

Poussières Minérales et Santé

Bulletin d'information documentaire destiné
aux professionnels des poussières minérales
et de la santé



A quelles poussières sommes-nous exposés ?

SOMMAIRE

■ Analyses

- Method-induced misclassification for a respirable dust sampled using ISO/ACGIH/CEN criteria
- Monte Carlo sensitivity analysis and Bayesian analysis of smoking as an unmeasured confounder in a study of silica and lung cancer
- Silica, silicosis and lung-cancer: results from a cohort study in the stone and quarry industry
- Neopterin as a new biomarker for the evaluation of occupational exposure to silica
- Are environmental factors important in primary systemic vasculitis ?

■ Sélection d'articles récents

■ Congrès, colloques

Pour tenter de répondre à cette question, les métrologues font appel en hygiène industrielle à des systèmes de mesurages normalisés, qui dans le domaine des particules, permettent de définir différentes classes granulométriques de poussières en fonction des différentes barrières naturelles de l'organisme humain : la fraction inhalable (ou inspirable) qui a pour cible principale les voies aériennes supérieures, la fraction thoracique qui correspond à une pénétration des particules inhalées au-delà du larynx, et enfin une fraction alvéolaire (ou respirable) qui privilégie la pénétration des particules au niveau des bronchioles respiratoires et des alvéoles du poumon profond. Les fractions thoraciques et alvéolaires (pertinentes pour les poussières siliceuses) constituent des sous-fractions sélectives de la fraction inhalable, obtenues à partir d'échantillonneurs standardisés avec différents seuils de coupure granulométrique. Ces seuils de coupure, pour les conventions de prélèvement thoracique et alvéolaire, se situent en théorie respectivement au niveau des particules de diamètres aérodynamiques moyens de 11,65 et 4,25 μm , et correspondent à une efficacité de 50 % de la collecte des particules. Plus récemment, une convention normalisée de prélèvement des particules (PM_{10}) dans le cadre de la surveillance de la qualité de l'air a également été mise en place et se calque sur la fraction thoracique (souvent à tort associée à la fraction alvéolaire).

Bien que le mesurage des particules ait fait un grand bond en avant au cours de ces dernières années, cette technologie reste très délicate à mettre en œuvre et des discordances sont fréquemment rapportées dans la littérature (comparaison des méthodes de prélèvement, d'appareils de mesure, d'analyses, d'interprétation des résultats, etc.). Les niveaux d'exposition, fort heureusement de plus en plus bas, faisant référence aux faibles doses, mais aussi la "récente apparition" des particules ultrafines qui semblent être négligées par des normes mal adaptées à leur taille ($< 0,1 \mu\text{m}$), ne font qu'attiser les débats vis-à-vis de l'exposition réelle aussi bien des travailleurs, que de la population générale.

En milieu professionnel, les épidémiologistes font également appel à des matrices « emploi-exposition » qui fournissent pour chaque combinaison "branche d'activité X poste de travail" une liste d'expositions professionnelles, mentionnant des indications semi-quantitatives sur le niveau et la fréquence des expositions. Ces données, dont nul ne conteste l'intérêt, ni l'utilité, demeurent néanmoins indissociables des incertitudes qui peuvent subsister au niveau du caractère accidentel ou anormal de l'exposition, du respect des normes des protections individuelles (port de masques), etc.

Enfin, les scientifiques développent depuis plusieurs années des biomarqueurs d'exposition. Le plomb, par exemple, que l'on peut directement doser dans le sang, permet de quantifier la dose interne présente dans l'organisme d'un individu. Concernant les particules minérales, il n'existe à ce jour aucun marqueur d'exposition fiable. Les recherches se concentrent actuellement autour des biomarqueurs d'effet, qui visent à explorer des composés biologiques endogènes modifiés par l'exposition (marqueur de l'inflammation, stress oxydant, etc.).

Ces différentes approches sont toutes complémentaires. La connaissance de l'exposition des individus aux poussières minérales, capitale dans l'évaluation de la relation dose-effet et des risques sanitaires, doit permettre d'assurer une grande vigilance vis-à-vis du respect des valeurs limites d'exposition existantes, mais aussi de faire évoluer ces valeurs et normes aujourd'hui mal adaptées aux particules les plus fines.

Dominique OBERSON-GENESTE

Method-induced misclassification for a respirable dust sampled using ISO/ACGIH/CEN criteria

(Erreur de classification induite par la méthode d'échantillonnage de poussières respirables selon les critères ISO/ACGIH/CEN) Oklahoma, États-Unis

Johnson D.L. and Esmen N.A.

L'exposition aux poussières respirables, qui englobent notamment les poussières entraînant des pneumoconioses, est habituellement caractérisée par la mesure de la concentration massique des particules triées par un échantillonneur censé simuler la pénétration de la poussière dans les régions non ciliées du tractus respiratoire. Ceci sous-entend que cette mesure d'exposition est corrélée de façon correcte à la dose. Il a déjà été démontré antérieurement que la dose pulmonaire réelle pouvait différer de façon importante de celle estimée à partir de ce type d'échantillonneurs (que ce soit pour les fractions inhalables, thoraciques ou respirables), et les biais en découlant pouvaient affaiblir la probabilité de mettre en évidence des relations dose-réponse significatives. De plus, des biais supplémentaires, pour les aérosols respirables essentiellement submicroniques, peuvent venir des estimations de la déposition alvéolaire. Ceci vient du fait que toutes les particules inhalées ne sont pas déposées, qu'elles peuvent rester en suspension et par conséquent être exhalées. La fraction massique de l'aérosol inhalé qui se dépose dans le poumon profond dépend de nombreux facteurs liés au travail (fréquence ventilatoire, respiration nasale ou buccale, volume respiré), de la morphologie individuelle du tractus respiratoire et de la distribution en taille des particules.

Si, de façon indubitable, l'introduction des techniques de mesures d'empoussièrisme basées sur la pénétration différentielle par seuils de taille (diamètre de coupure correspondant à 50 % étant de 10 µm pour la fraction thoracique et de 4 µm pour la fraction respirable) ont marqué un net progrès par rapport aux méthodes plus anciennes, la distorsion entre pénétration et déposition devient de plus en plus criante vu les abaissements techniques des niveaux d'empoussièrisme, et il devient nécessaire d'apprécier les conséquences de cette distorsion en épidémiologie professionnelle, en particulier sur 2 points :

- faible valeur accordée à la relation dose-réponse aux niveaux d'exposition mesurés les plus bas, alors que la relation avec la maladie est nette pour les expositions à des niveaux importants,
- vu les abaissements des niveaux d'empoussièrisme, les niveaux haut et bas d'exposition d'une étude actuelle auraient plus ou moins été considérés dans une étude antérieure tous deux comme bas, en raison des caractéristiques des techniques analytiques du moment.

De plus, force est de constater que, malgré des diminutions drastiques de niveaux d'empoussièrisme dans les secteurs traditionnellement poussiéreux, persiste un reliquat réel de risque pneumoconiotique, dont une explication possible est une erreur de classification vis à vis de l'exposition des travailleurs.

Le but de ce travail est d'estimer si les différences entre doses d'expositions mesurées (par la méthode internationalement acceptée du simple seuil de coupure pour les poussières respirables) et doses "réelles", correspondant à la masse de poussière déposée calculée empiriquement à partir de modèles d'équations déjà prouvées par des travaux antérieurs, ont des conséquences en termes de classification du niveau d'exposition

et peuvent donc induire des biais dans les études épidémiologiques.

Des aérosols fictifs, à 12 plages de distributions de taille, typiques des méthodes de génération employées (condensation, condensation vieillie, fabrications mécaniques à haute ou basse énergie, seules ou combinées) ont été utilisés.

Les échantillons ont été définis par des distributions log-normale, avec des diamètres aérodynamiques médians en masse (DAMM) de 0,1 à 35 µm et des écarts-types géométriques de 1,8 à 3,5, afin de caractériser chaque échantillon individuellement par la taille moyenne des particules et sa dispersion. Une centaine de combinaisons entre ces deux paramètres, DAMM et écart-type géométrique, a été tirée au sort. Ces combinaisons ont fait l'objet de calculs à l'aide d'un logiciel créé à cet effet, afin d'aboutir par simulation (Méthode Monte Carlo) d'une part, aux doses massiques pulmonaires "réelles" déposées et de faire d'autre part, les estimations de doses pénétrées, à partir d'un échantillonneur idéal de poussières respirables. Les comparaisons ont été réalisées pour les voies nasales ou buccales, avec des volumes courants de 750 ml ou 1,5 l, pour une fréquence de 15 cycles/min., en classant en cinq niveaux tant les simulations que les estimations. A ensuite été testée la qualité de l'appariement des couples formés par les deux valeurs de classe obtenues pour chaque aérosol étudié.

Les résultats obtenus montrent des taux de mauvais appariements de 100 % pour les aérosols de DAMM < 5 µm, et d'au moins 42 % pour ceux de DAMM compris entre 5 et 15 µm (ces résultats sont pires que si l'appariement avait été réalisé aléatoirement). Ce n'est que pour des aérosols grossiers de DAMM > 15 µm que les appariements étaient corrects.

Un deuxième essai d'appariement a été fait, prenant en compte, pour les calculs de doses déposées, l'efficacité de la déposition, qui n'excédait 0,40 dans aucune des simulations. L'étendue de la dispersion des classes de doses déposées a donc été réduite de ce facteur, comme la largeur de chaque classe. Cet essai a eu lieu dans un but pragmatique, car une mauvaise concordance entre doses mesurées et doses réelles, sans conséquence sur la catégorisation en classes de niveau n'aurait que peu de conséquence sur le plan épidémiologique. Les taux de mauvais appariement étaient encore sévères, allant d'environ 100 % pour un DAMM submicronique à un niveau de 65 à 95 % pour un DAMM de 5 à 15 µm. Seuls les DAMM > 15 µm bénéficiaient d'un taux de 20 %.

Enfin, la respiration nasale, ou buccale, pas plus que l'importance du volume courant n'affectait les taux de mauvaise classification.

ISO (Organisation Internationale de Normalisation) ; ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) ; CEN (Comité Européen de Normalisation)

Ann. Occup. Hyg., 2004, Vol. 48, 1, 13-20.

EN CONCLUSION

Une attention toute particulière doit être portée lors de la lecture des études épidémiologiques concernant les effets sur le poumon profond des aérosols de poussières à fraction submicronique importante. En effet, les doses au poumon profond estimées à partir des méthodes d'échantillonnage à simple seuil diffèrent fortement des doses réelles, ceci amenant à une mauvaise catégorisation des expositions et minorant vraisemblablement l'effet sanitaire des expositions aux poussières les plus fines.

Monte Carlo sensitivity analysis and Bayesian analysis of smoking as an unmeasured confounder in a study of silica and lung cancer

(Analyse de sensibilité par la méthode de Monte Carlo et analyse Bayésienne de la consommation de tabac comme facteur de confusion non mesuré dans une étude sur la silice et le cancer du poumon), États-Unis

Steenland K. and Greenland S.

L'objectif de cet article méthodologique était de présenter des méthodes de prise en compte d'un facteur de confusion connu mais non mesuré, dans une étude épidémiologique. A titre d'exemple, celles-ci ont été appliquées sur les données d'une étude de cohorte concernant l'exposition à la silice et le cancer du poumon.

La question de l'effet de facteurs de confusions non mesurés et de leur influence éventuelle dans les résultats d'une analyse est courante en épidémiologie. Un exemple classique est celui d'une cohorte rétrospective de travailleurs, dans laquelle l'information sur la consommation de tabac des sujets n'est pas disponible. S'il s'agit par exemple d'ouvriers exposés à l'inhalation d'un produit potentiellement cancérigène, que la pathologie d'intérêt est le cancer du poumon, et que la mortalité de la cohorte est comparée à celle de la population générale par le calcul de SMR (Standard Mortality Ratio qui définit le rapport mortalité observée/mortalité attendue), le tabac est un facteur de confusion potentiel dans les analyses. En effet, la consommation de tabac d'une population d'ouvriers est en moyenne plus élevée que celle de la population générale. Si l'on observe un SMR supérieur à 1 et significatif, la question du rôle du tabac dans l'augmentation de mortalité observée est ouverte, face à la possibilité d'attribuer cette augmentation à l'exposition.

L'analyse de sensibilité est une façon possible de se pencher sur cette question. Une méthode classique consiste à évaluer l'augmentation de la mortalité par cancer du poumon attendue dans la cohorte par rapport à la population générale du fait de la différence de consommation de tabac, en faisant des hypothèses sur cette consommation et le lien quantitatif consommation-mortalité (le calcul se base sur la proportion de fumeurs dans la cohorte et dans la population générale, ainsi qu'au taux de mortalité relatif des fumeurs). Le SMR observé est alors comparé avec cette augmentation attendue : s'il est supérieur, l'excès de décès observé n'est pas seulement dû au tabac et le rôle éventuel de l'exposition peut être abordé. Un SMR ajusté peut aussi être obtenu en divisant

le SMR brut par cette augmentation attendue. Il n'est cependant pas possible d'obtenir d'intervalle de confiance sur ce SMR ajusté, ce qui limite la discussion des résultats.

Les auteurs proposent d'utiliser la méthode de Monte Carlo ou l'analyse Bayésienne pour, en plus de calculer des SMR ajustés, obtenir des intervalles de confiance. On peut rappeler brièvement que la méthode de Monte Carlo est basée sur la simulation d'une expérience aléatoire pour estimer la distribution d'une variable. L'analyse Bayésienne quant à elle utilise une distribution a priori des paramètres étudiés et la combine avec les observations.

A titre illustratif, les auteurs reprennent les données d'une étude de cohorte sur la silice cristalline et le cancer du poumon, où un SMR de 1,60 (IC 95 % : 1,31-1,93) avait été initialement trouvé. La consommation de tabac des sujets étant inconnue, son rôle dans cette surmortalité restait donc posé. Les seules informations disponibles provenaient d'une enquête dans un échantillon de 200 travailleurs, qui leur ont permis d'introduire des hypothèses sur la proportion de fumeurs dans la cohorte. En modélisant les effets du tabac sur la mortalité et simulant 5 000 fois l'augmentation de mortalité attendue, ils ont pu obtenir autant de SMR ajustés par la méthode de Monte Carlo. Le SMR ajusté final en est la moyenne, égale à 1,43, avec un intervalle de confiance de 1,15-1,78. Le résultat trouvé dans l'analyse Bayésienne est très voisin.

Les résultats obtenus sont peu différents du résultat initial (le SMR est tout de même diminué, et son intervalle de confiance décalé), car la différence de consommation de tabac entre la cohorte et la population générale n'est pas considérable. Par rapport à une simple discussion qualitative du rôle éventuel du tabac, et à une analyse de sensibilité classique, ces résultats apportent un point de vue quantitatif, qui peut être particulièrement utile quand les biais sont plus prononcés que dans l'exemple.

Am. J. Epidemiol. 2004; 160:384-392

EN CONCLUSION

Cet article méthodologique présente des méthodes possibles de prise en compte du rôle du tabac (par exemple) dans une étude de cohorte où la consommation ne serait pas connue. Dans les études sur les poussières minérales, où l'on est classiquement susceptible de suivre des cohortes d'ouvriers dans lesquelles la consommation de tabac n'est pas connue, ces méthodes peuvent être intéressantes à utiliser. On remarquera toutefois que le SMR ajusté qui aurait été obtenu avec l'analyse de sensibilité « classique » est très proche de celui des auteurs (1,47), sans utiliser de modélisation. Le gain des méthodes exposées est de pouvoir calculer un intervalle de confiance pour ce SMR ajusté, et donc aller plus loin dans la discussion. Dans l'exemple donné, le SMR ajusté reste significatif, donc on peut conclure que l'augmentation de mortalité observée n'est pas due qu'au tabac, et le rôle de l'exposition à la silice peut donc être évoqué avec plus de poids. Il faut toutefois préciser que la mise en oeuvre pratique de ces méthodes n'est pas forcément simple, et ne pas oublier que les résultats sont dépendants d'hypothèses introduites à la base. Le « coût » de ces méthodes est à mettre en balance du gain à en espérer dans le cas de biais potentiels réduits.

Silica, silicosis and lung-cancer: results from a cohort study in the stone and quarry industry

(Silice, silicose et cancer du poumon : résultats d'une étude de cohorte dans le secteur des carrières et de l'industrie de la pierre), Allemagne

Ulm K., Gerein P., Eigenthaler J., Schmidt S., Ehnes H.

L'objectif de ce travail était d'étudier l'exposition passée à la silice de travailleurs allemands indemnisés pour une silicose, de comparer leur mortalité à celle de la population générale, et d'examiner si des liens avec les niveaux d'exposition pouvaient être observés.

La relation entre silice et silicose est connue depuis longtemps. En 1996, la silice a également été placée sur la liste 1 (cancérogène avéré) du Centre International de Recherche sur le Cancer pour son lien avec le risque de cancer du poumon. Les études épidémiologiques ayant entraîné ce classement sont cependant principalement des études sur des populations de personnes atteintes de silicose (chez lesquelles le risque de cancer du poumon est augmenté), et la question de savoir si l'exposition à la silice peut entraîner un cancer du poumon sans silicose préalable reste ouverte.

La question que se posent les auteurs est celle de la possibilité d'identifier, chez des personnes atteintes de silicose, celles qui sont à risque le plus élevé de développer un cancer du poumon, en terme de niveaux d'exposition passés. De façon parallèle, ils s'interrogent sur la possibilité d'établir un seuil d'expositions à « faible » risque.

Une cohorte a été constituée en Allemagne à partir de tous les travailleurs indemnisés pour une silicose entre 1988 et 2000 et ayant exercé une activité dans l'industrie de la pierre ou des carrières. Leur mortalité a été suivie jusqu'en 2001, les causes de décès étant extraites des certificats de décès.

Les niveaux d'exposition passés à la silice ont été évalués à partir des histoires professionnelles détaillées des travailleurs, par des hygiénistes industriels pour ce qui concerne les sujets des premières années, qui ont élaboré une matrice emplois-expositions utilisées pour les sujets suivants. Les consommations de tabac de chacun étaient connues, puisqu'elles sont renseignées dans le dossier de demande d'indemnisation.

Les analyses ont consisté en des comparaisons de la mortalité à celle de la population allemande (calculs de SMR), et en des comparaisons internes à la cohorte (modèles de Cox).

L'effectif de la cohorte est de 440 personnes, vivantes au moment de l'indemnisation de leur silicose, avec un âge médian de 62 ans à ce moment. 144 étaient décédés fin 2001, soit deux fois plus qu'attendu, l'excès étant significatif. Les décès par maladie respiratoire non maligne (majoritairement par silicose) étaient dix fois plus élevés par rapport à mortalité de la population générale, et les 16 décès par cancer du poumon observés par ailleurs représentaient un excès de 140 %, significatif.

L'analyse des expositions montre un niveau cumulé médian de 18,9 mg/m³-années, pour un niveau d'exposition médian de 0,58 mg/m³ et au moins égal à 0,10 mg/m³. L'exposition maximale subie est par ailleurs supérieure à 0,15 mg/m³ pour chacun des sujets. Dans les analyses internes visant à étudier les facteurs de risque de décès par cancer du poumon, aucune association avec les niveaux d'expositions n'est observée, la consommation de tabac étant le seul facteur ressortant comme associé à la mortalité.

Au final, les auteurs observent que les personnes atteintes de silicose ont un risque de cancer du poumon augmenté, mais qu'il n'y a pas de lien visible parmi elles entre leur niveau d'exposition passée à la silice et ce risque. Au regard de la réduction du risque de silicose, ils estiment que les mesures à prendre seraient que le niveau moyen d'exposition des travailleurs ne devrait pas dépasser 0,10 mg/m³, et le niveau maximal 0,15 mg/m³. N'observant pas de lien entre niveau d'exposition et mortalité, ils estiment que la réduction de la mortalité dans ces populations passe par la prévention de la silicose elle-même.

International J. Cancer :108, 907-911; 2004

EN CONCLUSION

La question des niveaux d'expositions nécessaires pour réduire le risque de silicose est controversée. Au regard des niveaux d'expositions antérieurs observés dans une population de malades, les auteurs recommandent de fixer des seuils d'exposition inférieurs au minimum observé. Cela part du principe qu'au moins, on sait que le risque existe à ces niveaux d'exposition. Ce type de recommandation dépend bien entendu de la qualité de l'évaluation des niveaux d'exposition faite dans l'étude.

L'autre résultat intéressant est l'absence de lien observé entre niveau d'exposition à la silice et mortalité par cancer. Actuellement, la question sur la nature exacte du lien entre silice et cancers du poumon reste ouverte (le développement préalable d'une silicose est-il obligatoire notamment). Dans cette étude, parmi les sujets atteints de silicose, tous exposés dans leur passé professionnel, les décès par cancer du poumon n'ont pas touché les personnes nécessairement les plus exposées. Cette observation serait en contradiction avec l'hypothèse d'un lien entre silice et cancer du poumon indépendamment de la survenue d'une silicose, mais les interprétations doivent rester prudentes.

Neopterin as a new biomarker for the evaluation of occupational exposure to silica

(La néoptérine, un nouveau biomarqueur d'évaluation de l'exposition professionnelle à la silice), Turquie

Altindag Z.Z., Baydar T., Isimer A., Sahin G.

Aujourd'hui, la relation entre la silice et le système immunitaire ne fait plus aucun doute, même si l'on ignore encore la nature exacte des mécanismes mis en cause. En effet, chez l'homme l'association entre différentes maladies auto-immunes (sclérodémie systémique, glomérulonéphrite, arthrite rhumatoïde, etc.) et la silicose a été maintes fois observée. Par ailleurs, le macrophage, cellule alvéolaire du poumon profond en contact direct avec la silice, se trouve également être acteur à la fois de l'immunité naturelle, dite non spécifique (réaction inflammatoire), et de l'immunité spécifique à médiation humorale (production d'anticorps par lymphocytes B) ou cellulaire (activation des lymphocytes T). Le rôle déterminant du macrophage alvéolaire dans la silicose a été montré aussi bien chez l'animal que chez l'homme (présence dans les espaces alvéolaires d'un afflux de macrophages, lymphocytes, neutrophiles, production de substances réactives oxygénées, sécrétions de cytokines inflammatoires, présence d'auto-anticorps, etc.).

Dans cette étude, les auteurs se sont intéressés à un marqueur de l'immunité à médiation cellulaire, la néoptérine. Cette molécule, produite par le macrophage activé par l'IFN- γ (interféron- γ , lui-même produit par une stimulation des lymphocytes T), est un constituant normal du sang et de l'urine chez l'homme sain. Son augmentation, dans les différents milieux biologiques, témoigne d'un ébranlement immunitaire et constitue aujourd'hui un marqueur en cancérologie (organes génitaux), de détection précoce des récurrences des maladies tumorales ou de détection des rejets d'allogreffes (son augmentation précède de 24 à 48 heures les signes cliniques). L'objectif de cette étude était donc d'observer les taux sanguins et urinaires de travailleurs exposés à la silice, et de les comparer à des sujets témoins, non exposés.

Les sujets exposés à la silice, 22 hommes (âgés de 24 à 43 ans) ont été recrutés dans le département de meulage d'une fonderie, alors que le groupe témoin était constitué de 20 hommes non exposés. Un questionnaire a permis de renseigner pour chaque sujet, son âge, son histoire professionnelle, état de santé général et habitudes tabagiques. En parallèle, l'exposition des travailleurs aux poussières respirables (coupure à 5 μm) a été mesurée par des collecteurs individuels et la concentration en quartz ultérieurement déterminée par spectrophotométrie infrarouge. Enfin, des prélèvements de sang

et d'urine ont été réalisés chez tous les sujets de l'étude, afin de procéder aux dosages de néoptérine et de créatinine urinaire.

Les résultats d'analyses ont montré une augmentation statistiquement significative ($p < 0,05$) dans le groupe de personnes exposées à la silice par comparaison au groupe des témoins, aussi bien pour les taux de néoptérine sanguins ou urinaires. D'autres comparaisons, réalisées à l'intérieur même du groupe de travailleurs exposés, ont également permis d'établir une relation significative entre l'augmentation du taux de néoptérine urinaire et le nombre d'années travaillées. De même, les sujets exposés présentant des symptômes respiratoires (toux, expectoration abondante) avaient des taux urinaires de néoptérine supérieurs aux sujets exposés sans symptômes apparents, soit respectivement 205,73 et de 132,13 $\mu\text{mol}/\text{mol}$ de créatine. Aucune association significative n'a été observée entre les dosages de néoptérine et la consommation de tabac ou l'âge des sujets.

Les auteurs font eux-mêmes le constat que les valeurs d'expositions individuelles mesurées dans les différents secteurs du département sont en moyenne très élevées (poussières alvéolaires de $16,70 \pm 1,01 \text{ mg}/\text{m}^3$ et quartz $0,72 \pm 0,34 \text{ mg}/\text{m}^3$) et très supérieures aux valeurs réglementaires appliquées dans de nombreux pays, soit de 4 à $10 \text{ mg}/\text{m}^3$ pour les poussières alvéolaires et $0,1 \text{ mg}/\text{m}^3$ pour le quartz.

Cette étude met cependant en évidence l'augmentation des concentrations de néoptérine dans le sang et les urines chez les travailleurs exposés à la silice. Cette molécule, dont son augmentation est déjà connue chez l'homme pour être un marqueur prédictif de l'atteinte précoce du système immunitaire, est également un indicateur de l'état du stress oxydant régnant au niveau cellulaire. Il est à noter que d'autres travaux ont déjà démontré chez les mineurs, l'implication d'enzyme anti-oxydante (GSH), de cytokines (TNF- α ; IL-6) au cours de l'évolution de la pneumoconiose vers la fibrose massive progressive.

Int. Arch. Occup. Environ. Health (2003) 76 : 318-322

EN CONCLUSION

Cette étude est la première à démontrer une augmentation des taux de néoptérine, biomarqueur de l'activation de cellules immunitaires, dans le sang et les urines de travailleurs exposés à la silice. Cette augmentation corrélée aux nombres d'années d'exposition à la silice, semble confirmer son statut de marqueur d'effet précoce déjà connu dans d'autres pathologies. Des travaux supplémentaires, réalisés sur un nombre de sujets plus important, et exposés à de plus faibles concentrations, demandent à confirmer ce résultat, et à situer le rôle joué par la néoptérine au cours de l'évolution et la progression de la silicose.

Are environmental factors important in primary systemic vasculitis ?

(Existe t-il des facteurs environnementaux importants dans les vascularites systémiques primitives ?), Royaume-Uni

Lane S.E., Watts R.A., Bentham G., Innes N.J., Scott, D.G.I.

Les vascularites systémiques primitives (VSP) sont un groupe de maladies relativement rares d'étiologie inconnue. Plusieurs facteurs environnementaux ont déjà été relatés, en particulier l'exposition aux particules de silice ou aux poussières de céréales (VSP en général), ainsi que l'exposition aux hydrocarbures pour la granulomatose de Wegener (GW), la polyangéite microscopique (PAM) et les glomérulonéphrites. D'autres facteurs, tels l'exposition aux fumées de soudure, aux pesticides, ou une histoire familiale ou personnelle, d'allergie (avec ou sans désensibilisation), une vaccination récente, des infections diverses (VHB, VHC, parvovirus B19) ont déjà été retrouvés avec des liens plus ou moins forts suivant le type de vascularite.

L'objectif de l'étude est de tester l'association entre VSP et divers facteurs de risques environnementaux, dans le cadre d'une étude cas-témoins réalisée dans la région de Norfolk (Est de l'Angleterre) : cette région se prête bien à des études épidémiologiques de qualité, vu le drainage en première intention de la quasi-totalité des patients de la zone vers un seul hôpital, d'où la mise en place depuis janvier 1988 d'un registre prospectif des vascularites. Les 75 VSP inclus représentent la quasi-totalité des cas incidents vivants, enregistrés entre mai 1988 et juillet 2000, se ventilant en 47 GW, 12 PAM, et 16 Syndromes de Churg-Strauss (SCS). A ces cas, sont appariés 220 sujets indemnes de vascularite, 19 sujets atteints de vascularite secondaire, complétés, de façon spécifique aux SCS, par 34 sujets asthmatiques. Les critères d'exclusion étaient la présence de maladies auto immunes (en raison de lien entre ces pathologies et les facteurs d'intérêt), ainsi que les patients déments, handicapés mentaux ou atteints de troubles cognitifs.

Cas et témoins ont été enquêtés par un questionnaire bâti pour apprécier les facteurs d'intérêt et les facteurs de confusion potentiels. Tous les sujets ont été enquêtés par le même enquêteur (au courant du statut cas ou témoin), à l'exception des asthmatiques questionnés par un deuxième enquêteur expérimenté. Le premier travail des enquêteurs était de retrouver la date du premier symptôme attribuable (PSA) à la vascularite, les questions ultérieures portant exclusivement sur les expositions antérieures à ce PSA. Les expositions à la silice, aux solvants et métaux ont été recherchées dans l'année index (année précédent le PSA) et dans l'année précédant l'interview pour les 83 premiers témoins appariés en fonction de l'âge aux cas de PSA. Pour les autres témoins appariés

en fonction de l'âge, l'investigation portait sur l'année précédant la présence de PSA des individus malades. Tous les cas et témoins ont aussi été interrogés sur leur vie entière.

Les expositions à la silice étaient définies en 4 classes sur le plan quantitatif, et subdivisées en silice d'origine agricole (moissonneurs, travailleurs du grain hors moisson, résidents proches de lieux de moisson), et non agricole (sableurs, mineurs, BTP...).

Le questionnaire détaillait complètement les facteurs environnementaux liés aux fermes en particulier contact antérieur (professionnel ou non) avec ferme/agriculture (vie professionnelle entière et pendant l'année index), exposition au grain et/ou au bétail l'année index, type de contact (résident, travailleur, visiteur), et fréquence d'exposition.

La présence d'anticorps de type ANCA (anticorps cytoplasmiques antinucléaires) observée chez les patients atteints de VSP a été notée, mais, le changement dans leur usage clinique et dans les méthodes utilisées pour leur identification introduit un biais évident à leur sujet.

Les liaisons positives trouvées dans cette enquête montrent que le contact avec une ferme tout au long de la vie professionnelle est associé avec les VSP (Odds Ratio (OR) : 2,2 [Intervalle de Confiance 95 % : 1,2-3,8]) et les GW 2,7 [1,3-5,7]. Le contact avec une ferme l'année index est associé avec les VSP 2,3 [1,2-4,6], les GW 2,7 [1,2-5,8] et les PAM 6,3 [1,9-21,6]. Une association est trouvée, pour les hauts niveaux d'exposition à la silice l'année index avec les VSP 3,0 [1,8,4] et les SCS 5,6 [1,3-23,5], pour les hauts niveaux d'exposition aux solvants avec les GW (année index 4,8 [1,2-19,8] : vie professionnelle entière 3,4 [1,3-8,9]) et les VSP (vie professionnelle entière 2,7 [1,1-6,6]). Les liens avec l'allergie médicamenteuse se font avec les VSP 3,6 [1,8-7] et les GW 4 [1,8-8,7], et, pour l'allergie en général, avec les VSP 2,2 [1,2-3,9] et les GW 2,7 [1,4-5,7]. Si les associations trouvées avec la silice ne montrent pas de tendance significative avec la durée de l'exposition, l'OR pour les travaux de plus de 40 ans est significatif 2,63 [1,03-6,73]. Enfin, la silice d'origine agricole est faiblement liée aux PSV 4,4 [1,1-18,1], alors que la silice d'autre origine ne l'est pas.

Arthritis and Rheumatism, 2003, Vol. 48, 3, 814-23.

EN CONCLUSION

Une association significative a été trouvée pour la première fois entre le contact avec une ferme et déclenchement d'une VSP. S'il n'a pas été possible d'individualiser l'exposition en cause, les contacts avec les animaux (en particulier vaches et poulets) montrent une association plus forte que le contact avec les céréales. Si la plausibilité du rôle d'un agent infectieux dans le déclenchement d'une VSP est réelle, on ne peut écarter les contacts avec les aliments pour animaux, les antibiotiques, désinfectants et pesticides divers. Il est nécessaire d'initier d'autres études pour tester la reproductibilité de la liaison dans d'autres populations, et d'initier une analyse prospective des cas incidents comparés à des témoins locaux. Par ailleurs, les liens antérieurement rapportés avec la silice, les solvants et l'allergie ont été retrouvés.

SÉLECTION D'ARTICLES RÉCENTS

Articles en français

Particules dispersées dans l'air des lieux de travail : un risque pour la santé. Fabriès J.-F. Revue de médecine du travail, 2003, XXX, 3, p.22-28

Évaluation du risque silicogène dans une entreprise de céramique du centre tunisien. T. Khalfallah, M.-A Henchi, N. Chaari, A. Hidri, M. Akrouf
Revue de médecine du travail, 2004, Janvier-Février.

Bronchopneumopathie obstructive. A. Chaouat.- Revue des Maladies Respiratoires, 2004, 21 : 845-848

Exacerbations et décompensations de BPCO. A. Cuvelier, J.F. Muir.-Revue des Maladies Respiratoires, 2004, 21 : 856-859

L'asthme professionnel. N. Massin, F. Pillière, F. Roos, G. Dornier, M. Puzin. Edition INRS, le Point des connaissances sur. ED 5025, 2004, 4p.
<http://www.inrs.fr>

CONGRÈS, COLLOQUES

19-22 Avril 2005 PÉKIN (Chine).

10e Conférence internationale sur les maladies respiratoires professionnelles.

Thème : pathologie, pathogénèse, diagnostic et traitement des maladies respiratoires professionnelles ; Surveillance médicale des travailleurs exposés à des risque respiratoires, etc.

<http://www.ICORD2005.com>.

25-27 Mai 2005 CANNES-MANDELIEU (France).

28es Journées nationales de santé au travail dans le bâtiment et les travaux publics.

Thème : Cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction.

e-mail : svogt-rmp@wanadoo.fr.

18-23 Septembre 2005 Orlando (Etats-Unis, Foride). " La sécurité ça paye ! " XVIIe Congrès mondial sur la sécurité et la santé au travail.

<http://www.safety2005.org>.

Comité de suivi

C. Amoudru

J. Aubijoux (FIVA)

D. Decherf, Dr Hourtoule, M. Marquet (CANSSM)

P. Cattaert, E. Magro, A. Papon (MinEFI)

D. Choudat (Mal. prof. Hop.Cochin Paris)

M. Cocude

M.C. Jaurand (INSERM 9909)

F. Del-Gratta, C. Gillet, G. Lacroix (INERIS)

C. Lherm, Mme Rieubernet, O. Siruguet (Min. du Travail),

B. Mahieu

D. Oberson-Geneste (Toxibio-consultant)

F. Roos, D. Lafon (INRS)

R. Simand (CdF)

P. Wang

Ont collaboré à ce numéro :

B.FONTAINE (AMEST, ex CDMT, Lille)

J.L. MARCHAND (INVS)

D. OBERSON-GENESTE (Toxibio-consultant)

Poussières Minérales et Santé

Publication de L'INERIS sur financement du Ministère de l'Economie, des Finances et de l'Industrie.

La présente publication constitue une sélection et une présentation des articles et des travaux scientifiques publiés en la matière. Elle n'exprime pas nécessairement l'opinion des chercheurs ayant participé à la sélection.

Le lecteur est invité à se reporter au texte intégral des articles présentés.

Directeur de Publication

Georges LABROYE

Rédacteur en chef

Dominique OBERSON-GENESTE

Maquette et diffusion

Blandine BERTHE

E-mail : Blandine.Berthe@ineris.fr

Directeur de la Rédaction

Ghislaine LACROIX

Coordination et contact

Chantal GILLET

E-mail : Chantal.Gillet@ineris.fr

INERIS - Direction de la Communication

B.P. 2 - 60550 Verneuil-en-Halatte

Tél. : 03 44 55 64 37 - Fax : 03 44 55 62 25

Document consultable sur <http://www.ineris.fr>

Date de parution : 2000 - Dépôt légal en cours - ISSN en cours