics and the kidney : summary and recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from an Ad Hoc Committee of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1996 **27** : 162-165.
- HERTZ-PICCIOTTO I, CROFT J. Review of the relation between blood lead and blood pressure. *Epidemiol Rev* 1993 **15** : 352-373.
- HESTBECH J, HANSEN HE, AMDISEN A *et al.* Chronic renal lesions following long-term treatment with lithium. *Kidney Int* 1977 **12** : 205-213.
- HESTBECH J, AURELL M. Lithium-induced uraemia (Letter). *Lancet* 1979 **1** : 212-213.
- HOOK JB, GOLDSTEIN RS. *Toxicology of the kidney (2nd edition)*. New York, Raven Press, 1993, pp. 558.
- HRICIK DE, GOLDSMITH GH. Uric acid nephrolithiasis and acute renal failure secondary to streptozotocin nephrotoxicity. *Am J Med* 1988 **84** : 153-156.
- HRUSHESKY WJ, SHIMP W, KENNEDY BJ. Lack of age-dependent cisplatin nephrotoxicity. *Am J Med* 1984 **76** : 579-584.
- HULLIN RP, COLEY VP, BIRCH NJ *et al.* Renal function after long-term treatment with lithium. *Br Med J* 1979 **1** : 1457-1459.
- JACQZ-AIGRAIN E, GUILLONNEAU M, BOISSINOT C *et al.* Maternal and neonatal effects of indomethacin administered during pregnancy. A propos of 18 cases. *Arch Fr Pediatr* 1993 **50** : 307-312.
- JÁRUP L, ELINDER CG. Incidence of renal stones among cadmium exposed battery workers. *Br J Ind Med* 1993 **50** : 598-602.
- JUNG K. Urinary enzymes and low molecular weight proteins as markers of tubular dysfunction. *Kidney Int* 1994 **46** (Suppl. 47) : S29-S33.

KAPLAN BS, RESTAINO I, RAVAL DS *et al.* Renal failure in the neonate associated with in utero exposure to non-steroidal anti-inflammatory agents (see comments). *Pediatr Nephrol* 1994 **8** : 700-704.

KENNEDY BJ. Metabolic and toxic effects during mithomycin therapy. *Am J Med* 1970 **49** : 494-503.

KIM R, ROTNITSKY A, SPARROW D *et al.* A longitudinal study of low-level lead exposure and impairment of renal function. The Normative Aging Study. *JAMA* 1996 **275** : 1177-1181.

KIM S, HOWELL SB, MCCLAY E *et al.* Dose intensification of cisplatin chemotherapy through biweekly administration. *Ann Oncol* 1993 **4** : 221-227.

KJELLSTRÖM T, FRIBERG L, RAHNSTER B. Mortality and cancer morbidity among cadmium-exposed workers. *Environ Health perspect* 1979 **28** : 199-204.

KJELLSTRÖM T. Mechanism and epidemiology of bone effects of cadmium. In Nordberg GF, Herber RFM, Alessio L (ed.) : *Cadmium in the human environment : toxicity and carcinogenicity*. IARC scientific publications n° 118. Lyon, IARC, 1992, pp. 301-310.

KLAG MJ, WHELTON PK, PERNEGER TV. Analgesics and chronic renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996 **5** : 236-241.

KLEINKNECHT D, LANDAIS P, GOLDFARB B. Acute renal failure associated with drugs or iodinated contrast media. Results of a cooperative multicentric study by the Nephrology Society. *Nephrologie* 1986 **7** : 41-46.

KLEINKNECHT D, DROZ D. Acute renal failure from interstitial disease. In Cameron S, Davison AM, Grünfeld JP, Kerr D, Ritz E (eds.) : *Oxford textbook of clinical nephrology*. Oxford University Press, 1992, pp. 1084-1098.

LANTZ B, COCHAT P, BOUCHET JL *et al.* Short-term niflumic-acid-induced acute renal failure in children. *Nephrol Dial Transplant* 1994 **9** : 1234-1239.

LAUTIN EM, FREEMAN NJ, SCHOENFELD AH *et al.* Radiocontrast-associated renal dysfunction : incidence and risk factors see comments. *Am J Roentgenol* 1991 **157** : 49-58.

LAUWERYS R, BERNARD A, CARDENAS A. Monitoring of early nephrotoxic effects of industrial chemicals. *Toxicol Lett* 1992 **64/65** : 33-42.

LEEHEY DJ, BRAUN BI, THOLL DA *et al.* Can pharmacokinetic dosing decrease nephrotoxicity associated with aminoglycoside therapy. *J Am Soc Nephrol* 1993 **4** : 81-90.

LESESNE JB, ROTHSCHILD N, ERICKSON B *et al.* Cancer-associated hemolytic-uremic syndrome : analysis of 85 cases from a national registry see comments. *J Clin Oncol* 1989 **7** : 781-789.

MAAROUFI K, ACHOUR A, HAMMAMI M *et al.* Ochratoxin A in human blood in relation to nephropathy in Tunisia. *Hum Exp Toxicol* 1995 **14** : 609-614.

MANSKE CL, SPRAFKA JM, STRONY JT *et al.* Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990 **89** : 615-620.

MCCAULEY J, FUNG J, JAIN A *et al.* The effects of FK 506 on renal function after liver transplantation. *Transplant Proc* 1990 **22** : 17-20.

MCCREDIE M, STEWART JH, MAHONY JF. Is phenacetin responsible for analgesic nephropathy in New South Wales? *Clin Nephrol* 1982 **17** : 134-140.

MOORE RD, SMITH CR, LIPSKY JJ *et al.* Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *Ann Intern Med* 1984 **100** : 352-357.

MOORE RD, STEINBERG EP, POWE NR *et al.* Nephrotoxicity of high-osmolality versus low-osmolality contrast media : randomized clinical trial. *Radiology* 1992 **182** : 649-655.

MORLANS M, LAPORTE JR, VIDAL X *et al.* End-stage renal disease and non-narcotic analgesics : a case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 1990 **30** : 717-723.

MURRAY TG, STOLLEY PD, ANTHONY JC *et al.* Epidemiologic study of regular analgesic use and end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 1983 **143** : 1687-1693.

MYERS BD, ROSS J, NEWTON L *et al.* Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med* 1984 **311** : 699-705.

NISHIJO M, NAKAGAWA H, MORIKAWA Y *et al.* Mortality of inhabitants in an area polluted by cadmium : 15 year follow-up. *Occup Environ Med* 1995 **52** : 181-184.

NISHIKUBO T, TAKAHASHI Y, NAKAGAWA Y *et al.* Renal impairment in very low birthweight infants following antenatal indomethacin administration. *Acta Paediatr Jpn* 1994 **36** : 202-206.

NOELS LM, ELSEVIERS MM, DE BROE ME. Impact of legislative measures on the sales of analgesics and the subsequent prevalence of analgesic nephropathy : a comparative study in France, Sweden and Belgium. *Nephrol Dial Transplant* 1995 **10** : 167-174.

NOUWEN EJ, DE BROE ME. Human intestinal versus tissue-nonspecific alkaline phosphatase as complementary urinary markers for the proximal tubule. *Kidney Int* 1994 **47** : S43-S51.

NUYTS GD, ROELS HA, VERPOOTEN GF *et al.* Intestinal-type alkaline phosphatase in urine as an indicator of mercury induced effects on the S3 segment of the proximal tubule. *Nephrol Dial Transplant* 1992 **7** : 225-229.

NUYTS GD, VAN VLEM E, THYS J *et al.* New occupational risk factors for chronic renal failure. *Lancet* 1995 **346** : 7-11.

OSORIO AM, THUN MJ, NOVAK RF *et al.* Silica and glomerulonephritis : case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 1987 **9** : 224-230.

PAYTON M, HU H, SPARROW D, WEISS ST. Low-level lead and renal function in the normative aging study. *Am J Epidemiol* 1994 **140** : 821-829.

PERGANDE M, JUNG K, PRECHT S *et al.* Changed excretion of urinary proteins and enzymes by chronic exposure to lead. *Nephrol Dial Transplant* 1994 **9** : 613-618.

PERNEGER TV, WHELTON PK, KLAG MJ. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs see comments. *N Engl J Med* 1994 **331** : 1675-1679.

PIRKLE JL, SCHWARTZ J, LANDIS JR *et al.* The relationship between blood lead levels and blood pressure and its cardiovascular risk implications. *Am J Epidemiol* 1985 **121** : 246-258.

POMMER W, BRONDER E, GREISER E *et al.* Regular analgesic intake and the risk of end-stage renal failure. *Am J Nephrol* 1989 **9** : 403-412.

POURRAT J, MONTASTRUC JL, LACOMBE JL *et al.* Néphropathie associée à des herbes chinoises : deux cas. *Nouv Presse Méd* 1994 **23** : 1669.

PRASAD GV, ROSSI NF. Arsenic intoxication associated with tubulointerstitial nephritis. *Am J Kidney Dis* 1995 **26** : 373-376.

RANDHAWA PS, SHAPIRO R, JORDAN ML *et al.* The histopathological changes associated with allograft rejection and drug toxicity in renal transplant recipients maintained on FK506. Clinical significance and comparison with cyclosporine. *Am J Surg Pathol* 1993 **17** : 60-68.

REBEL W, BERTSCH T, BODE BLEUEL H. Enzymuria as an indicator of renal pathomorphology. In Jung K, Mattenheimer H, Burchardt U (eds) : *Urinary enzymes in clinical and experimental medicine*. Berlin, Springer-Verlag. 1992, pp. 43-72.

RICH MW, CRECELIUS CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. A prospective study. *Arch Intern Med* 1990 **150** : 1237-1242.

ROCSKAY A, ROBINS TG. Assessment of a screening protocol for occupational renal disease. *J Occup Med* 1994 **36** : 1100-1109.

ROELS HA, LAUWERYS RR, BERNARD AM *et al.* Assessment of the filtration reserve capacity of the kidney in workers exposed to cadmium. *Br J Ind Med* 1991 **48** : 365-374.

ROELS H, LAUWERYS R, KONINGS J *et al.* Renal function and hyperfiltration capacity in lead workers with high bone lead. *Occup Environ Med* 1994 **51** : 505-512.

ROSSI E, MENTA R, CAMBI V. Partially reversible chronic renal failure due to long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Nephrol Dial Transplant* 1988 **3** : 469-470.

SANDLER DP, BURR FR, WEINBERG CR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk for chronic renal disease see comments. *Ann Intern Med* 1991 **115** : 165-172.

SANDLER DP, SMITH JC, WEINBERG CR *et al.* Analgesic use and chronic renal disease see comments. *N Engl J Med* 1989 **320** : 1238-1243.

SCHACHT RG, FEINER HD, GALLO GR *et al.* Nephrotoxicity of nitrosoureas. *Cancer* 1981 **48** : 1328-1334.

SCHERBERICH JE, MONDORF W, SCHOEPPE W. In Losse H, Asscher AW, Lison AE (eds) : *Pyelonephritis. IV Urinary Tract Infection*. New York, Thieme-Stratton, 1980, pp. 176-189

SCHERBERICH JE. Urinary proteins of tubular origin : basic immunochemical and clinical aspects. *Am J Nephrol* 1990 **10** (Suppl. 1) : 43-51.

SEGASOTHY M, SAMAD SA, ZULFIGAR A *et al.* Chronic renal disease and papillary necrosis associated with the long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as the sole or predominant analgesic. *Am J Kidney Dis* 1994 **24** : 17-24.

SELEVAN SG, LANDRIGAN PJ, STERN FB *et al.* Lead and hypertension in a mortality study of lead smelter workers. *Environ Health Perspect* 1988 **78** : 65-66.

SILBERGELD EK. The international dimensions of lead exposure. *Int J Occup Environ Health* 1995 **1** : 336-348.

SINGER L, ROTENBERG D, PUSCHETT JB. Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus : *in vivo* and *in vitro* studies. *J Clin Invest* 1972 **51** : 1081-1090.

SOLOMON R, WERNER C, MANN D *et al.* Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents see comments. *N Engl J Med* 1994 **331** : 1416-1420.

STAESSEN JA, LAUWERYS RR, BUCHET JP *et al.* Impairment of renal function with increasing blood lead concentrations in the general population. The Cadmibel Study Group see comments. *N Engl J Med* 1992 **327** : 151-156.

- STENGEL B, CÉNÉE S, LIMASSET JC *et al.* Organic solvent exposure may aggravate the risk of glomerular nephropathies with chronic renal failure. *Int J Epidemiol* 1995a **24** : 427-434.
- STENGEL B, CHOUQUET C, CÉNÉE S *et al.* Marqueurs précoces de néphrotoxicité : facteurs de variation et reproductibilité. *Rev Epidemiol Santé Publ* 1995b **43** : 494-503.
- STENGEL B. Maladies rénales d'origine toxique professionnelle. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), *Toxicologie-Pathologie professionnelle*, 16-530-H10, 1996, 8 p. *Néphrologie-Urologie*, 18-067-A10, 1996, 8 p.
- STENGEL B. Néphropathies associées à la consommation d'herbes chinoises. Combien de cas en France? Congrès de la Société de Néphrologie. Reims, 10-11 octobre 1996.
- STEWART JH. *Analgesic and NSAID-induced kidney disease*. Oxford University Press, 1993, p. 287.
- TESTUD F, BUISSON I, BOGGIO M *et al.* Intoxication aiguë sévère par le tétrachlorure de carbone. A propos d'un cas. *Arch Mal Prof* 1995 **56** : 635-638.
- THUN MJ, BAKER DB, STEENLAND K *et al.* Renal toxicity in uranium mill workers. *Scan J Work Environ Health* 1985 **11** : 83-90.
- THUN MJ, ELINDER CG, FRIBERG L. Scientific basis for an occupational standard for cadmium. *Am J Ind Med* 1991 **20** : 629-642.
- THYSS A, MILANO G, KUBAR J *et al.* Clinical and pharmacokinetic evidence of a life-threatening interaction between methotrexate and ketoprofen. *Lancet* 1986 **1** : 256-258.
- VAN DE VYVER FL, D'HAESE PC, VISSER WJ. Bone lead in dialysis patients. *Kidney Int* 1988 **33** : 601-607.
- VAN DER HEIJDEN BJ, CARLUS C, NARCY F *et al.* Persistent anuria, neonatal death, and renal microcystic lesions after prenatal exposure to indomethacin. *Am J Obstet Gynecol* 1994 **171** : 617-623.
- VANHAELLEN M, VANHAELLEN-FASTRE R, BUT P *et al.* Identification of aristolochic acid in Chinese herbs. *Lancet*, 1994, **343** : 174.
- VANHERWEGHEM JL, DEPIERREUX M, TIELEMANS C *et al.* Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women : association with slimming regimen including Chinese herbs. *Lancet*, 1993 **341** : 387-391.
- VANHERWEGHEM JL. Une nouvelle forme de néphropathie secondaire à l'absorption d'herbes chinoises. *Bull Mem Acad R Med Belg* 1994 **149** : 128-140.
- VERBERK MM, WILLEMS TE, VERPLANKE AJ *et al.* Environmental lead and renal effects in children. *Arch Environ Health* 1996 **51** : 83-87.
- VOGELZANG NJ, TORKELSON JL, KENNEDY BJ. Hypomagnesemia, renal dysfunction, and Raynaud's phenomenon in patients treated with cisplatin, vinblastine, and bleomycin. *Cancer* 1985 **56** : 2765-2770.
- WAGNER EH. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and renal disease—still unsettled editorial; comment. *Ann Intern Med* 1991 **115** : 227-228.
- WEDEEN RP. Lead nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1986 **8** : 380-383.
- WEDEEN RP. Bone lead, hypertension, and lead nephropathy. *Environ Health Perspect* 1988 **78** : 57-60.
- WEDEEN RP, QIAN LF. Chromium-induced kidney disease. *Environ Health Perspect* 1991 **92** : 71-74.

WEDEEN RP. Heavy metals and the kidney. In Cameron S, Davison AM, Grünfeld JP, Kerr D, Ritz E (eds.) : *Oxford textbook of clinical nephrology*. Oxford University Press, 1992, pp. 837-848.

WING AJ, BRUNNER FP, GEERLINGS W *et al*. Contribution of toxic nephropathies to end-stage renal failure in Europe : a report from the EDTA-ERA registry. *Toxicol Lett* 1989 **46** : 281-292.

WOOLEY PH, GRIFFIN J, PANAYI GS *et al*. HLA-DR antigens and toxic reaction to sodium aurothiomalate and D-penicillamine in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1980 **303** : 300-302.

World Health Organisation. *Principles and methods for the assessment of nephrotoxicity associated with exposure to chemicals*. Environmental Health Criteria 119. WHO Genève, 1991a, pp. 266.

World Health Organisation. *Inorganic mercury*. Environmental Health Criteria 118. WHO Genève, 1991b, pp. 168.

World Health Organisation. *Cadmium*. Environmental Health Criteria 134. WHO Genève, 1992, pp. 280.

YAQOOB M, PATRICK AW, MCCLELLAND P *et al*. Occupational hydrocarbon exposure and diabetic nephropathy. *Diabet Med* 1994 **11** : 789-793.

ZALUSPSKI M, BAKER LH. Ifosfamide. *J Natl Cancer Inst* 1988 **80** : 556-566.

ZAMBRASKI EJ, DUNN MJ. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on renal function. In Stewart JH (ed.) : *Analgesic and NSAID-induced Kidney Disease*. 1993, pp. 147-159.