

POUSSIÈRES MINÉRALES ET SANTÉ

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

MALADIES AUTO-IMMUNES ET SILICE CRISTALLINE

Numéro 7 - octobre 2003

SOMMAIRE

■ Analyses

- Silica accelerated systemic auto-immune disease in lupus-prone New Zealand mixed mice
- Occupational silica exposure and risk of various diseases: an analysis using death certificates from 27 states of the United States
- Apoptosis underlies immunopathogenic mechanisms in acute silicosis
- Silica, Hyaluronate, and Alveolar Macrophage Functional Differentiation
- Ascorbic acid modifies the surface of asbestos : Possible implications in the molecular mechanisms of toxicity
- Scientific criteria used for the development of occupational exposure limits for metal and other mining-related chemicals

■ Sélection d'articles récents

■ Congrès, colloques

■ Réglementation

Les maladies auto-immunes, qui se caractérisent par un dérèglement de la tolérance immunitaire, sont des maladies que l'on ne rencontre que très rarement dans la population générale. La fréquence anormale d'apparition de ce type de maladies, dans les populations professionnellement exposées à la silice, a rapidement fait émerger l'hypothèse d'un lien possible entre la silice et ces maladies.

Les études épidémiologiques, conduites depuis plus de 20 ans, permettent aujourd'hui d'associer avec certitude la silicose à l'arthrite rhumatoïde, à la sclérodermie systémique, à la glomérulonéphrite, et aussi, de manière plus nuancée, au lupus érythémateux disséminé et tout récemment à la sarcoïdose. On ne peut néanmoins pas identifier, d'après ces études, si la silicose est un simple marqueur du niveau élevé de l'exposition à la silice, ou si la silicose représente un processus pathologique capable de prédisposer les individus silicotiques à développer une maladie auto-immune. A l'inverse, les maladies auto-immunes pourraient favoriser le développement d'une silicose. Etant donné la chronicité de ces deux pathologies, le rapport temporel d'apparition de ces deux événements est difficile à établir. Il existe dans ces différentes maladies, dites systémiques car non spécifiques d'organes, un point souvent commun qui réside dans l'apparition d'une vascularite pouvant se développer au niveau de la peau, des reins ou des poumons. Les pathologies vasculaires dans ces maladies semblent impliquer l'interaction des globules blancs (incluant les macrophages) avec l'endothélium vasculaire, mais on ne sait pas si la silice joue un rôle direct dans ce processus.

On sait que les macrophages, qui représentent l'agent essentiel de la clearance alvéolaire, jouent un rôle majeur dans l'initiation des processus immunitaires. En effet la silice cristalline, phagocytée par ces cellules de la lignée blanche, entraîne leur mort : elle va donc se trouver libérée et à nouveau phagocytée, et ainsi de suite, provoquant la biopersistance intra-pulmonaire de ces particules responsable de leur rôle pathogène chronique. Outre une inflammation constamment alimentée par ce processus, la mort des cellules à répétition pourrait entraîner la présence d'un excès d'antigène, sans arrêt présenté au système immunitaire, et à terme, rompre la tolérance immunitaire. Bien d'autres mécanismes sont évoqués, parmi lesquels l'effet « adjuvant » de la silice, qui par définition augmente non spécifiquement la réponse immunitaire à un antigène, ou encore la transformation des protéines du « soi » de l'organisme par les radicaux oxygénés libérés au cours de la réaction inflammatoire induite par la silice, en des protéines du « non soi » génératrices d'auto-anticorps.

Les mécanismes évoqués n'ont pas tous dépassé le stade des hypothèses, mais la non spécificité de l'intervention macrophagique serait compatible avec la diversité des manifestations immunes attribuées à la silice. Soyons également attentif, vis-à-vis de ces maladies d'origine multifactorielle, aux facteurs génétiques, (encore tout récemment mis en exergue par une équipe chinoise, qui a démontré un lien entre le lupus et la déficience du gène Aiolos), qui pourraient également avoir une influence sur le développement des maladies liées à l'inhalation de poussières minérales. Nous ferons le point sur la recherche activement menée sur ce sujet dans notre prochain numéro.

Dominique OBERSON-GENESTE

INERIS

Silica accelerated systemic auto-immune disease in lupus-prone New Zealand mixed mice

(La silice favorise le développement d'une maladie systémique auto-immune chez un modèle de souris New Zealand déclarant spontanément une forme de lupus) Etats-Unis

Brown J.M., Archer A.J., Pfau J.C. and Holian A.

Le lupus érythémateux disséminé (LED) est une maladie auto-immune touchant un grand nombre d'organes avec de fréquentes manifestations articulaires (arthrite), cutanées (vascularite, urticaire) et une atteinte rénale (glomérulonéphrite). L'hypothèse d'une association entre le LED et l'exposition à la silice a été mentionnée dans quelques études épidémiologiques, et la production d'auto-anticorps a été observée chez les patients atteints de silicose et porteur de cette maladie. Les mécanismes conduisant à la formation de ces auto-anticorps, et plus encore ceux responsables du développement de la maladie, ne sont pas connus. Le choix de la souche de souris NZM (New Zealand mixed), développant spontanément une maladie proche de la SLE, avait pour objectif dans cette étude, de tester les conséquences de l'exposition à la silice cristalline sur la progression normale de la SLE, et d'en approcher les mécanismes mis en cause.

Les souris NZM, génétiquement modifiées, présentent effectivement la particularité de développer, entre 6 mois et 1 an, les principaux symptômes de la SLE, avec comme principales caractéristiques la présence d'auto-anticorps dirigés contre l'ADN ou les antigènes nucléaires (tous deux spécifiques du LEP chez l'homme), les histones, ou encore la formation de Complexes Immuns Circulants (CIC). Les auteurs ont suivi régulièrement l'apparition de ces marqueurs chez des souris exposées en parallèle à deux instillations intra-nasales de silice cristalline (1 mg), de TiO₂ (500 µg, équivalent en volume surfacique à la silice) ou d'une solution saline (groupe témoin).

Les premiers cas de mortalité ont été prématurément observés dans le groupe exposé à la silice et le taux de survie en fin d'étude, soit 22 semaines suivant les instillations, n'était que de 20 % dans ce groupe et de 60 % dans les groupes témoin et TiO₂. Les auteurs ont évoqué un lien possible entre cet excès de mortalité, et l'augmentation à la fois de la protéinurie et de la formation de CIC, deux marqueurs particulièrement précoces et intenses dans le groupe d'animaux exposés à la silice. Des coupes histologiques ont permis de confirmer l'atteinte rénale, particulièrement sévère chez les animaux exposés à la silice, en révélant la fixation importante de complexes

immuns circulants concentrés au niveau des glomérules, signe précurseur d'une glomérulonéphrite.

Les animaux de ce groupe ont également développé des anticorps anti-antigènes nucléaires et anti-histones qui ont atteint, à la 16^{ème} semaine suivant le traitement, des niveaux significativement supérieurs à ceux du groupe d'animaux exposés au TiO₂ ou à la solution saline. A l'inverse, les taux sériques d'IgG et d'IgM n'ont pas été modifiés par le traitement à la silice, si ce n'est transitoirement à la 14^{ème} semaine où une baisse des IgG a été observée.

Le traitement à la silice a également entraîné chez ces animaux, des lésions pulmonaires classiquement représentées par un excès de dépôt de collagène. Le rôle possible des CIC dans la formation de ces lésions, évoqué dans la discussion, n'a pas été examiné.

Les résultats de cette étude montrent clairement que la silice entraîne un déclenchement plus précoce du lupus chez les souris NZM, avec en particulier une atteinte rénale sévère responsable d'un taux de mortalité important. L'apparition très rapide d'auto-anticorps, provoquant la formation durable de CIC, eux-mêmes capables de se déposer dans les vaisseaux et d'entraîner des lésions, semble déterminant dans le processus de développement de la maladie.

Les auteurs évoquent également une spécificité d'action propre à la silice, dans la mesure où les poussières contrôles de TiO₂ n'ont pas entraîné de tels effets sur les souris NZM. Néanmoins, la grande majorité des paramètres mesurés dans ce groupe ont montré des niveaux d'expression supérieurs à ceux du groupe d'animaux témoin, contrariant le terme de poussières inertes souvent associé aux particules de TiO₂.

Clin Exp Immunol 2003 ; 131, 415-421.

En conclusion

Les dosages des différents auto-anticorps et CIC, marqueurs immunologiques des maladies auto-immunes, ont permis de démontrer que la silice cristalline, administrée par voie intra-nasale à un modèle de souris (NZM) déclarant spontanément une forme de lupus, entraîne chez ces animaux un déclenchement prématuré de la maladie, d'évolution plus rapide et sévère.

Etant donné les difficultés d'analyse rencontrées dans les études humaines, opposant une forte prédominance féminine du LED à une exposition essentiellement masculine à la silice en milieu professionnel, ce modèle animal réserve des perspectives encourageantes dans la recherche de l'impact de la silice sur cette maladie auto-immune probablement causée par de multiples facteurs, mais dont le terrain génétique est sans doute très important.

Occupational silica exposure and risk of various diseases: an analysis using death certificates from 27 states of the United States

(Exposition professionnelle à la silice et risque de diverses maladies : analyse utilisant les certificats de décès de 27 états des Etats-Unis)
Etats-Unis

Calvert G.M., Rice F.L., Boiano J.M., Sheehy J.W., Sanderson W.T.

Il est bien établi que l'exposition à la silice augmente, outre le risque de silicose, celui de tuberculose pulmonaire, de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) et de cancer broncho-pulmonaire (CBP). En revanche, en ce qui concerne les maladies auto-immunes (MAI), telles que la polyarthrite rhumatoïde (PAR), la sclérodémie, le lupus érythémateux disséminé (LED), et certaines pathologies rénales, le lien avec l'exposition à la silice est considéré comme possible mais est moins documenté.

L'objectif de la présente étude était d'explorer la relation entre l'exposition professionnelle à la silice et ces pathologies en utilisant les données du registre américain de surveillance de la mortalité (1982-1995), dans lequel sont consignés, en plus des causes de décès et des données démographiques, les codes, selon la nomenclature américaine, de secteurs d'activité et des professions des sujets.

Chacune de ces pathologies a fait l'objet d'une étude cas-témoins. Cinq témoins par cas étaient sélectionnés dans le registre, parmi les sujets exempts de la pathologie étudiée et de toute pathologie pouvant être en rapport avec une exposition à la silice. Les témoins étaient appariés aux cas sur l'âge, le sexe, l'origine ethnique, le lieu de résidence et l'année de décès. L'exposition à la silice a été évaluée uniquement en fonction de la combinaison des codes de secteur d'activité/profession, figurant sur les certificats de décès. Ces combinaisons étaient classées par trois hygiénistes industriels selon quatre catégories d'exposition à la silice : nulle ou faible, moyenne, forte et très forte. Enfin, les sujets silicotiques ont été comparés aux sujets exempts de silicose pour la fréquence des pathologies intéressant la présente étude.

L'analyse a porté sur 4 839 231 sujets. Chez les sujets ayant un niveau d'exposition significatif (moyen ou plus), un excès de risque statistiquement significatif a été observé pour la silicose, la tuberculose pulmonaire, le BPCO et l'arthrite rhumatoïde. Le risque de mortalité liée à ces pathologies, à l'exception de la polyarthrite rhumatoïde, augmentait de façon régulière avec le degré de l'exposition. Cette tendance à l'augmentation du risque avec le degré d'exposition a été également observée pour

la sclérodémie et le lupus érythémateux disséminé, mais elle n'était pas statistiquement significative. Un excès de risque de mortalité lié au CBP a été observé chez les sujets ayant eu une exposition forte ou très forte à la silice. Aucune association entre l'exposition à la silice et les pathologies rénales n'a été trouvée. Dans le groupe des sujets silicotiques, la fréquence de BPCO, de tuberculose pulmonaire, et de polyarthrite rhumatoïde a été significativement élevée.

Occup Environ Medicine, 2003 ; 60, 122-129.

En conclusion

L'étude a permis de retrouver les associations déjà connues entre l'exposition professionnelle à la silice et BPCO, tuberculose pulmonaire et CBP, et apporte des arguments en faveur d'une relation entre cette exposition et la polyarthrite rhumatoïde. L'absence de relation nette entre l'exposition à la silice et les pathologies rénales, le LED et la sclérodémie, doit être interprétée avec prudence car dans cette étude s'appuyant sur des certificats de décès, les données concernant les diagnostics et les emplois peuvent être incomplètes ou inexacts.

Apoptosis underlies immunopathogenic mechanisms in acute silicosis

(Rôle fondamental de l'apoptose dans les mécanismes immunopathogéniques de la silicose aiguë). Brésil et Etats-Unis

Borges V.M., Lopes M.F., Falcao H., Leite-Junior J.H., Rocco P.R.M., Davidson W.F., Linden R., Zin W.A. and Dos Reis G.A.

L'apoptose est un processus de mort cellulaire programmée dont les mécanismes ne sont pas tous encore connus. L'apoptose active a un rôle important dans la tolérance des antigènes du soi et dans la diminution de la réponse immunitaire. L'apoptose active des lymphocytes T-CD4+ est induite par la stimulation des récepteurs TCR et est médiée par l'interaction Fas/FasL. La silicose est une maladie pulmonaire chronique caractérisée par des lésions granulomateuses et fibrosantes dues à l'accumulation de particules de silice cristalline. Des études expérimentales ont montré la présence de lymphocytes T, de macrophages et de polynucléaires neutrophiles dans les dépôts pulmonaires de silice et une production accrue d'interféron γ dans les lymphocytes T issus du tissu pulmonaire et de deux ganglions lymphatiques thoraciques.

Les auteurs veulent montrer que l'exposition aiguë à la silice chez des souris BALB.wt induit une apoptose des lymphocytes T-CD4+ intra-pulmonaires et ganglionnaires thoraciques, et étudier le rôle de l'apoptose dans

l'immunopathogénie de la maladie. Les souris exposées ont eu une dose unique de silice par voie trachéale et les témoins ont reçu du sérum physiologique. Un sous-groupe exposé a été traité par 3 injections intra-péritonéales d'inhibiteurs de caspases qui sont des enzymes impliquées dans l'apoptose.

Les résultats montrent l'existence, chez les souris exposées, d'une réaction inflammatoire pulmonaire et d'une augmentation du volume des ganglions lymphatiques thoraciques due à un afflux de macrophages, de lymphocytes B, T-CD8+ et T-CD4+ par la méthode de la cytométrie en flux. Il existe dans ces ganglions une augmentation du nombre de lymphocytes T activés et une diminution de la prolifération des lymphocytes T-CD4+ due à un déficit des mitoses, conséquence d'une apoptose active plus importante chez les témoins. Par ailleurs, l'apoptose active des cellules T-CD4+ est présente uniquement dans les ganglions lymphatiques drainant la silice, car, après stimulation du TCR par un anti-corps anti-TCRab mAb, il n'existe ni fragmentation de l'ADN, ni condensation de la chromatine dans les ganglions mésentériques des souris exposées. De plus, l'apoptose est FasL dépendante, car, chez les souris BALB.gld déficientes en FasL, les lymphocytes T-CD4+ n'entrent pas en apoptose après stimulation du TCR. Les auteurs ont identifié, en microscopie électronique, une interaction entre lymphocytes T-CD4+ en apoptose et macrophages comportant des inclusions cytoplasmiques, avec confirmation de la présence de SiO₂ en spectrométrie à rayons X. Par ailleurs, un grand nombre de cellules apoptotiques est retrouvé dans les granulomes inflammatoires induits par la silice. L'administration *in vivo* chez les souris exposées d'inhibiteurs de caspase zVAD-fmk +/- BOC-asp-fmk réduit de 50 % (p<0.01) l'afflux des polynucléaires neutrophiles dans les poumons et le traitement par zVAD-fmk réduit l'inflammation et le dépôt de fibres de collagène.

Amer J Respir Cell Molec Biol, 2002 ; 27, 1 :78-84.

En conclusion

Cette étude expérimentale montre que l'exposition aiguë à la silice chez la souris induit une apoptose active des lymphocytes T-CD4+ dans les ganglions lymphatiques drainant la silice et dans les granulomes inflammatoires pulmonaires et que le traitement *in vivo* par inhibiteurs de caspase réduit l'afflux des polynucléaires neutrophiles dans le tissu pulmonaire. Par conséquent, l'apoptose active induite par la silice pourrait avoir un rôle important dans l'inflammation et provoquer des désordres immunologiques dans les ganglions lymphatiques régionaux drainant la silice.

Silica, Hyaluronate, and Alveolar Macrophage Functional Differentiation

(Silice, acide hyaluronique et différenciation fonctionnelle des macrophages alvéolaires) Italie

Brodo M., Bellochio S., Bellucci C., Balloni S., Pietrella D., Sbaraglia G., Muzi G., Lilli C., Lumare A., Dell'Omo M., Abbritti G.

Le macrophage alvéolaire (MA) représente, au niveau pulmonaire, la première ligne de défense face aux particules de silice inhalées. Cellule pivot de la réaction inflammatoire, le macrophage, après phagocytose des particules de silice, peut libérer dans son environnement toute une série de médiateurs qui vont être déterminants dans l'évolution pathologique ou réparatrice du tissu environnant.

Les auteurs ont focalisé leurs travaux sur l'étude des glycosaminoglycanes (GAGs) et plus particulièrement sur l'acide hyaluronique (AH), molécule volumineuse de polysaccharides, qui représente un des constituants les plus importants de la matrice extracellulaire. De par sa composition, cette matrice participe activement à la cascade d'événements conduisant au processus inflammatoire, en modulant notamment l'adhérence des leucocytes, leur migration et production de cytokines, influençant elles-mêmes le remodelage du tissu pulmonaire. L'objectif de cette étude était donc d'apprécier *in vitro* l'impact de la silice sur la production directe des GAG par les macrophages alvéolaires, et d'en mesurer secondairement les conséquences sur les activités phagocytaires et sécrétrices de ces cellules.

Les résultats obtenus à partir de l'exposition *in vitro* de silice cristalline (50 µg/ml) sur des macrophages alvéolaires immortalisés de rat (NR8383) mettent clairement en évidence une diminution significative de la production de GAG, aussi bien au niveau cellulaire qu'extracellulaire. Des analyses par chromatographie ont permis d'identifier l'acide hyaluronique comme étant le GAG le plus altéré par la présence de silice.

Tenant compte de ces premiers résultats, les auteurs ont poursuivi leurs essais en exposant les cellules à de l'AH (200 µg/ml), dans le but de déterminer si cette molécule pouvait, seule ou en présence de silice, moduler le profil de réponse des MA.

Les différents tests de phagocytose réalisés sur la lignée de MA ont montré une baisse des taux d'internalisation des bactéries *Candida Albicans* de 33 % en présence de silice et de 17 % en présence de AH, ainsi qu'un effet synergique obtenu en présence des deux composés (baisse de 39 %).

A l'inverse, alors que la silice ou les bactéries *C. Albicans* entraînent, séparément ou associées, une baisse de

production d'oxyde d'azote (NO), la présence d'AH restaure, dans tous les cas de figure, un taux de NO comparable à celui des cellules témoins. Les résultats d'analyse de la sécrétion de deux médiateurs fibrosants, le TNF-a et du TGF-b, rendent également compte d'un effet antagoniste de la silice et de AH encore plus marqué. En effet, des variations significatives des activités de ces deux cytokines, stimulées par la silice et inhibées par l'AH, ont été observées à partir de tests cellulaires.

Ces résultats mettent en évidence, sur une lignée cellulaire de macrophages alvéolaires de rat, un profil de synthèse des GAG modifié par la présence de silice. Bien que les auteurs évoquent, dans la discussion, la possibilité sur le plan clinique d'une modification de la structure du tissu conjonctif liée à la baisse de la production d'AH, les cellules testées présentent des particularités (non lysées par la silice, production de NO non dosable sur MA primaire de rat) qui empêchent d'attribuer d'emblée de tels résultats aux MA humains.

La capacité de ces MA à répondre spécifiquement à différents stimuli (silice ou AH dans le cas présent) ne fait que confirmer le rôle fondamental de ces cellules, au cours du développement de la silicose.

J. Invest Med, 2003 ; vol. 51, n°2, 95-103.

En conclusion

La silice entraîne, *in vitro*, une baisse de la production d'AH par les macrophages alvéolaires de rat (lignée NR8383), avec pour répercussion une possible altération de l'intégrité de la matrice extracellulaire, jouant elle-même un rôle déterminant dans la régulation de la réaction inflammatoire et fibreuse.

De plus, ces essais montrent que les MA sont des cellules ambivalentes, capables de moduler leurs fonctions sécrétrices ou phagocytaires, selon qu'elles sont en contact avec de la silice ou de l'AH, et de créer ponctuellement un microenvironnement favorable au développement d'un tissu sain ou pathogène. Néanmoins, la complexité et la sensibilité de réponse de ces systèmes de régulation, qui peuvent de plus varier selon l'origine des MA (lignées/cellules primaires ; humaine/animale) rendent le décryptage de ces mécanismes encore très parcellaire.

Ascorbic acid modifies the surface of asbestos : Possible implications in the molecular mechanisms of toxicity

(L'acide ascorbique modifie la surface de l'amianté : implications possibles sur les mécanismes moléculaires de sa toxicité) Italie

Martra G., Tomatis M. et al.

Les réactions chimiques et biochimiques à l'interface fibres - tissu vivant jouent un rôle fondamental sur le déclenchement de la réponse pathogène des fibres d'amianté inhalées conduisant au développement du mesothéliome pleural. Le fer dans les structures de certaines amiantes peut être responsable de la production de radicaux libres qui endommageront des cellules cibles pulmonaires. Un agent chélateur peut permettre de diminuer l'activité du fer de surface, mais également de l'extraire de la structure de la fibre. Dans ce dernier cas de figure, si les molécules chélatrices sont de faible poids moléculaire, les composés alors formés vont pouvoir endommager l'ADN des cellules. La caractérisation et la réactivité des composés du fer contenus dans les fibres d'amianté en présence d'un agent chélateur sont donc des données fondamentales pour permettre d'anticiper la toxicité de ces fibres.

L'étude concerne l'effet prolongé de l'acide ascorbique sur différentes fibres de crocidolite (riches en fer) en solution aqueuse, appréhendé par différentes techniques de mesure de leur réactivité de surface, potentiellement responsable de leur toxicité. L'acide ascorbique est l'un des principaux composés antioxydants de la paroi interne du poumon où se fixent les fibres inhalées. Il solubilise partiellement la silice cristalline et il est un excellent agent chélateur du fer. Les paramètres étudiés en fonction du temps sont : la quantité de silice et de fer libérés dans la solution ; la caractérisation des structures des sites de surface et la détermination de l'activité des espèces de fer concernant leur production de radicaux libres. La concentration de la solution d'acide ascorbique 0,01 M, beaucoup plus élevée que celle présente dans les alvéoles pulmonaires (1,7 mM), permet d'observer durant les 25 jours d'incubation des effets de l'ordre de dizaines d'années pour des études en temps réel.

Les résultats montrent que, pour des temps d'incubation courts, l'acide ascorbique extrait préférentiellement parmi les espèces de fer en surface, celles qui possèdent le plus grand nombre de sites insaturés. Lorsque le temps d'incubation augmente, se superpose un effet de corrosion de la silice et ainsi les espèces ioniques de fer qui étaient emprisonnées dans la matrice de la fibre se retrouvent exposées en surface dans un état de coordination réduit et sont à leur tour extraites par l'acide ascorbique.

La consommation de l'acide ascorbique, suite à sa complexation sur les espèces ioniques de fer et aux réactions de dissolution de la silice, entraîne la diminution des défenses naturelles anti-oxydantes de la paroi interne du poumon. De plus, *in vivo*, les espèces chélatrices adsorbées sur les composés de fer, peuvent être facilement

éliminées et de ce fait l'activité des espèces de fer peut être régénérée.

Chem. Res. Toxicol. 2003, 16 (3), 328-335

En conclusion

Il est montré que l'utilisation de l'acide ascorbique pour combattre les effets de l'amiante est une arme à double tranchant, puisqu'il permet de désactiver le fer qui se trouve en surface des fibres, mais aussi de dissoudre la matrice de silice des fibres. Le fer, initialement emprisonné dans la fibre, est alors libéré et peut alors devenir un agent actif producteur de radicaux libres. Ces études, qui utilisent des techniques propres à l'analyse de réactivité de surface, la spectroscopie infra-rouge avec transformée de Fourier (IRTF) associée à l'emploi de molécule sonde (NO) et la résonance paramagnétique électronique (RPE), sont conduites avec un extrême rigueur expérimentale qui est largement décrite et justifiée, et montrent tout l'intérêt d'une approche interdisciplinaire du sujet.

Scientific criteria used for the development of occupational exposure limits for metal and other mining-related chemicals

(Critères scientifiques dans le développement de valeurs limites d'exposition professionnelle aux métaux et d'autres substances dans les industries d'extraction de minerais) Etats-Unis

Haber L.T. and Maier A.

Les valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) déterminées par des organismes de prévention reconnus, jouent un rôle important dans la protection de la santé des travailleurs. Il existe, cependant, des disparités notables entre des VLEP définies par des organismes différents. L'objectif du présent article était d'identifier les critères scientifiques, sur lesquels repose le développement de VLEP, en examinant les méthodes suivies par trois organismes de prévention, internationalement reconnus – l'ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists ; USA), le DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft ; Allemagne) et le DECOS (Dutch Expert Committee on Occupational Standards Pays-Bas) - pour déterminer des VLEP concernant le chrome, le manganèse, le cuivre, le plomb et les différentes variétés de silice.

Cette étude comparative a montré qu'une analyse critique des données métrologiques, épidémiologiques et toxicologiques pertinentes, constituait toujours la première étape dans la recherche d'une VLEP. La deuxième étape était la définition, en fonction des données disponibles, d'un niveau d'exposition, dit «point de départ» (PDD), à

partir duquel un effet donné était observé. Le PDD est le plus souvent, mais non exclusivement, assimilable à la dose critique. (DSENO, DMENO, BMD, cf. tableau). Enfin la VLEP était établie à partir du PDD. Les méthodes d'extrapolation de la VLEP à partir du PDD différaient d'un organisme à l'autre : certains appliquaient au PDD des facteurs d'incertitude, d'autres n'expliquaient pas pour quelle raison la VLEP recommandée différait du PDD. Des approches différentes étaient observées également pour les cancérigènes ; certains organismes (DFG, DECOS), par principe, ne déterminent pas de VLEP pour des cancérigènes pour lesquels il n'existe pas de valeur seuil. Le tableau présente les VLEP relevées pour les spéciations de chrome.

Des problèmes méthodologiques, pouvant expliquer les disparités des VLEP malgré des approches similaires, ont été identifiés. Premièrement, la qualité des données analysées pour développer une VLEP doit être évaluée. Si les études épidémiologiques sont préférées dans ce domaine aux études expérimentales, il convient de s'assurer de la validité de leurs résultats et de vérifier que les données permettent d'établir une relation de causalité entre l'exposition et l'effet. Il est également nécessaire de vérifier si les données disponibles sont suffisantes pour définir une VLEP fiable. En effet dans certains cas, la VLEP s'appuie sur plusieurs études épidémiologiques et expérimentales, dans d'autres elle ne repose que sur quelques résultats observés en études expérimentales. Les mêmes données étaient interprétées parfois différemment. Par exemple, le chrome trivalent, considéré comme cancérigène par le DFG, ne l'était pas par l'ACGIH et le DECOS. Il semble que le DFG a donné moins de poids aux résultats négatifs chez l'homme au vu de cancers observés dans des études expérimentales avec instillations intra-trachéales. Enfin, il est à noter que le degré d'incertitude de la VLEP, lié à la nature et à la quantité de données analysées, n'a été évalué dans aucun des exemples étudiés.

Les données et la démarche ayant permis de définir le PDD n'étaient pas toujours explicitement présentées. Or un PDD déterminé par un jugement d'experts, dont les critères n'ont pas été présentés, ne peut faire l'objet d'une évaluation critique par d'autres organismes de prévention. Les auteurs préconisent de définir une échelle de gravité de l'effet et de définir le PDD par rapport aux différents degrés de gravité. Ils appellent également à développer une modélisation mathématique de la relation dose-effet pour faciliter un choix rationnel du PDD.

Une méthodologie doit être mise au point pour déterminer des facteurs d'incertitude permettant d'obtenir la VLEP à partir du PDD, en particulier, pour les cas où le PDD s'appuie uniquement sur des données expérimentales.

En effet, dans ce cas il faut tenir compte du volume des alvéoles pulmonaires, de la taille des particules respirables en fonction de l'espèce, de la structure de voies respiratoires et de la biotransformation de la substance qui varie d'une espèce à l'autre et même d'une souche à l'autre, cause fréquente des différences de toxicité constatées entre espèces.

Les exemples analysés illustrent aussi la nécessité de définir plusieurs VLEP lorsque les propriétés toxicologiques du métal varient en fonction de la spéciation et de propriétés physiques, telles la solubilité.

Regul Toxicol Pharmacol, 2002 ; 36, 262-279.

En conclusion

L'article présente une revue approfondie de problèmes méthodologiques liés au développement de VLEP. Il appelle à l'harmonisation des méthodes, ce qui implique une transparence concernant les données analysées, les critères de jugement et les facteurs d'incertitude. L'harmonisation pourrait faciliter les échanges d'information entre organismes de prévention en permettant d'identifier clairement, d'une part des approches différentes de la gestion de risque et d'autre part les différences de jugements scientifiques.

Tableau : Valeurs limites d'exposition professionnelle pour différentes spéciations de chrome en mg/m³

	VLEP	PDD	Facteur d'incertitude	Justification du choix de la VLEP
Chrome métal (ACGIH)	0,5	Non indiqué	1	Expérience avec cette valeur limite
Cr (III) (ACGIH)	0,5	Non indiqué	1	Absence d'effet à moins de 0,5
Cr (III) (DECOS)	0,05	0,6 (DMENO chez l'animal)	10≈ 3x3	Extrapolation d'une DSENO* à partir de la DMENO*, puis extrapolation de l'animal à l'homme
Cr (III) (DFG)				Pas de VLEP ; substance considérée comme cancérigène sans valeur seuil
Cr (IV) (DECOS)	0,05	0,5 (DMENO chez l'animal)	10≈ 3x3	Extrapolation d'une DSENO* à partir de la DMENO*, puis extrapolation de l'animal à l'homme
Cr (VI) soluble (ACGIH)	0,05	Non indiqué	1	0,05 considéré comme DSENO* chez l'homme
Cr (VI) insoluble (ACGIH)	0,01	Non indiqué	1	Expérience avec cette valeur limite
Cr (VI) (DECOS)				Pas de VLEP, considéré comme cancérigène sans valeur seuil
Cr (VI) (DFG)				Pas de VLEP, considéré comme cancérigène sans valeur seuil

* DMENO : Dose Minimale pour laquelle un Effet Nocif est Observé (LOAEL en anglais) ; DSENO : Dose sans Effet Nocif Observé (NOAEL en anglais) ; BMD : ajustement statistique des données observées pour définir une dose correspondant à une augmentation de réponse de 10 % par rapport au témoin (BMD₁₀).

Sélection d'Articles récents

En langue française

N. Bonvallot, F. Dor.

Valeurs toxicologiques de référence : méthodes d'élaboration.

Institut de Veille Sanitaire. www.invs.sante.fr/publications/2002/val_toxico_ref.

Tableaux de maladies professionnelles 94 TK 15.

INRS. Documents pour pour le Médecin du travail, n° 94, 2^{ème} trimestre 2003, p. 201-237.

Congrès, colloques

Colloque de l'année de la Chine en France. Thème général : A propos des principales réformes du système de santé chinois et de l'introduction de la pharmacopée chinoise en Europe. Ministère de la santé, Paris (amphi Laroque), avril 2004.

XXVII Colloque international du comité international AISS pour la prévention des risques professionnels du bâtiment et des travaux publics, Lisbonne (Portugal), 22-24 octobre 2003.

Réglementation

Décret n°2003-286 du 28 mars révisant et complétant le tableau 25 des maladies professionnelles. Son nouveau titre est «Affections consécutives à l'inhalation de poussières minérales renfermant de la silice cristalline (quartz, cristobalite, tridymite), des silicates cristallins (kaolin, talc), du graphite ou de la houille».

Il est fait mention dans ce décret, point très important, que le cancer broncho-pulmonaire, lorsqu'il est associé à une silicose proprement dite, est reconnu indemnisable.

Les agents nocifs sont désormais énumérés et les délais de prise en charge allongés.

Comité de suivi

C. Amoudru
J. Aubijoux, D. Decherf, R. Lemée, M. Marquet (CANSSM)
P. Cattaert, L.C. Sahuc (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 :

C. AMOUDRU, P. ANDUJAR (INSERM), D.OBERSON-GENESTE (Toxibio consultant), M. OBERSON de SOUZA (Univ. Féd. Porto-Alègre, Brésil), E. ORLOWSKI (Méd. Travail, Paris),
Nos excuses à F. ROOS (INRS) pour avoir omis de mentionner sa collaboration au précédent numéro.

Poussières Minérales et Santé

Publication de L'INERIS sur financement du ministère 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

Directeur de la Rédaction

Ghislaine LACROIX

Rédacteur en chef

Dominique OBERSON-GENESTE

Coordination et contact

Chantal GILLET

E-mail : Chantal.Gillet@ineris.fr

Réalisation et diffusion : **INERIS éditions**

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

Tél. : 03 44 55 65 01 - Fax : 03 44 55 66 55

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

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