

# POUSSIÈRES MINÉRALES ET SANTÉ

Publication de L'INERIS sur financement du ministère des Finances et de l'Industrie et de Charbonnages de France

## EDITORIAL

### LE STRESS OXYDANT

Numéro 2 - août/septembre 2001

L'étude du stress oxydant constitue sans doute une des voies les plus prometteuses en terme de traitement des pneumoconioses ; c'est pourquoi nous avons choisi de présenter plusieurs publications sur ce thème.

Le stress oxydant a été défini comme un "déséquilibre entre les systèmes prooxydants et antioxydants en faveur des premiers, et source d'effets toxiques potentiels". L'inflammation et la cancérogenèse sont, parmi les effets biologiques liés au stress oxydant, les plus étudiés et toujours très discutés dans le cadre des études aussi bien humaines qu'expérimentales, spécifiquement liées au domaine des poussières minérales.

Le système prooxydant est classiquement décrit par la formation des substances réactives oxygénées d'origine cellulaire (macrophages et neutrophiles) via les mécanismes de phagocytose des particules, mais également par la capacité intrinsèque des particules (silice, charbon) à exprimer ou générer ces substances réactives oxygénées (ROS). De ce dernier point découlent deux notions essentielles qui concernent d'une part, la connaissance de la physicochimie de surface des particules et d'autre part, l'aspect relatif à la taille des particules.

En effet, l'intérêt croissant pour les particules ultrafines (< 100 nm) générées par de nouvelles technologies de production met l'accent sur la nocivité spécifique de ces particules. A masse égale (10 µg/m<sup>3</sup>), la cellule aura à gérer la présence d'environ 20 particules d'un diamètre de 1 µm, alors qu'elles seront plus de deux millions pour un diamètre moyen de 20 nm avec comme conséquence directe une libération cellulaire de ROS bien plus importante, à laquelle vient s'ajouter une concentration surfacique également croissante et source potentielle de production de radicaux et substances réactives.

Dans ce contexte, les mesures de PM 10 et PM 2,5 (particules de diamètre aérodynamique inférieur à 10 µm, et à 2,5 µm) présentées dans la plupart des études semblent être aujourd'hui un paramètre trop grossier, au regard de ce problème. Il est donc indispensable de développer l'étude des poussières inframicrométriques (PM 1). Pour estimer plus finement les risques pour la santé, l'expression des doses d'exposition devra évoluer d'une concentration massique vers une concentration en nombre associée à une granulométrie.

**Dominique OBERSON-GENESTE**

#### Membres du comité de suivi

J. Aubijou, D. Decherf (CANSSM)  
P. Bonneville, H. Reyna (Min. de l'Industrie)  
D. Choudat (Cochin Paris)  
M. Cocude (CORSS)  
M.C. Jaurand (INSERM 9909)  
A. Pichard, C. Gillet (INERIS)  
R. Lemée (CAN)  
C. Lherm, Dr Amoudru, Mme Rieubernet,  
O. Siruguet (Min. du Travail),  
B. Mahieu (CdF)  
M. Marquet (Union Régionale du Nord)  
D. Oberson-Geneste (APESA)  
F. Roos, D. Lafon (INRS)  
R. Simand (HBCM)  
B. Wallaert (CHU de Lille)

#### P.M.S.

Bulletin d'information sur l'impact des poussières minérales sur la santé.  
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**  
Directeur de la Rédaction  
**Annick PICHARD**  
Rédacteur en chef  
**Dominique OBERSON-GENESTE**  
Coordination et contact  
**Chantal GILLET**  
INERIS - B.P. 2 - 60550 Verneuil-en-Halatte  
Tél. : 03 44 55 65 95  
E-mail : Chantal.Gillet@ineris.fr

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

Ont collaboré à ce numéro :  
Pr. J. AMEILLE (PARIS V), Dr A. BRICHET (CHU LILLE), P. DELALAIN (INERIS),  
D. OBERSON-GENESTE (APESA), Dr E. ORLOWSKI (Méd. Travail, Paris)

**INERIS**

INSTITUT NATIONAL DE L'ENVIRONNEMENT INDUSTRIEL ET DES RISQUES

## The role of oxidative stress in diseases caused by mineral dusts and Fibers : Current status and future of prophylaxis and treatment Gulumian M.

Dans les pathogénicités des particules minérales et des fibres entrent en jeu des phénomènes inflammatoires avec intervention de médiateurs de l'inflammation, de dérivés actifs de l'oxygène.

L'article passe en revue les différentes substances ayant fait l'objet d'études dans le but de prévenir ou de traiter les pathologies dues aux particules minérales et aux fibres. Les substances sont classées en fonction de leur mode d'action théorique.

Masquer les sites actifs de surface des particules minérales ou des fibres : les sels d'aluminium, le polyvinylpyridine N-oxyde (PVNO), l'amiodarone et les organosilanes ont fait l'objet d'études *in vitro*. Aucun rôle chez l'homme prophylactique ou thérapeutique n'est montré.

**Protection, vis-à-vis du stress oxydatif** : la tétrandrine, l'acide ascorbique, la 21-aminostéroïde, les enzymes anti-oxydantes (Superoxyde dismutase, Catalase), la carotène-vitamine A, les mesures diététiques, le dibutyl AMP cyclique, le fer oxydé et les chélateurs du fer. Ces substances ont visiblement des propriétés anti-inflammatoires très théoriques sans études validées chez l'homme.

Action sur les médiateurs de l'inflammation : ici aussi, c'est un rôle anti-inflammatoire *in vitro* qui est montré, sans données sur des études en pathologie humaine. Sont décrits les antagonistes des récepteurs de l'Interleukine 1, les liposomes contenant de la dexaméthasone, le b-FGF, les anticorps anti-CD 11a et 11b, facteurs d'inhibition de l'adhésion cellulaire.

*Mol. Cell. Biochem.*, 1999, 196: 69-77

### EN CONCLUSION

L'article est une revue générale bien faite qui traite des concepts bio-pathologiques et des possibilités thérapeutiques. On peut regretter que ne soient pas mentionnées les études *in vitro* menées avec le glutathion qui est une molécule potentiellement utilisable en clinique.

## Antioxidant treatment attenuates cytokine and chemokine levels in murine macrophages following silica exposure

Barrett E.G., Johnston C., Oberdörster G. and Finkelstein J.N.

L'exposition à la silice chez l'animal se traduit par l'augmentation de l'expression de cytokines (TNF- $\alpha$ ,

IL-1) et chemokines (MCP-1 (Monocyte Chemotactic Protein), MIP-1 $\alpha$  (Macrophage Inflammatory Protein), MIP-1 $\beta$  et MIP-2) qui vont contribuer, au sein d'un réseau complexe de réactions, à l'installation de la réaction inflammatoire et plus tardivement à la fibrose pulmonaire. MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  ont un pouvoir chimiotactique et stimulant essentiellement vis-à-vis des monocytes et lymphocytes T, alors que MIP-2 exerce le même type d'effet sur les neutrophiles. Parmi les cellules à l'origine de cette inflammation, les macrophages alvéolaires et les polynucléaires neutrophiles disposent par ailleurs de systèmes enzymatiques capables de réguler la production de radicaux libres très réactifs et générateurs des espèces réactives oxygénées (ROS) toxiques.

Le but de ces travaux était d'élucider la cascade d'événements, mettant en jeu la silice, les enzymes anti-oxydantes, les ROS et l'activation de gènes pro-inflammatoires.

Les tests *in vitro* d'exposition à la silice cristalline (9, 18 et 35  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) réalisés sur une lignée cellulaire de macrophages murins (RAW 264.7) ont permis d'observer, après 6 ou 24 heures d'exposition, l'augmentation dose et temps dépendant de l'expression des ARNm codant pour le TNF- $\alpha$ , ainsi que les chemokines MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  et MIP-2. Au niveau extracellulaire, le TNF augmente quel que soit le temps d'exposition uniquement aux deux plus fortes concentrations.

Le pré-traitement des cellules par différents anti-oxydants (DMSO, glutathion réduit (GSH), N-acéthyl-L-Cystéine (NAC)) permettant de limiter la production des ROS ont entraîné dans les mêmes conditions d'exposition à la silice (35  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) une réduction respectivement de 40, 20 et 42 % de l'expression des ARNm du TNF- $\alpha$ , et 90, 32 et 53 % du TNF- $\alpha$  présent dans les milieux de culture. L'efficacité des traitements est analogue pour les ARN messagers codant pour MCP-1, MIP-2, MIP-1 $\alpha$  et MIP-1 $\beta$ , à l'exception de GSH pour les deux dernières chemokines. Des essais complémentaires, destinés à élucider l'implication du GSH (naturellement présent dans les cellules en tant que substrat d'une enzyme anti-oxydante) dans le développement de la réaction inflammatoire, ont conduit aux résultats suivants :

- la silice entraîne une forte diminution du taux de GSH total,
- le pré-traitement par GSH élève le niveau intracellulaire de GSH des cellules traitées ou non par la silice en fournissant les acides aminés essentiels à la synthèse intracellulaire de GSH,

- le traitement par NAC permet aux cellules exposées à la silice de retrouver un taux de GSH comparable aux cellules témoins.

Au vu de ces résultats, il semblerait que le taux de GSH intracellulaire soit déterminant dans la régulation de l'expression des gènes pro-inflammatoires. Cependant des essais complémentaires ont montré que, sur des cellules exposées à la silice, la déplétion intracellulaire de GSH ne se traduit pas par une modification de l'expression de ces gènes. Ceci semble indiquer que les substances réactives oxygénées puissent aussi agir sur l'activation des gènes de transcription indépendamment du taux de GSH.

Plusieurs points encore obscurs sont soulevés dans la discussion et notamment celui de savoir si les ROS peuvent agir directement en tant que second messager sur l'activation du facteur commun de transcription (NF- $\kappa$ B), ou indirectement en jouant sur le rapport GSH oxydé/réduit, lui-même activateur de NF- $\kappa$ B. Enfin, connaissant le pouvoir de régulation du TNF- $\alpha$  et l'IL-1 sur l'expression de plusieurs chemokines, l'utilisation de traitements anti-oxydants pourrait avoir des répercussions à différents niveaux des cascades de régulation.

*Toxicol. Applied Pharmacol., 1999, vol. 158, 211-220*

#### EN CONCLUSION

**Ces travaux ont montré *in vitro* que la modification du rapport intracellulaire de glutathion oxydé/réduit, cible privilégiée de la silice, est corrélé au moins en partie à l'activation des gènes pro-inflammatoires. Cependant la complexité des systèmes de régulation laisse encore place à de nombreuses questions concernant le rôle des ROS dans le développement de la réaction inflammatoire.**

### **Silica-induced chemokine expression in alveolar type II cells is mediated by TNF-alpha-induced oxidant stress**

**Barrett E.G., Johnston C., Oberdörster G. and Finkelstein J.N.**

L'hypothèse initiale est que les interactions cellule-silice entraînent une up-régulation de la production de TNF dont découle une activation en cascade de la production de dérivés actifs de l'oxygène, puis celle de l'expression des gènes de MIP-II (Macrophage Inflammatory Protein) et de MCP-I (Monocyte Chemotactic Protein) dans les cellules de type II.

Les auteurs ont utilisé une lignée de cellules épithéliales alvéolaires immortalisées par le virus SV40 exposées à

la cristobalite et à divers anti-oxydants. Ils ont successivement réalisé :

- des dosages de TNF- $\alpha$ , MIP-II ARNm et MCP-I ARNm,
- des mesures de taux de TNF- $\alpha$ , MIP-II et MCP-I induits pas le TNF- $\alpha$ ,
- le dosage de dérivés actifs de l'oxygène induits pas la cristobalite et le TNF- $\alpha$ ,
- l'étude de l'altération de la production des dérivés actifs de l'oxygène par des anticorps anti-TNF- $\alpha$  ou le glutathion réduit (GSH) (anti-oxydant).

Les auteurs montrent que la cristobalite et le TNF- $\alpha$  augmentent la production de radicaux libres de l'oxygène. Cette production est diminuée sur des cellules préalablement traitées par des anticorps anti-TNF- $\alpha$  ou par GSH. Ces radicaux libres de l'oxygène entraînent l'expression des ARNm de MIP-II et MCP-I, cette expression étant altérée par un pré-traitement des cellules par des anti-oxydants.

La GSH intracellulaire semble avoir un rôle anti-oxydant fondamental dans la médiation des réponses induites par la cristobalite ou le TNF- $\alpha$ . Un déficit en GSH serait responsable de dommages cellulaires par stress oxydatif. Une partie des résultats observés étaient déjà connus. Les travaux de Driscoll avaient antérieurement montré les interactions entre silice et TNF- $\alpha$ . Sur cellules humaines, Gosset avait également démontré que la silice entraînait une expression accrue de l'ARN messager codant pour le TNF- $\alpha$  et l'IL-6.

*Am. J. Physiol., 1999, 20(6) : L979-L988*

#### EN CONCLUSION

**L'élément pertinent de ce travail est la démonstration de la cascade silice/TNF- $\alpha$ /radicaux libres et expression/sécrétion des chemokines impliquées dans les étapes initiales de la réaction inflammatoire. L'accent est mis en pratique sur le rôle potentiel des anti-TNF et des anti-oxydants pour inhiber la réaction inflammatoire.**

### **The role of oxidative stress in the prolonged inhibitory effect of ultrafine carbon black on epithelial cell function**

**Stone V., Shaw J., Brown D.M., et al.**

Plusieurs études ont montré que pour une même composition chimique, les particules ultra-fines (< 100 nm) inhalées entraînent une réponse inflammatoire supérieure aux particules fines. Il est important de rester attentif à ce type d'observation dans la mesure où

l'utilisation de particules ultra-fines est de plus en plus fréquente dans l'industrie notamment par l'application croissante de hautes technologies.

Dans le but d'établir un lien entre le potentiel toxique et l'intensité du stress oxydant, les auteurs ont étudié sur une lignée humaine de pneumocytes II les effets cytotoxiques (test MTT) et la présence de molécules anti-oxydantes (glutathion réduit et oxydé : GSH/GSSG) de trois types de poussières :

- quartz (diamètre moyen 1,45 µm),
- noir de carbone fin (CB) (diamètre moyen 260 nm),
- noir de carbone ultra-fin (uf CB) (diamètre moyen 14,3 nm).

Aux deux concentrations testées (0,39 et 0,78 µg/mm<sup>2</sup>), il n'existe aucune cytotoxicité après deux heures de traitement. A 24 heures, le quartz et CB montrent une diminution de l'absorbance, témoin d'une souffrance de la croissance cellulaire qui recouvre cependant après 48 heures un taux comparable aux cellules témoins. Cette forte capacité de division cellulaire consécutive à la présence de particules de quartz ou de CB, résultat probable d'un mécanisme d'autodéfense, se manifeste *in vivo* par la stimulation de la prolifération des cellules épithéliales pouvant conduire à l'extrême à la formation de tumeurs.

Les particules uf CB, à l'inverse des précédentes, entraînent après 48 heures de traitement une diminution significative par rapport aux témoins de l'activité mitochondriale.

Témoin de la souffrance cellulaire, cette perte d'activité est totalement réprimée par la présence de mannitol, capable de piéger les radicaux hydroxyl qui se trouvent être probablement impliqués dans les mécanismes de cytotoxicité des particules uf CB. Ces résultats sont d'autant plus intéressants que le mannitol est sans effet sur la diminution de l'activité métabolique consécutive aux traitements par le quartz ou CB, suggérant que d'autres facteurs puissent être impliqués dans la toxicité de ces particules, ou que les radicaux émis (stables) d'une autre nature ne soient pas piégés par le mannitol.

L'étude menée sur les taux de GSH et GSSG intracellulaire met en avant deux points importants qui rendent difficile l'interprétation des résultats :

- le sérum de veau fœtal (SVF) présent dans les milieux de culture peut favoriser une certaine protection vis-à-vis du stress oxydant induit par les particules,

- les variations des taux de GSH et de GSSG ne sont, à une exception près, jamais significatives (nombre de répétitions insuffisantes, puissance des tests statistiques ?).

On peut cependant retenir que les particules uf CB en absence de SVF entraînent après 4, 6 ou 8 heures de traitement une diminution du taux de GSH. Cette baisse significative à 6 heures n'est pas associée à une augmentation intracellulaire de GSSG, qu'il aurait peut-être été possible de mettre en évidence au niveau extracellulaire.

*Toxicol. Vitro, 1998, 12, 649-659*

#### EN CONCLUSION

**Cette étude confirme la participation des radicaux libres dans les mécanismes de désorganisation des fonctions cellulaires consécutives à l'exposition des particules ultrafines de noir de carbone. A masse égale, la capacité intrinsèque de ces particules à produire une quantité de radicaux libres bien plus importante que les particules fines, permet d'insister sur l'importance que revêt la taille des particules.**

### The occurrence of quartz in coal fly ash particles

Meij R., Nagengast S., Winkel H.

En Hollande, les chaudières installées dans les centrales électriques à charbon sont uniquement du type "à charbon pulvérisé". Malgré la présence de quartz dans les cendres de combustibles pulvérisés produites (*pulverized fuel ash : PFA*), celles-ci sont considérées comme des poussières inertes. En effet plusieurs faits attestent cette constatation :

- les études épidémiologiques ne montrent pas l'apparition de fibroses massives progressives chez les personnels exposés,
- les études *in vivo* sur les cendres de combustibles pulvérisés ne mettent pas en évidence d'effets toxiques liés à la présence de silice,
- les tests *in vitro* démontrent que les cendres de PFA sont moins toxiques que la silice.

Afin de comprendre pourquoi malgré le quartz présent dans les PFA, celles-ci ne sont apparemment pas toxiques, KEMA a initié un programme de recherche à la demande des compagnies d'électricité néerlandaises.

Pour cela dix lots d'échantillons ont été prélevés dans trois centrales électriques utilisant des charbons de différentes origines. Ces prélèvements ont été effectués à différentes étapes et endroits représentatifs du

“ process ” industriel . Dans tous ces échantillons, le quartz à été dosé par diffractométrie X, et plusieurs lots d'échantillons ont été étudiés plus en détail par microscopie électronique à balayage associée à la microanalyse X (SEM/EDX).

L'analyse automatique à permis de caractériser un grand nombre de particules (11130) par leur taille, leur morphologie, et leur microanalyse chimique élémentaire. La fiabilité des mesures à été vérifiée par la bonne corrélation entre les dosages effectués par diffractométrie X et par microscopie électronique à balayage/microanalyse X (SEM/EDX).

Il ressort de cette étude que la concentration en quartz dans les cendres volantes de charbon dépend du type de combustion. Pendant le processus de gazéification, les températures atteignent 2000°C, avec un temps de contact plus long, suivi d'une trempe rapide, ce qui fait que les particules de cendres sont constituées à 100 % de silice vitreuse, sans aucune présence de quartz ni de ses polymorphes. Au cours de la phase de combustion (1500 à 1600 °C), 50 % du quartz est fondu et la trempe qui suit le transforme en silice vitreuse. Les 50 % restant sont principalement présents dans la fraction granulométrique grossière (diamètre aérodynamique d'environ 30 µm).

Les auteurs ont été surpris de ne trouver ni cristobalite, ni tridymite dans aucun des échantillons analysés alors que ces températures sont pourtant théoriquement suffisamment élevées pour provoquer l'apparition des polymorphes du quartz (cristobalite et tridymite), plus nocifs que le quartz lui-même.

Par ailleurs, l'analyse des différentes fractions granulométriques des cendres de PFA montre que c'est dans la fraction la plus fine (3 à 4 µm) que l'on retrouve le moins de quartz : moins de 1% du quartz originel se retrouve dans la fraction alvéolaire.

L'étude poussée de la fraction alvéolaire par les méthodes décrites auparavant (SEM/EDX) montre clairement que la concentration en quartz libre est < 0,1 % et que 85 % du quartz total de la fraction alvéolaire est enrobé dans des particules.

La conjonction de tous ces faits expérimentaux expliquent les contradictions apparentes entre les résultats négatifs de toutes les études épidémiologiques, études *in vivo*, tests *in vitro* et la nocivité du quartz présent dans le charbon et les cendres.

*Inhal Toxicol*, 2000, 12 (supplement 3) : 109-116

#### EN CONCLUSION

**Une fois de plus l'importance fondamentale de la relation entre la physicochimie de surface des particules de quartz et sa nocivité joue un rôle déterminant dans l'explication de ces paradoxes. La concentration en quartz total de la fraction alvéolaire des cendres étudiées étant < 0,2 %, il est probable que la limite d'exposition au quartz de 0,075 mg/m<sup>3</sup> ne sera pas dépassée, ce qui permet de considérer dans ce cas, les cendres volantes de charbons comme des poussières inertes.**

#### Characterization of dust exposure for the study of chronic occupational lung disease : a comparison of different exposure assessment strategies

Heederik D. et Attfield M.

L'objectif de cet article est de comparer différentes méthodes d'évaluation des expositions professionnelles dans une étude portant sur la relation entre l'exposition à la poussière et l'évolution de la fonction respiratoire, sur une période de 11 ans, chez des mineurs de charbon aux Etats-Unis.

L'étude a porté sur 1172 mineurs ayant participé aux épreuves fonctionnelles respiratoires en 1969-71 et 1977-81. La fonction respiratoire a été évaluée par le volume expiratoire maximale seconde (VEMS).

Les évaluations des expositions professionnelles aux poussières respirables reposaient sur 36824 prélèvements réalisés dans les mines de charbon entre 1970 et 1979 dans le cadre de contrôles réglementaires. Les expositions moyennes sur la période de 11 ans ont été évaluées pour chaque individu, d'une part, par le calcul des moyennes des résultats de mesurages le concernant, et d'autre part, par l'application de 6 matrices emploi-exposition (MEE). Les MEE sont des tables mettant en correspondance des catégories d'emplois et les expositions professionnelles. Appliquée à un individu, une MEE évalue ses expositions professionnelles en fonction des emplois qu'il a tenus, sans prendre en compte d'autres particularités individuelles. Les MEE utilisées dans cette étude différaient les une des autres par les modalités de regroupements des emplois. Les variations des expositions en fonction de la mine et de la période historique ont été prises en compte dans certaines MEE. L'analyse par la régression linéaire a montré une relation négative entre l'exposition moyenne et l'évolution du VEMS, quelle que fût la méthode utilisée. Lorsque l'exposition a été évaluée par des moyennes individuelles, calculées en utilisant toutes les données disponibles, la relation entre l'exposition et la baisse du VEMS a été

statistiquement significative. Lorsque l'on a utilisé 3 prélèvements par individu, la relation est devenue plus faible et non significative statistiquement. La relation dose-réponse, exprimée par le coefficient de régression linéaire, a été la plus forte lorsque l'exposition a été évaluée par une MEE utilisant 6 catégories d'emplois et tenant compte de la mine. Lorsque cette matrice a été construite en utilisant le sous-ensemble de 3 prélèvements par individu, le coefficient de la régression linéaire est resté très proche de celui trouvé en prenant en compte la totalité des prélèvements. Ce résultat était prévisible à partir de l'analyse de la variance intra-groupe, reflétant l'homogénéité des groupes, et de la variance inter-groupes reflétant le contraste entre les groupes. Il en ressort qu'en présence des données de la présente enquête, une économie de plus de 90 % des prélèvements était possible si l'on utilisait une MEE plutôt que des moyennes individuelles pour l'évaluation de l'exposition. Bien que les niveaux d'exposition n'étaient pas restés constants au cours des 11 années considérées, la prise en compte de la période historique n'a pas amélioré la performance de la MEE, et ceci probablement en raison de la difficulté de fournir des estimations suffisamment précises par une MEE.

*Amer J. Epidemiol, 2000, 151 : 982-90.*

#### EN CONCLUSION

**Cet article analyse les avantages et les inconvénients de différentes méthodes d'évaluation des expositions professionnelles et donne des clés pour la compréhension de leurs performances.**

### **Chronic pulmonary function impairment caused by initial and recurrent pulmonary tuberculosis treatment**

**Hnizdo E., Singh T., Churchyard G.**

L'incidence de la tuberculose chez les mineurs d'or d'Afrique du Sud de race noire est élevée en raison de la coexistence de nombreux facteurs de risque : exposition à la silice, silicose, mauvaises conditions socio-économiques, prévalence élevée de l'infection VIH.

L'objectif de cette étude était d'évaluer le retentissement sur la fonction respiratoire, d'épisodes isolés ou récurrents de tuberculose dans cette population.

La population étudiée est constituée de 27 660 mineurs d'or Sud-Africains de race noire ayant bénéficié d'EFR (boucle débit-volume) en 1995 et 1996. L'incidence de la tuberculose pulmonaire depuis 1970 a été évaluée de façon rétrospective. Dans cette population, 2599 mineurs ont eu au moins un épisode de tuberculose avant la

réalisation des EFR (2137 : un épisode ; 366 : deux épisodes ; 79 : trois épisodes ; 17 :  $\geq$  quatre épisodes) ; 1349 mineurs avaient des signes radiologiques de silicose, dont 185 avaient fait un ou plusieurs épisodes de tuberculose.

La perte de fonction respiratoire chronique est corrélée au nombre d'épisodes de tuberculose. Elle est en moyenne, pour le volume expiratoire maximale seconde (VEMS), de 153 ml pour un épisode, 326 ml pour deux épisodes et 410 ml pour trois épisodes ou plus. Pour la CVF (Capacité Vitale Forcée), les pertes sont respectivement 96 ml, 286 ml et 345 ml.

La diminution maximum des volumes pulmonaires est observée au cours des six premiers mois qui suivent un épisode de tuberculose. Une stabilisation est observée au bout de 13-18 mois. Une diminution de VEMS  $\geq$  20 % par rapport aux valeurs théoriques est observée chez 18,4 % des mineurs ayant fait un épisode de tuberculose, 27,1 % des mineurs ayant fait deux épisodes de tuberculose, et 35,2 % des mineurs ayant fait trois épisodes ou plus.

La coexistence d'une infection VIH ne semble pas modifier les données fonctionnelles.

*Thorax, 2000, 55 : 32-38*

#### EN CONCLUSION

**Les principales limites de cette étude, soulignées par les auteurs, sont l'absence d'ajustement sur la consommation tabagique et l'exposition cumulée à la silice, ainsi que le caractère rétrospectif de sous-estimation des effets de la tuberculose sur la fonction ventilatoire. Les résultats observés incitent à renforcer la prévention primaire par une action sur les facteurs de risque identifiés (infection VIH, niveau d'exposition à la silice, facteurs socio-économiques).**

### **Risk Factors For Pulmonary Mycobacterial Disease In South African Gold Miner : A Case-Control Study**

**Corbett E.L., Churchyard G.J., Clayton T., Herselman P., Williams B., Hayes R., Mulder D., and de Cock K.M.**

Une enquête cas-témoin rétrospective a été menée dans une population de mineurs d'or en Afrique du Sud, dans l'objectif d'étudier les liens entre la tuberculose et les infections pulmonaires à mycobactéries atypiques (IPMA), d'une part, et l'infection par le virus d'immuno-déficience humaine (VIH), l'exposition à la poussière, la silicose, et les antécédents de tuberculose, d'autre part. Les cas et les témoins ont été recrutés parmi les mineurs ayant consulté entre janvier 1993 et juillet 1996 dans un

centre hospitalier desservant cette population. L'étude a porté sur 206 cas d'infection à mycobactéries atypiques - *Mycobacterium kansasii*, *M. scrofulaceum* et *M. avium* et 381 cas de tuberculose. Les cas de tuberculose ont été recrutés parmi les patients ayant eu leur premier épisode de la maladie dans la période de l'étude. Le groupe témoin a été constitué des 180 patients, hospitalisés pour un traumatisme ou une pathologie non liée au VIH, indemnes d'antécédent de IPMA. Un critère d'inclusion important des cas et des témoins a été l'absence de test sérologique pour le VIH, antérieur au moment de l'entrée dans l'étude. Ce critère a été établi en raison de la grande fréquence des maladies sexuellement transmissibles dans cette population.

Les auteurs avaient accès au fichier indiquant les emplois des sujets pendant la période l'étude, ainsi qu'aux radiographies annuelles, réalisées antérieurement à l'étude.

Pour les IPMA, les facteurs de risques les plus importants observés ont été les cicatrices radiologiques localisées et les antécédents de tuberculose, (odds ratio (OR) ajustés 9,6 et 7,4, respectivement). Les cicatrices radiologiques reflétaient probablement à la fois les antécédents de tuberculose et la présence de silicose de haut grade (fibrose massive progressive). Les autres facteurs de risque significatifs mis en évidence par le calcul des OR

ajustés (analyse multivariée) sont par ordre d'importance, la durée de l'emploi dans la mine, la présence de silicose de haut grade, l'infection par le VIH et une forte exposition à la poussière pendant la période de l'étude. La silicose pouvait jouer dans la survenue des IPMA un rôle direct et aussi indirect, par l'intermédiaire de la tuberculose.

Pour la tuberculose, les facteurs de risques mis en évidence sont l'infection par le VIH, la présence d'une silicose de haut grade et la durée de l'emploi dans la mine. Le risque lié à l'infection par le VIH a pu être sous-estimé dans cette étude, pour deux raisons : l'exclusion des sujets ayant un sérodiagnostic antérieur et la fréquence élevée des IPMA chez des sujets non infectés par le VIH. Les auteurs ont évoqué l'hypothèse d'une relation causale entre l'exposition à la poussière et les IPMA par l'intermédiaire de la silicose et de la bronchite chronique.

*Am. J. Crit. Care Med.*, 1999 ;159 : 94-99.

#### EN CONCLUSION

**La méthodologie mise en œuvre a permis de quantifier des facteurs de risque indépendants pour la tuberculose et pour les IPMA. Cette étude souligne l'importance de la réduction de l'exposition aux poussières et du dépistage précoce de ses effets respiratoires, en particulier, lorsque la fréquence de l'infection par le VIH et des antécédents de tuberculose est élevée.**

### Sélection d'articles récents en langue française

#### **Ameille J., Dalphin J.C., Pairon J.C.**

Bronchopneumopathies chroniques obstructives professionnelles. Aspects médico-légaux, conduite à tenir en pratique.

*Rev. Mal. Resp. Nov. 2000 – vol. 17, n°5, 915-922*

#### **Choudat D.**

Reconnaissance et déclaration des maladies respiratoires professionnelles.

*Encyclopédie médico-chirurgicale. Toxicologie, pathologie professionnelle 16-730-B-10. Ed. Scientifiques et méd.Elsevier, 2000, 5 P.*

#### **Hours M., Bergeret A.**

Evaluation des expositions en épidémiologie professionnelle.

*Encyclopédie médico-chirurgicale. Toxicologie, pathologie professionnelle 16-880-A-10. Ed. Scientifiques et méd.Elsevier, 2000, 6 P.*

## Informations

- L'OMS publie un aide-mémoire sur " La Silicose ". La silicose, l'une des plus anciennes maladies professionnelles, continue à tuer des milliers de personnes chaque année, partout dans le monde. L'OMS a lancé, dans le cadre de l'initiative d'échanges en matière de prévention et de lutte (PACE), des programmes visant à former, dans les pays en développement, des spécialistes de la prévention et de la lutte contre l'exposition aux poussières dans l'environnement de travail.

*Aide-Mémoire N°238, mai 2000.*

Tout renseignement peut être obtenu auprès de :

*OMS- Bureau du porte-parole – Genève - Fax : (41 22) 791 48 58*

*E-mail : [inf@who.int](mailto:inf@who.int) ; <http://www.who.int>*

- Dans le cadre de leurs missions respectives, les services de l'INRS et les services prévention des Caisses régionales d'assurance maladie (CRAM) effectuent des prélèvements sur les lieux de travail, prélèvements de produits utilisés ou prélèvements atmosphériques. L'information provenant de cette activité, ainsi que les analyses effectuées, alimentent une base de données nationale : la base COLCHIC. Une détermination du risque silicotique sur deux environ conduit à détecter un poste de travail où la valeur moyenne d'exposition (VME) indicative est dépassée, parfois très largement.

Tout renseignement peut être obtenu auprès de :

*M. R. Vincent ou Mme B. Jeandel - INRS - Centre de Lorraine - Métrologie des polluants*

*Avenue de Bourgogne- BP 27 - 54501 VANDOEUVRE Cedex - tél. : (33) 03 83 50 21 92 (ou 93)*

*E-mail : [vincent@inrs.fr](mailto:vincent@inrs.fr) ou [jeandel@inrs.fr](mailto:jeandel@inrs.fr) ; <http://www.inrs.fr>*

## Réglementation

**Décret n° 2000-343 du 14 avril 2000** révisant et complétant les tableaux de maladies professionnelles annexés au Livre IV du code de la sécurité sociale (J.O. du 21/4/2000, p. 6094).

Le décret modifie le tableau n° 30 " Affections professionnelles consécutives à l'inhalation de poussières d'amiantes ". Il porte également sur la modification des délais de prise en charge et durées d'exposition des tableaux les n°30 bis " Cancer broncho-pulmonaire provoqué par l'inhalation de poussières d'amiantes ", n° 44 " Affections consécutives à l'inhalation de poussières ou de fumées d'oxyde de fer " et n° 44 bis " Affections cancéreuses consécutives à l'inhalation de poussières ou de fumées d'oxyde de fer ".