

ABRÉVIATIONS

α_1 M : α_1 microglobuline ou protéine HC

Ac : Anticorps

ACGIH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists

Ag : Antigène

Alb : Albumine

ALB-U : Albumine urinaire

β_2 M : Bêta₂ micro- albuminurie

BAL : Lavage broncho alvéolaire

BMI: Body mass index

BPC: biphényles polychlorés

BPCO: Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

BSA: Bovine Sérum Albumine

CC16, CC10 : Protéine de la cellule de Clara

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CNF = CVF : Capacité vitale forcée

Créat : Créatinine

CV : Capacité Vitale

DEM 50% : Débit Expiratoire Maximum à 50%

DEM 75% : Débit Expiratoire Maximum à 75%

DEP : Débit Expiratoire de Pointe

EFR : Exploration fonctionnelle respiratoire

ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay (dosage d'immunoabsorption par enzyme liée)

EMA : European Medicines Agency

FEV1 : Forced Expiratory Volume in 1 second (en français Volume expiratoire Maximum en une seconde ou VEMS)

FPM : Faible poids moléculaire

GFR : Taux de filtration glomérulaire

HPM : Haut poids moléculaire

HTA : HyperTension Artérielle

Ig G : Immunoglobuline G

IPF : fibrose pulmonaire idiopathique

LIA : Latex immuno Assay

LBA : Liquide Broncho Alvéolaire

MPCO : Maladie pulmonaire obstructive chronique

NaCl: chlorure de sodium

NAG: N acétyl glucosaminidase

NIH: National Institute of Health

NIOSH: National Institute for Occupational Safety and Health

NS : Non significatif

OMS : Organisation mondiale de la santé

PEF : Peak Expiratory Flow (en français débit expiratoire de pointe ou DEP)

PEG : Polyéthylène glycol

RBP : Protéine transporteuse du rétinol

RBP-U : RBP urinaire

RSST : Règlement sur la santé et la sécurité du travail

S : Significatif

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigu

SFAR : Score For Allergic Rhinitis

SO₂ : Dioxyde de Soufre.

SP-A : Protéine A du surfactant

SP-B : Protéine B du surfactant

SP-D : Protéine D du surfactant

SVC : Slow Vital Capacity (en français capacité vitale lente ou CVL)

TCA: Acide trichloroacétique

TDM: Tomodensitométrie

TNF: Tumour Necrosis Factor

VEMS : Volume Expiratoire Maximum en une Seconde

Zn S : Sulfure Zinc

Zn : Zinc

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 01: Effets du tabac et de certaines maladies pulmonaires sur la variation des pneumoprotéines sériques (CC16 et SP-D)	15
Tableau 02 : Valeurs d'albumine urinaire	17
Tableau 03 : Les principaux secteurs concernés par l'exposition à la silice cristalline et exemples des taches exposantes	23
Tableau 04 : Maladies professionnelles liées à l'exposition à la silice et exemples de pathologies associées	27
Tableau 05 : Les Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle (en mg/m ³)	29
Tableau 06: Composition de la roche	51
Tableau 07 : Procédés générateurs de particules fines pouvant créer une exposition à la silice cristalline alvéolaire	53
Tableau 08 : Caractéristiques générales de la population	54
Tableau 09 : Paramètres spirométriques avec leurs moyennes et écart-types	55
Tableau 10 : Composition cellulaire du sputum	57
Tableau 11 : Valeur de la SP-D dans le sputum chez les exposés	57
Tableau 12: Les pneumoprotéines sériques chez les exposés et les non exposés	58
Tableau 13: Variation des biomarqueurs rénaux chez les exposés et les non exposés	60
Tableau 14 : Corrélation (coefficient de Pearson) entre les biomarqueurs pulmonaires et rénaux	61
Tableau 15: Caractéristiques générales de la population	62
Tableau 16 : Paramètres spirométriques avec leurs moyennes et écart-types	63
Tableau 17 : Composition cellulaire du sputum	64
Tableau 18 : SP-D dans le sputum	65

Tableau 19 : Les pneumoprotéines sériques _____ **65**

Tableau 20: Variation des biomarqueurs rénaux chez les silicotiques et les non

Silicotiques _____ **67**

Tableau 21: Corrélation (coefficient de Pearson) entre les biomarqueurs pulmonaires et rénaux chez les silicotiques _____ **69**

Tableau 22 : Corrélation (coefficient de Pearson) entre les biomarqueurs pulmonaires et rénaux chez les non silicotiques _____ **70**

LISTE DES FIGURES

Figure 01 : Différents types de biomarqueurs dans la séquence pathogénique allant de l'exposition à la maladie	10
Figure 0 2 : Représentation schématique de l'évolution du rôle des biomarqueurs en fonction de la concentration en toxique ou de la durée d'exposition	11
Figure 03: Métabolisme de la CC16	14
Figure 04 : Représentation schématique des étapes de la progression de la maladie rénale chronique et place des différents marqueurs associés à ces étapes	16
Figure 05 : Lésions rénales	19
Figure 06 : La silice	20
Figure 07 : Les différentes formes de silice	21
Figure 08: Cascade des événements suivant l'exposition à des néphrotoxiques	30
Figure 09 : Etapes de la techniques	42
Figure 10 : Carte géographique précisant les sites de la mine d'EL Abed et de la Carrière de Tadjertila	46
Figure 11: Abed Maaden	47
Figure 12 : Tadjertila	47
Figure 13 : Répartition des ouvriers exposés par poste de travail	55
Figure 14 : Paramètres spirométriques en fonction de l'exposition	56
Figure 15 : Les différents syndromes	56
Figure 16 : Variation des pneumoprotéines en fonction du statut tabagique	58
Figure 17 : Variation des pneumoprotéines en fonction de l'ancienneté	59
Figure 18 : Variation des biomarqueurs rénaux en fonction du statut tabagique	60
Figure 19: Variation des biomarqueurs rénaux en fonction de l'ancienneté	61
Figure 20: Répartition des silicotiques en fonction du stade de silicose	62
Figure 21: Paramètres spirométriques en fonction de l'exposition	63

Figure 22: Les différents syndromes_____	64
Figure 23: Variation des biomarqueurs pulmonaires en fonction du statut tabagique_____	66
Figure 24 : Variation de la SP –D dans le sputum en fonction du statut tabagique _____	66
Figure 25: Variation des pneumoprotéines sériques en fonction du stade de silicose_____	67
Figure 26 : Variation des biomarqueurs rénaux en fonction du statut tabagique _____	68
Figure 27: Variation des biomarqueurs rénaux en fonction du stade de silicose _____	68
Figure 28 : Corrélation entre la RBP et l’albuminurie chez les silicotiques_____	69
Figure 29 Corrélation entre l’albuminurie et la CC16 sérique chez les non silicotiques_____	70
Figure 30: Corrélation entre la SP –D et la CC16 sérique chez les non silicotiques _____	71

SOMMAIRE

INTRODUCTION -PROBLÉMATIQUE	2
-----------------------------	---

PREMIÈRE PARTIE : REVUE DE LA LITTÉRATURE

I- LES BIOMARQUEURS	10
1-DÉFINITION	10
2 IMPORTANCE	10
3- CARACTÉRISTIQUES	11
4- CLASSIFICATION	12
4-1 Biomarqueurs d'exposition	12
4-2 Biomarqueur d'effet	12
4-3 Biomarqueur de susceptibilité	12
II- LES BIOMARQUEURS PULMONAIRES	13
1- _____RAPPELS SUR LA FONCTION PULMONAIRE	
Erreur ! Signet non défini.	
2 LA PROTÉINE DE LA CELLULE DE CLARA (CC 16)	13
3 -La SP-D	15
III- LES BIOMARQUEURS RÉNAUX	16
1 -MARQUEURS D'EFFET AU NIVEAU GLOMÉRULAIRE	16
2- MARQUEURS D'EFFET AU NIVEAU TUBULAIRE	18
IV) LA SILICE	20
1- DÉFINITION	20
2- LES DIFFÉRENTES FORMES DE SILICE	20
3-LES PROPRIÉTÉS PHYSICO- CHIMIQUES	22
4- LES SOURCES D'EXPOSITION	22
5-PARAMÈTRES TOXICOLOGIQUES	24
5-1 Toxicodynamique : Mécanisme d'action	24
5-2 Toxicocinétique	25

6-TOXICITÉ _____	26
6- 1 Toxicité aigue _____	26
6- 2 Toxicité chronique _____	26
6- 3 Effets systémiques _____	27
7- VALEURS LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE _____	28
V) SILICE & NÉPHROPATHIE _____	30
1- RAPPELS SUR LA FONCTION RÉNALE _____	30
2- DÉFINITION _____	30
3- REIN, SILICE, NÉPHROTOXICITÉ ET SILICOSE _____	31

DEUXIÈME PARTIE : ÉTUDE PRATIQUE

I- CONTEXTE ET OBJECTIFS _____	35
1- Contexte _____	35
2- Objectifs _____	35
II-TYPE DE L'ÉTUDE _____	37
III- POPULATION _____	37
1- CRITÈRES D'INCLUSION _____	37
2- CRITÈRES D'EXCLUSION _____	37
IV – MÉTHODOLOGIE _____	38
1- ENQUETE INITIALE _____	38
2- ENQUETE ÉPIDEMIOLOGIQUE _____	38
3- EXPLORATION MÉDICALE _____	38
4-INVESTIGATION TOXICOLOGIQUE ET BIOLOGIQUE _____	40
4-1 Les prélèvements _____	40
4-2 Dosage des biomarqueurs pulmonaires _____	41
4-3 Dosage des paramètres dans le sputum _____	43
4-4 Dosage des biomarqueurs rénaux _____	43
VI- ÉTUDE STATISTIQUE _____	44
1-ANALYSE UNI-VARIÉE _____	44
2-ANALYSE BI-VARIÉE _____	44

TROISIÈME PARTIE : RÉSULTATS ET DISCUSSION

RÉSULTATS	46
I- SITUATION GÉOGRAPHIQUE	46
II-DESCRIPTION DE LA MINE D'EL ABED	47
III-DESCRIPTION DE LA CARRIÈRE DE TADJERTILA	47
IV- DESCRIPTION DES PROCEDÉS DE TRAVAIL	48
V-COMPOSITION DE LA ROCHE	50
VI- DECRPTION DES SOURCES D'EXPOSITION	51
VII-DESCRIPTION DE LA SOCIÉTÉ COGELBA	54
VIII- ÉTUDE COMPARATIVE ENTRE LES EXPOSÉS ET LES NON EXPOSÉS	54
1-CARACTEÉRISTIQUES GÉNÉRALES	54
2-RÉPARTITION DE LA POPULATION EXPOÉSEE PAR POSTE DE TRAVAIL	55
3- ÉTUDE DE LA FONCTION RESPIRATOIRE	55
3-1 Les valeurs spirométriques en fonction de l'exposition	55
3-2 Représentation graphique des paramètres ventilatoire selon l'exposition	56
3-3 Les différents syndromes	56
4-EXPECTORATIONS INDUITES	57
4-1 Étude cytologique	57
4-2 Paramètres biologiques dans les expectorations	57
5- LES PNEUMOPROTÉINES SÉRIQUES	57
5-1 Étude de la variation des biomarqueurs pulmonaires en fonction du statut tabagique	58
5-2 Étude de l'effet de l'ancienneté sur les biomarqueurs pulmonaire	59
6-EXPLORATION DE LA FONCTION RÉNALE	59
6-1 Les biomarqueurs rénaux	59
6-2 Étude de la variation des biomarqueurs rénaux en fonction du statut tabagique	60
6-3 Étude de l'effet de l'ancienneté sur les biomarqueurs rénaux	60
7-CROSS CORRÉLATION ENTRE LES VARIABLES MESURÉES	61



IX-ÉTUDE COMPARATIVE ENTRE LES SILICOTIQUES ET LES NON SILICOTIQUES	62
1-CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES DE LA POPULATION	62
2-RÉPARTITION DES SILICOTIQUES EN FONCTION DU STADE DE SILICOSE	62
3-EXPLORATION DE LA FONCTION PULMONAIRE	63
3-1Caractéristiques de la fonction pulmonaire	63
3-2Représentation graphique des paramètres ventilatoires selon l'exposition	63
3-3 Les différents syndromes	64
4-LES EXPECTORATIONS	64
4-1 Étude cytologique	64
4-2 Paramètres biologiques dans les expectorations	65
5-LES PNEUMOPROTÉINES SÉRIQUES	65
4-1 Étude de la variation des biomarqueurs pulmonaires en fonction du statut tabagique	65
4-2 Étude de la variation des biomarqueurs pulmonaires en fonction du stade de silicose	67
6-EXPLORATION DE LA FONCTION RÉNALE	67
5- 1 Étude de la variation des biomarqueurs rénaux en fonction du statut tabagique	67
5-2 Étude des biomarqueurs rénaux en fonction des différents stades de silicose	68
6-CROSS CORRÉLATION ENTRE LES VARIABLES MESURÉES	69
DISCUSSION	72
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	82
CONCLUSION GÉNÉRALE	88
ANNEXE	90
RÉFÉRENCES	116

INTRODUCTION-PROBLÉMATIQUE

La silice est le nom donné à un groupe de minéraux, composé de silicium et d'oxygène, les deux éléments les plus abondants de l'écorce terrestre [01]. Elle se trouve dans le sable, dans de nombreuses roches comme le granite, le grès, le silex et l'ardoise ; et dans certains minerais de charbon et minerais métalliques [02]. Présentes en tout lieu, les poussières en suspension dans l'air affectent notamment de nombreux postes de travail. Selon leur nature, la taille des particules, leur concentration et les conditions d'exposition, les poussières peuvent provoquer divers types de maladies professionnelles [03]. Les particules de silice cristalline se déposent dans les voies respiratoires et y persistent. Les plus fines d'entre elles peuvent pénétrer profondément dans les poumons. C'est à ce niveau que la silice cristalline peut avoir des effets sanitaires. L'effet le plus important associé à l'inhalation de ces poussières consiste dans des réactions de fibrose au niveau des poumons (pneumoconioses). À un stade avancé, il en découle une grave altération de la capacité respiratoire, une incapacité et la mort prématurée [04]. Une accumulation de poussières peut ainsi, sur le long terme entraîner des effets irréversibles sur la santé et continuer à progresser même après la fin de l'exposition. L'exposition professionnelle à la silice cristalline respirable est associée à la silicose, au cancer pulmonaire, à la tuberculose pulmonaire et à des affections respiratoires. En outre, il pourrait exister un lien avec le développement de pathologies auto-immunes, d'affections rénales chroniques et d'autres atteintes à la santé [03].

Pour ce qui concerne les principaux secteurs directement dépendants de l'utilisation de la silice cristalline en tant que matière première ou matériel de charge, on a : la verrerie, la céramique et porcelaine, les réfractaires, la fonderie, les plastiques et caoutchoucs, les peintures [05], sans oublier le secteur minier où mis à part les accidents liés au milieu du travail, on souligne le fléau des mineurs : la silicose [06]. Cette maladie pulmonaire provoquée par l'inhalation des particules de poussières de silice dans les mines ; est l'une des fibroses pulmonaires les plus connues, et probablement la plus ancienne des maladies professionnelles. Sa pathogénie n'est pas encore totalement éclaircie. L'apparition de la silicose résulte d'un déséquilibre entre la pénétration des particules et les moyens d'épuration broncho-pulmonaires, ainsi qu'entre la toxicité de la silice et les possibilités normales de réparation. Les particules de silice dont le diamètre aérodynamique est inférieur à 5 micromètres peuvent atteindre les alvéoles pulmonaires et être retenues dans l'interstitium. Les particules de taille supérieure sont arrêtées dans les voies aériennes supérieures et rapidement éliminées par l'épuration mucociliaire associée aux phénomènes de toux et d'éternuement. Au sein de l'alvéole pulmonaire, les particules de silice sont phagocytées par les macrophages alvéolaires. Elles perturbent leur fonctionnement avec recrutement

d'autres populations cellulaires (lymphocytes, polynucléaires neutrophiles), et libération de facteurs de prolifération des fibroblastes, notamment l'interleukine 1, le tumour necrosis factor (TNF). La destruction des macrophages et des polynucléaires entraîne la libération d'enzymes intracellulaires et une lyse du collagène. Les particules relarguées dans l'interstitium sont à nouveau phagocytées, ce qui pérennise les lésions après arrêt de l'exposition. [07]. Ainsi, il n'existe pas de traitement curatif. Les complications et les manifestations associées peuvent faire l'objet de traitements symptomatiques, pour cela la prévention de la silicose est une préoccupation de longue date ; mais en dépit des efforts de prévention cette pathologie est toujours d'actualité. Ses répercussions à travers le monde furent considérables, souvent supérieures à celles de l'amiante. En France par exemple, l'analyse des statistiques disponibles fait apparaître entre 100.000 et 150.000 décès depuis 1945 [08]. Entre 1991 et 1995, la Chine a enregistré plus de 500 000 cas de silicose avec 6000 nouveaux cas et plus de 24 000 décès. En absence de ventilation adéquate, les mineurs risquent fortement de succomber à cette maladie. [06]. Au Québec entre 1988 et 1994, quarante cas de silicose nouvellement diagnostiqués (dont 12 étaient âgés de moins de 40 ans) ont été indemnisés. Aux USA, on estime à plus d'un million de travailleurs (plus de 100.000 dans le sablage) sont soumis à une exposition professionnelle et environ 59000 d'entre eux feront une silicose. De plus, chaque année, environ 300 personnes meurent de silicose, mais le chiffre exact est inconnu [02]. En dépit des efforts de prévention, la silicose demeure l'un des grands fléaux du travail. Elle frappe en effet massivement dans les pays en voie de développement, ainsi en Vietnam, 9 000 cas diagnostiqués, soit 90 % de tous les cas de maladies professionnelles ayant donné lieu à une indemnisation ; les secteurs touchés étant les mines de charbon à ciel ouvert, les carrières, la fonderie et la métallurgie. Au Brésil, les secteurs touchés étant principalement le forage manuel de puits à travers des couches rocheuses à très forte teneur en quartz dans le nord-est du pays, et les activités de sablage dans les chantiers navals, secteur dont le quart des ouvriers auraient contracté la maladie. Cependant, on estime le nombre de travailleurs exposés au risque de silicose à 1,8 million en Colombie [09]. En Turquie, des cas de silicose ont été découverts pour la première fois dans l'industrie du textile, chez des sableurs de jeans. Ainsi 46 sableurs, victimes de la mode vestimentaire, sont morts de la silicose entre février 2009 et mai 2010. Environ 1200 sableurs malades ont été identifiés par le Comité turc de solidarité avec les sableurs. Les experts turcs estiment qu'entre 3000 et 5000 seraient affectés [10]. En Algérie, la situation est particulièrement obscure vu l'absence de données chiffrées sur le nombre de silicose, ainsi sur 5649 cas de maladies professionnelles (MP) déclarées entre (2000 – 2006), 577 cas de

silicose ont été dénombré, soit 10,2% de l'ensemble. Le pourcentage de silicose déclaré par année par rapport à l'ensemble des maladies professionnelles varie de 6,5 à 16% des cas [11]. Dans certaines catégories professionnelles, elle est très fréquente et affecte et les adultes et les jeunes, posant de réels problèmes de santé publique. L'étude de Hamizi et al [12] réalisée en Mars 2008 (Batna), qui a porté sur 709 Tailleurs de pierre répertoriés (découpe, tronçonnage, ponçage et polissage) : 321 tailleurs de pierre (âge moyen 30 ans) ont été soumis à des examens radiographiques du thorax : 161 sujets (50%) ont présenté des anomalies radiologiques évocatrices de silicose. Il est à signaler que le nombre de décès suite à des complications liées à la silicose chez ces artisans est estimé à 29.

À Tlemcen, la silicose occupe le 2^{ème} rang des maladies professionnelles (MP) après la surdité professionnelle et avant l'asthme professionnel. Cette fréquence relativement élevée s'explique par l'existence d'une ancienne mine d'une profondeur qui dépasse les 350 m, et de plusieurs carrières. Le complexe minier, en question, est situé à Sidi El Jillali, près de la frontière Algéro-Marocaine. Il est destiné à l'extraction du minerai de Zinc et de Plomb à partir d'une mine souterraine, et à la préparation du concentré de Zinc et Plomb pour alimenter l'usine de traitement de Ghazaouet (Alzinc) ; et c'est au cours de différents procès que les ouvriers sont exposés aux poussières de silice. Après la cessation de l'activité et de la fermeture de la mine d'El Abed en 2001, la plupart des mineurs ont rejoint la carrière de Tadjertila qui a pour objet la recherche, la production, et la commercialisation des agrégats. Il faut signaler que la mine a suscité l'intérêt d'une entreprise chinoise pour une éventuelle reprise de la production de concentré de Zn et Pb en 2006. Ainsi, la mine demeure toujours une source importante d'exposition aux poussières de silice.

Afin de pouvoir estimer l'effet des poussières de silice sur les ouvriers ainsi que l'état de silicose dans l'ouest Algérien, la population de notre étude sera formée des ouvriers provenant la mine d'EL Abed et de la carrière de Tadjertila, situés dans la région de Tlemcen.

L'intérêt des biomarqueurs dans une telle démarche est aussi très intéressant et paraît même essentiel puisqu'il s'agit d'une procédure efficace de diagnostic des manifestations cliniques et surtout infra cliniques.

Au cours des dernières années, une nouvelle approche a été développée pour évaluer de manière non invasive les dommages des voies aériennes ou l'inflammation causée par des polluants inhalés. Cette approche repose sur le concept de la "pneumoprotéïnémie" qui consiste en la détermination dans le sérum de protéines spécifiques du poumon [13].

Les protéines de faibles poids moléculaire spécifiques pour le poumon, ont été suggérées pour servir comme marqueurs périphérique de troubles pulmonaires [14]. Parmi ces protéines, les plus valides pour être les biomarqueurs pulmonaires et les plus intéressants sont la protéine de la cellule de Clara (CC16, CC10 ou sécrétoglobine 1), et la protéine surfactant-associée D (SP-D).

La CC16 est une protéine sécrétée dans les voies respiratoires par les cellules de Clara non ciliées, connues pour leur vulnérabilité à l'agression toxique [15], diffuse passivement par transsudation dans le sérum où elle peut refléter les changements survenus dans les poumons [16]. Les études sur les travailleurs exposés professionnellement et les animaux de laboratoire indiquent que le dosage de la CC16 dans le sérum est un test sensible et relativement spécifique pour détecter les premiers effets aigus ou chroniques des substances toxiques sur l'arbre trachéo-bronchique [15]. La CC16 est non seulement un marqueur très sensible de l'épithélium respiratoire, mais elle joue aussi un rôle protecteur important au niveau pulmonaire. Des taux sériques abaissés reflétant une plus faible concentration dans l'arbre respiratoire pourraient être l'indication d'une sensibilité accrue du poumon à une agression d'origine toxique ou inflammatoire [17]. Les travaux récents parmi des sujets exposés à divers pneumotoxiques (ex : fumée de tabac, silice) suggèrent que la concentration de la CC16 dans le sérum ou le liquide de lavage broncho-alvéolaire serait un indice très sensible d'une agression toxique de l'arbre trachéobronchique. La concentration plasmatique de cette microprotéine diminue d'ailleurs significativement chez les tabagiques actifs et les silicotiques. De plus, les taux sériques de la CC16 semblent être altérés de façon plus précoce que les épreuves fonctionnelles respiratoires [18]. La CC16 peut également être utilisée pour détecter un dysfonctionnement du tubule proximal. À cet égard aussi, la CC16 montre une sensibilité unique et peut détecter des défauts très subtils dans la dysfonction tubulaire proximale qui restent non détectés lors du dépistage est basé sur le dosage classique des protéines urinaires [16]. Cependant la protéine D du surfactant (SP-D) est synthétisée par les pneumocytes II et les cellules de Clara. L'intégrité de sa structure quaternaire est importante pour ses fonctions : surfactant pulmonaire, immunité non spécifique, régulation de la clairance cellulaire [19]. Chez l'homme, les concentrations circulantes de SP-D sont couramment utilisées comme biomarqueurs pour des lésions pulmonaires [20]. Ainsi, des niveaux élevés (SP-D) ont été signalés chez des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (IPF) et protéinose alvéolaire pulmonaire [21]. Les résultats de Wang et al [22], montrent une élévation de la concentration de SP-D chez des travailleurs exposés à la silice ou

présentant une silicose. Chez les travailleurs exposés à la silice pendant une longue durée, la concentration de CC16 sérique est réduite, et celle de SP-D est progressivement augmentée [23].

Le but dans cette présente étude sera d'évaluer si ces deux marqueurs du poumon peuvent être utilisés pour détecter précocement les dégâts des voies aériennes chez des ouvriers intervenant au niveau d'un complexe minier et une carrière de la région de Tlemcen.

Les expectorations couramment appelées crachats ou sputum en anglais, correspondent à une expulsion de sécrétions anormales présentes dans l'arbre trachéo-bronchique par les voies respiratoires et la bouche au cours d'un effort de toux [24]. Elles contiennent 95 % d'eau et 5 % de protéines, et peuvent être colorées ou non, teintées de sang ou encore malodorantes. Plusieurs études, notamment celle de Sagel et al [25], montre que les expectorations sont une source riche et non invasive de biomarqueurs d'inflammation et d'infection. De plus, les études de Prince et al [26] montrent une corrélation entre les niveaux de l'expectoration et le déclin des fonctions pulmonaires associées à l'amiantose et la silicose. Plusieurs auteurs, ont récemment rapporté que l'analyse de l'expectoration induite pourrait révéler l'état d'exposition aux poussières dangereuses telles que la silice ; ce qui peut servir comme un outil pour l'évaluation des maladies pulmonaires professionnelles [27]. Depuis longtemps, le dosage de la SP-D dans le BAL a suscité l'intérêt des chercheurs, qui ont réalisés diverses études chez l'homme et chez l'animal. Par exemple, les résultats de l'étude réalisée par Honda et al [28] ont révélé une diminution significative de la concentration de la SP-D dans le BAL des fumeurs par rapport aux non fumeurs. Cependant, chez les animaux une augmentation marquée de SP-D dans le BAL a été signalée après une inflammation pulmonaire induite par la silice [29].

Le dosage de la SP-D dans le BAL donne des résultats satisfaisants, cependant la technique reste invasive en la comparant avec celle de l'expectoration induite. Ce travail a comme intérêt l'analyse des crachats expectorés par les poumons au cours d'efforts de toux, et le dosage de la SP-D connu pour son rôle important dans la détection des pathologies pulmonaires. Ainsi, nous essayons de vérifier si cette approche non invasive pourrait constituer dans l'avenir, un outil utile d'investigation et pourquoi pas de compréhension du processus pathologique des maladies pulmonaires -notamment la silicose- .

Les reins sont particulièrement sensibles à l'action des xénobiotiques, qu'il s'agisse des médicaments ou des toxiques, dont ils constituent la principale voie d'excrétion [30]. Les lésions rénales induites peuvent être aiguës ou chroniques, intéresser les diverses

structures du rein [31]. Toutefois, s'il est généralement aisé d'établir une relation causale à l'occasion d'une insuffisance rénale aiguë d'origine toxique chez l'homme, il est beaucoup plus difficile d'imputer le développement d'une néphropathie chronique à une exposition toxique. Ces difficultés tiennent en partie à l'évolution lente des processus néphrotoxiques, le rein pouvant, d'une part, compenser pendant longtemps les lésions et les troubles fonctionnels induits, et la néphropathie pouvant d'autre part continuer à progresser alors même que l'exposition a cessé. Elles tiennent également à l'absence des signes anatomo-cliniques spécifiques permettant d'affirmer a posteriori la nature du toxique en cause [32]. De plus, il est impossible dans la grande majorité des cas, d'identifier de façon rétrospective l'agent causal face à une insuffisance rénale d'étiologie indéterminée en raison du temps de latence souvent long entre l'exposition et la survenue de la maladie [31]. Dans l'environnement, de très nombreuses substances, sont reconnues néphrotoxiques sur la base d'étude expérimentale et d'observation clinique. Parmi ceux pour lesquelles les études sont moins démontrées on a la silice [30]. Actuellement, il n'existe que des suggestions et pas encore de preuves formelles que la silice puisse augmenter le risque de survenue d'une insuffisance rénale et cela même si chez l'animal, il est tout à fait possible d'induire des lésions rénales par administration de silice [33]. Les revues du NIOSH et de l'OMS indiquent que des études épidémiologiques récentes conduites dans différents pays signalent des associations statistiquement significatives entre l'exposition à la silice cristalline et l'incidence des pathologies rénales ou la mortalité par ces pathologies, la granulomatose de Wegener et certaines altérations rénales sub-cliniques [03]. Divers types anatomo-cliniques de néphropathies glomérulaires ont été rapportés chez l'homme, principalement des glomérulonéphrites rapidement progressives avec prolifération extracapillaire, mais également des syndromes de Goodpasture, des néphropathies à dépôts mésangiaux d'IgA et des maladies de Wegener [34]. Un excès de risque d'insuffisance rénale terminale par néphropathie glomérulaire a été observé dans une cohorte de mineurs d'or [35]. Une élévation de l'excrétion urinaire d'albumine, de RBP et de NAG a été rapporté chez des travailleurs exposés à la silice surtout ceux qui présentent des signes radiologiques de silicose [36-37]. D'autres études, confirment que la silicose est associée à des modifications rénales infracliniques [38-39]; et suggèrent que l'exposition prolongée à la silice est associée à une néphrotoxicité chronique irréversible chez les travailleurs exposés [37].

Dans le présent travail, nous essayons de vérifier si les altérations infracliniques rénales peuvent être associées à la silicose; chez des ouvriers intervenant dans le secteur des mines et des carrières de la région de Tlemcen.

Les tests habituellement utilisés pour le dépistage des maladies rénales ne sont pas suffisamment sensibles pour détecter des effets néphrotoxiques à un stade précoce, c'est pourquoi de nombreux biomarqueurs ont été utilisés au cours des 20 dernières années dans le but de détecter des lésions ou des atteintes fonctionnelles rénales à un stade préclinique. Il s'agit principalement de protéines de haut poids moléculaire (HPM), utilisées pour évaluer l'intégrité du glomérule, de protéines de faible poids moléculaire (FPM) et d'enzymes lysosomiaux ou de la bordure en brosse pour évaluer celle du tubule rénal. Les plus largement utilisées ont été la β_2 microglobuline, la protéine transporteuse du rétinol (RBP) et l'albumine. Ils ont pour intérêt essentiel de permettre la détection de groupes à risque en milieux professionnels ou dans l'environnement général. Ils contribuent également à la détermination des valeurs limites d'exposition [30]. La prévention des atteintes rénales causée par une exposition professionnelle ou environnementale aux substances néphrotoxiques nécessite l'utilisation de tests sensibles capables de détecter les dysfonctionnements rénaux à un stade réversible ou au moins suffisamment non avancé pour entraîner des troubles rénaux progressifs. Dans notre cas, on va utiliser la RBP comme biomarqueur potentiel de l'atteinte tubulaire, et l'albumine comme biomarqueur de l'intégrité glomérulaire.

L'objectif global de ce projet est d'évaluer l'efficacité des biomarqueurs pneumotoxiques et néphrotoxiques dans la détection précoce des dysfonctionnements rénaux et des dégâts des voies aériennes chez des ouvriers intervenant au niveau des complexes miniers et des carrières de la région de Tlemcen. Plus précisément, les études entreprises dans ce projet visent à répondre aux questions suivantes :

- 1- Quelles sont les caractéristiques des atteintes rénales, et dans quelles mesures peut-on les déceler précocement ? Est-ce qu'elles sont associées aux lésions pulmonaires ?
- 2- La CC16 et SP-D peuvent ils être des outils utiles de diagnostic précoce d'atteinte pulmonaire ?
- 3- Quelle est la stratégie de prévention (surtout biologique) pour prévenir le risque de silicose chez les travailleurs exposés?

PREMIÈRE PARTIE :
REVUE DE LA LITTÉRATURE

I- LES BIOMARQUEURS :

1) Définition :

La définition proposée par le NIH (National Institute of Health) en 1998 est unanimement jugée satisfaisante : « Le terme de biomarqueur désigne une caractéristique mesurée objectivement (c'est à dire avec une précision et une reproductibilité suffisantes) et évaluée comme indicateur de processus physiologique ou pathologique, ou de l'action des médicaments ». [40]

L'EMA (European Medicines Agency) propose une autre définition qui diffère par sa finalité réglementaire (celle du NIH a une finalité scientifique) : « Les biomarqueurs correspondent donc à des paramètres biologiques (caractéristiques génétiques, protéines, métabolites...) qui permettent de caractériser un état physiologique, un état pathologique, l'évolution d'une maladie ou la réponse au traitement ». [40]

2) Importance :

Les biomarqueurs sont des outils qui peuvent aider à comprendre la prédiction, la cause, le diagnostic, la progression, la régression d'une maladie ou la réponse à un traitement.

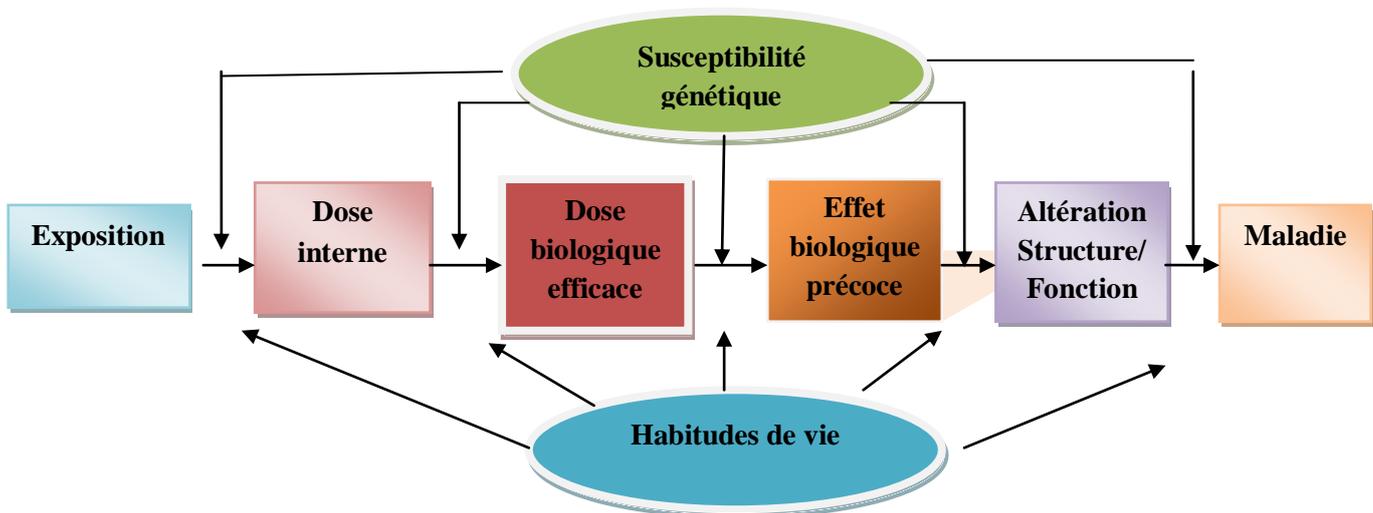


Figure 01 : Différents types de biomarqueurs dans la séquence pathogénique allant de l'exposition à la maladie [41]

Ils permettent le suivi de la qualité des milieux et l'état de santé des individus dans le temps et dans l'espace en évaluant les polluants bio-disponibles et leurs effets.

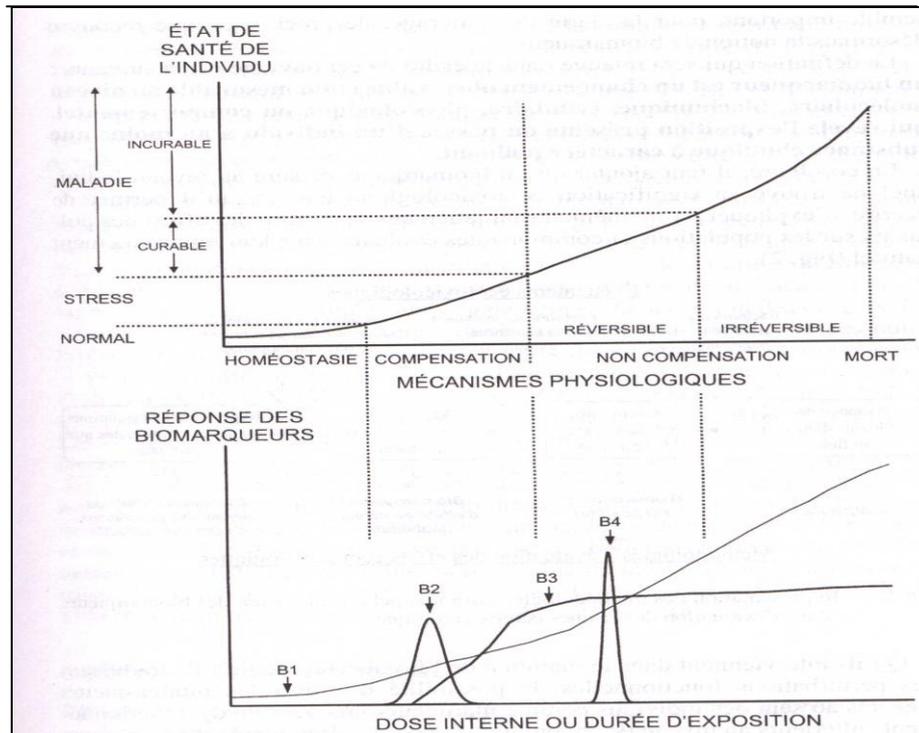


Figure 02 : Représentation schématique de l'évolution du rôle des biomarqueurs en fonction de la concentration en toxique ou de la durée d'exposition [42]

La connaissance des relations entre l'exposition externe et la dose interne est possible grâce au paramètre biologique qui peut être utilisé comme un indice d'exposition. Ce dernier, fournit peu d'informations sur les risques pour la santé ainsi le concept dose-réponse ou la relation quantitative entre la dose interne et les effets indésirables a été établi, et depuis la surveillance biologique permet une évaluation des risques directs pour la santé et donc une prévention efficace des effets indésirables [43].

3) Caractéristiques :

Le biomarqueur idéal devrait avoir les caractéristiques suivantes [44]:

- ✓ La collecte d'échantillons et l'analyse sont simples et fiables.
- ✓ Le biomarqueur est spécifique d'un type particulier d'exposition.
- ✓ Le biomarqueur reflète seulement un changement infraclinique et réversible.
- ✓ L'utilisation des biomarqueurs est considérée comme éthiquement acceptable.

4) Classification des biomarqueurs :

Les biomarqueurs sont généralement classés en trois groupes: d'exposition, d'effet et de sensibilité [43-45].

4-1 Biomarqueurs d'exposition :

Permettent de mesurer la dose interne par l'analyse chimique des toxiques ou de leurs métabolites dans le corps, dans le sang, l'urine et même dans l'air expiré.

La dose interne peut aussi signifier la quantité d'un produit chimique stockée dans un ou plusieurs compartiments du corps ou le corps entier. Cela s'applique ordinairement aux produits chimiques toxiques cumulatif; par exemple: la concentration de biphényles polychlorés (BPC) dans le sang est un reflet de la quantité accumulée dans les principaux sites de dépôt, ainsi la dose interne reflète la quantité de produits chimiques liés présente dans les sites d'action [43].

Bernard et Lauwerys [46] ont classé les biomarqueurs de l'exposition en deux sous-groupes, sélectif et non sélectif, en fonction de leur critère de sélectivité, qui est basé sur la mesure directe des produits chimiques inchangé ou de leurs métabolites biologiques. Les tests non-sélectifs sont utilisés comme indicateurs de l'exposition à un groupe de produits chimiques.

4-2 Biomarqueurs d'effet :

Les biomarqueurs d'effet sont révélateurs de changements biochimiques au sein d'un organisme à la suite de l'exposition des xénobiotique.

Les biomarqueurs idéals devraient être détectés et être en mesure de démontrer des effets néfastes avant qu'ils ne soient irréversibles. Ce sont les plus étudiés et ils incluent des modifications de certains paramètres du sang, les altérations des activités enzymatiques,...[43].

4-3 Biomarqueurs de susceptibilité:

Ce sont des indicateurs d'une sensibilité particulière des individus à l'effet d'une exposition à un xénobiotique.

II) LES BIOMARQUEURS PULMONAIRES :

Le poumon interface avec l'environnement à travers un épithélium continu et hétérogène ou de nombreux types cellulaires, y compris ciliés, basales, gobelet et cellules de Clara, sont présents tout le long des voies aériennes. La fonction primaire du poumon, et de l'épithélium alvéolaire en particulier, est de fournir une vaste surface pour les échanges gazeux. De plus, il constitue une barrière qui protège l'hôte de l'environnement extérieur en séparant les agents étrangers inhalés, il joue également un rôle actif dans le métabolisme des médiateurs endogènes et des agents xénobiotiques. Au-delà, l'épithélium pulmonaire produit des sécrétions complexes, parmi lesquelles la couverture du mucus, un agent tensio-actif (surfactant), ainsi que plusieurs protéines importantes pour la défense de l'hôte [47].

Des études récentes ont montré que certaines protéines sécrétées par les voies respiratoires ou les cellules épithéliales alvéolaires sont présentes non seulement à la surface des voies respiratoires, mais aussi et normalement en petites quantités dans le sang. Parmi ces protéines sont les protéines de cellules Clara sécrétoires (CC16, CC10), et trois protéines du surfactant associé (surfactant protein SP-A, SP-B et SP-D). Étant donné que ces protéines sont principalement, sécrétées dans les voies respiratoires, leur présence dans le compartiment vasculaire ne peut être expliquée que par l'hypothèse de leur fuite des poumons à la circulation sanguine. Fait intéressant, ces protéines présentent des variations dans le sérum des patients atteints de maladies pulmonaires et de différents sujets exposés à des substances toxiques du poumon, ce qui suggère que leur dosage pourrait représenter une nouvelle approche dans l'évaluation des troubles pulmonaires [47].

1) Rappels sur la fonction pulmonaire: annexe.

2) La protéine CC16 :

Le prototype des "pneumoprotéines" est la protéine de la cellule de Clara (CC16) qui a été largement validée chez l'homme et chez l'animal comme marqueur périphérique de l'intégrité de la cellule de Clara, cellule non ciliée localisée dans les bronchioles terminales et très sensible à des polluants comme l'ozone ou la fumée de tabac [13].

Lors des expositions aiguës, la CC16 sérique est aussi un marqueur très sensible et très spécifique de la perméabilité de la barrière broncho-alvéolo-capillaire. Dans l'heure qui suit l'exposition à un agent endommageant la barrière épithéliale, la CC16 présente une

élévation transitoire dans le sérum qui est étroitement corrélée avec la dose de toxique inhalée. Le dosage de la CC16 présente une sensibilité exceptionnelle qui est en grande partie liée à la petite taille (16 kD) de cette protéine présente dans le sang à l'état de traces (10-15 µg/l chez l'adulte; demi-vie inférieure à deux heures). Ceci entraîne un niveau basal dans le sérum très faible, ce qui facilite sans doute aussi sa fuite intravasculaire à travers la barrière épithéliale [13].

Une diminution de la CC16 sérique a été constatée chez plusieurs groupes professionnels exposés de façon chronique à la silice, ainsi que dans des maladies pulmonaires telles que le cancer et la bronchite chronique. Cependant une augmentation dans les taux sériques de la CC16 a été observée dans la sarcoïdose et la fibrose pulmonaire [47]. Cela peut confirmer que dans des conditions pathologiques l'équilibre entre la surface de l'épithélium respiratoire et le compartiment vasculaire peut être perturbé [43].

Le dosage de la CC16, utilisé comme biomarqueur d'effet de tout agent endommageant la barrière épithéliale pulmonaire, est complémentaire aux tests fonctionnels respiratoires (spirométrie) également effectués dans cette étude.

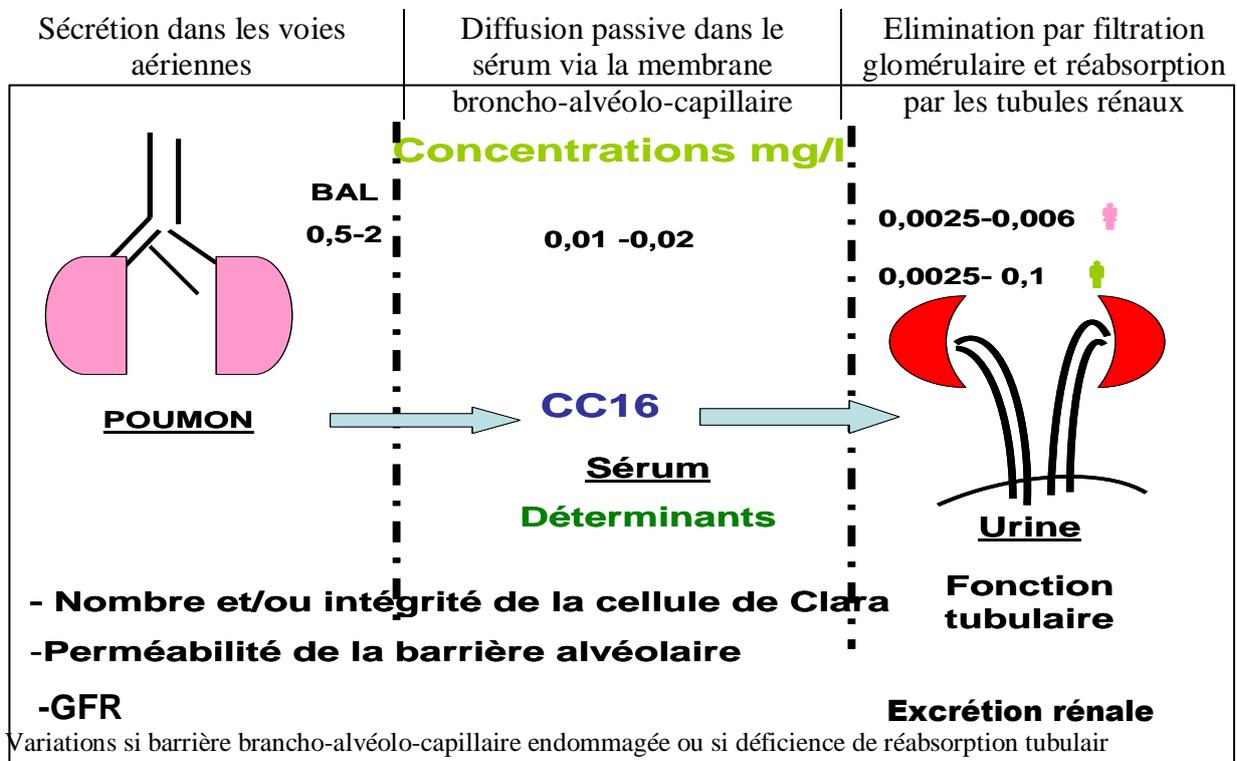


Figure 03: Métabolisme de la CC16 [48]

3) La SP-D :

La SP-D est une protéine homotrimérique composée de trois unités de 43kDa, qui sont liées à leurs extrémités N-terminales [19-49-50]. La SP-D est produite par les cellules alvéolaires de type II et les cellules non ciliées des bronchioles épithéliales (Clara) [49-51-52]. Elle est également exprimée par diverses cellules épithéliales du tractus gastro-intestinal [49]. La SP-D est un élément important de la réponse immunitaire innée au défi microbien, et participent à d'autres aspects de la régulation immunitaire et inflammatoire dans les poumons [53].

L'utilité du dosage de la SP-D dans les divers milieux biologiques : liquide amniotique, BAL, sérum, a été rapportée dans divers études [50- 54]. L'augmentation des taux sériques de la SP-D a été rapportée pour les maladies pulmonaires telles que la protéinose alvéolaire pulmonaire, la fibrose kystique, la MPOC, et pour les maladies infectieuses comme la tuberculose et la pneumonie bactérienne [49-55]. Lomas et al, rapportent également une association entre taux sérique SP-D et les niveaux à un risque accru pour les exacerbations de la MPOC [55].

Tableau 01 : Effets du tabac et de certaines maladies pulmonaires sur la variation des pneumoprotéines sériques (CC16 et SP-D)

	SP-D	REFERENCES	CC16	REFERENCES
Tabagisme	Augmentation	[19]	Diminution	[56] [57] [58] [59]
Protéïnose alvéolaire	Augmentation	[49]	Augmentation	[60]
Sarcoïdose	Augmentation	[49] [61]	Augmentation	[61] [62] [63]
Silicose	Augmentation	[22] [23]	Diminution	[18] [22] [23]

III) LES BIOMARQUEURS RÉNAUX :

La créatinine plasmatique est très utile dans le diagnostic d'une altération de la fonction rénale, mais pas en situation d'urgence : elle ne reflète pas, tout comme la clairance de la créatinine, une altération rapide de la fonction rénale. En effet, la créatininémie devient un bon marqueur de l'insuffisance rénale seulement après une dégradation de plus de 50 % de la fonction rénale et ceci seulement après qu'un état stable soit atteint, ce qui prend un certain temps après une situation aiguë. Malgré son coût faible, la créatininémie est un marqueur peu sensible pour détecter une IRA précoce chez un patient ayant une fonction rénale basale normale [64].

Au cours de ces 25 dernières années plusieurs marqueurs non invasifs ont été mis au point dans le but de détecter des atteintes fonctionnelles ou structurelles rénales à un stade précoce éventuellement réversible. Les marqueurs rénaux sont généralement classés selon le siège de la lésion sur le néphron, au niveau glomérulaire ou tubulaire [65].

L'utilisation de biomarqueurs précoces dans le diagnostic de l'insuffisance rénale a comme corollaire la mise en route précoce d'un traitement. Ces biomarqueurs pourraient en outre permettre de différencier les diverses modalités d'insuffisance rénale et de mettre en route des traitements adaptés. Les bénéfices de ces biomarqueurs ne peuvent être sous-estimés car on sait que la mortalité due à l'insuffisance rénale est supérieure à celle de la pathologie sous-jacente [64].

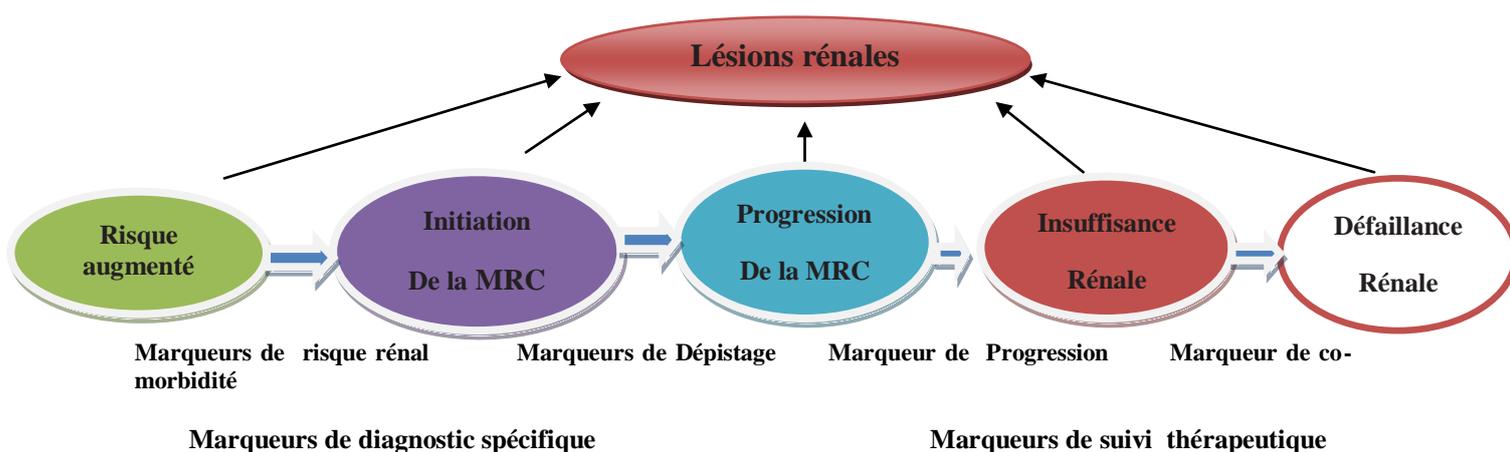


Figure 04: Représentation schématique des étapes de la progression de la maladie rénale chronique et place des différents marqueurs associés à ces étapes

1) Marqueurs d'effet au niveau glomérulaire :

1-1 Protéines de haut poids moléculaire :

Le glomérule a pour principale fonction l'ultrafiltration du plasma à travers les parois des capillaires, qui conduit à la formation de l'urine primitive. La présence de protéines de haut poids moléculaire ($PM \geq 69\ 000$ Da) dans les urines témoigne d'une altération du filtre glomérulaire quel qu'en soit le mécanisme. Les protéines les plus fréquemment dosées dans l'urine sont l'albumine, la transferrine et l'IgG [65]. Seule la première sera ici brièvement décrite.

➤ Albumine :

Protéine majeure du compartiment circulatoire de l'organisme, représente 55 à 60 % des protéines plasmatiques totales (soit 40 à 45 g/L). Codée par un gène de 17 kb situé sur le chromosome 4, elle est synthétisée dans le foie. L'albumine joue un rôle fondamental dans le maintien de l'homéostasie de l'organisme en assurant 80 % de la pression oncotique intravasculaire [66-67]. C'est une protéine plasmatique, anionique, pesant 65 kDa [68-69], qui transporte diverses substances dans la circulation, notamment les acides gras, la bilirubine, les ions, les médicaments ainsi que plusieurs vitamines [69-70]. Quand le processus de réabsorption est efficace, l'urine humaine contient normalement de très faibles quantités d'albumine et de protéines. L'albuminurie est utilisée comme un indicateur de lésions glomérulaires qui dépendent à la fois de la filtration glomérulaire et de la réabsorption tubulaire proximale [69].

Le terme de microalbuminurie est apparu pour la première fois en 1982. La microalbuminurie désigne une excrétion urinaire d'albumine en quantité très faible, intermédiaire entre les valeurs physiologiques et les protéinuries franches, détectables par les bandelettes réactives classiques. La microalbuminurie est un marqueur de néphropathie débutante à un stade précoce, elle témoigne d'une atteinte glomérulaire [71]. La microalbumine est définie comme une excrétion urinaire d'albumine, de 30 mg/24h ou 20 à 200 µg/min ou 30 mg/g créatinine [71-72-73].

Tableau 02 : Valeurs d'albumine urinaire [73]

	µg/mg créatinine	mg/24h	µg/min
Normal	<30	<30	<20
Microalbuminurie	30-299	30-299	20-199
Albuminurie (clinique)	≥300	≥300	≥200

3) Marqueurs d'effet au niveau tubulaire :

2-1 Protéine de faible poids moléculaire :

Les protéines de faible poids moléculaire (PM < 69 000 Da) sont normalement filtrées par le glomérule et réabsorbées à plus de 99,9 % par les cellules du tube proximal. Leur présence dans l'urine témoigne donc le plus souvent d'une altération fonctionnelle au niveau du tube proximal. Les plus fréquemment dosées sont la β -2-microglobuline, la protéine transporteuse du rétinol ou retinol binding protein (RBP) et l' α -1-microglobuline. Le dosage de ces deux dernières protéines est actuellement recommandé de préférence à la β -2-microglobuline en raison de la dégradation rapide de celle-ci à pH acide (< 6), l'alcalinisation des urines ne suffit généralement pas à éviter cette dégradation.

Ces protéines sont des marqueurs extrêmement sensibles de néphrotoxicité, une augmentation significative de leur excrétion urinaire pouvant survenir pour des lésions même minimales du tubule rénal [65]. Seule la RBP sera brièvement décrite.

➤ Retinol binding protein (RBP) :

Appelée aussi la α_2 -microglobuline, (PM 21400), la RBP est une protéine qui a été isolée pour la première fois par Kanai en 1968 [74] à partir du plasma, puis par Peterson et Berggard en 1971 à partir de l'urine [75]. La RBP est d'origine hépatocytaire. Sa principale fonction est de transporter la vitamine A, sous sa forme physiologique rétinol du foie vers ses tissus cibles. Sa demi-vie courte 12h en fait un marqueur très sensible de la dénutrition aigue.

Les taux plasmatiques de la RBP sont faibles chez les patients atteints de la maladie du foie et sont élevés chez les patients atteints de la maladie rénale chronique. Ces résultats reflètent le fait que la RBP est produite dans le foie et surtout catabolisée dans les reins [76-77]. Sa concentration sérique varie de 45 à 70 mg/L [78], cependant sa valeur seuil dans les urines est de 300 μ g/g de créatinine [79-80].

- Pour plus de détails sur les protéines les plus fréquemment dosées dans l'urine, consulter la partie Annexes.

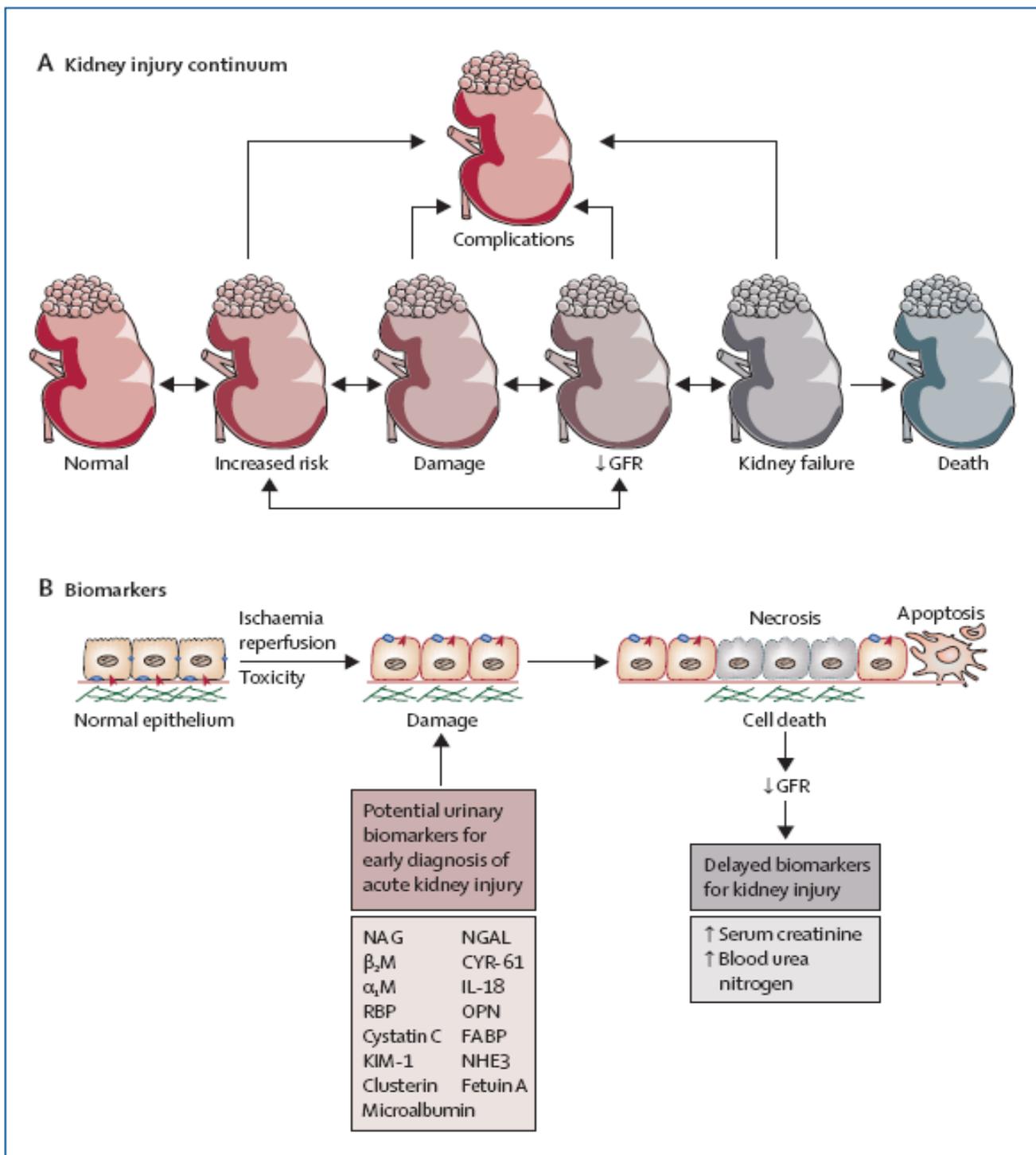


Figure 05 : Lésions rénales

IV) La SILICE



Figure 06 : La silice

1) Définition :

La silice est le nom donné à un groupe de minéraux composés de silicium et d'oxygène, les deux éléments les plus abondants de l'écorce terrestre [01].

Le silicium est un élément chimique de la famille des cristallogènes, de symbole Si et de numéro atomique 14, considéré comme un composant majeur de la croûte terrestre (environ 25%). En biologie, le silicium est l'un des éléments majeurs de la composition élémentaire des organismes [81-82].

2) Les différentes formes de silice :

Le silicium existe principalement sous la forme de :

- **Silice libre** (dioxyde de silicium, SiO_2) qui est un solide de grande dureté, blanc ou incolore dont le motif de base (la maille) est un tétraèdre de formule SiO_4 ;
- **Silicates** qui sont des minéraux contenant une combinaison de silice avec divers oxydes métalliques (fer, magnésium...) ; dans ce cas, les mailles sont également des tétraèdres SiO_4 mais entre lesquels sont insérés des oxydes métalliques.

La silice et les silicates peuvent exister sous forme cristalline ou amorphe. Ils se trouvent à l'état naturel ou résultent d'un processus industriel. Le terme cristallin désigne le fait que l'élément de base (ici le tétraèdre SiO_4) se répète de façon périodique dans les trois dimensions de l'espace. Cependant, dans une structure amorphe, les tétraèdres SiO_4 n'ont pas de structure spatiale fixe [82].

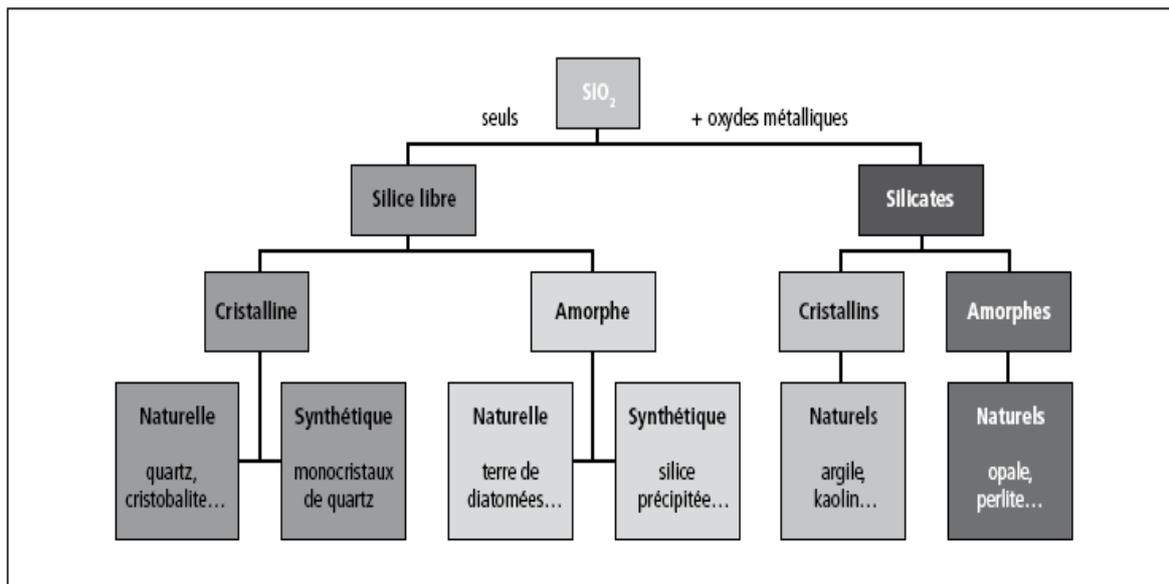


Figure 07 : Les différentes formes de silice [82]

On va s'intéresser à la silice cristalline et à ses principales variétés [82] :

***Le quartz** : il représente 12 % de la croûte terrestre. On le trouve dans presque tous les types de roches : ignée, métamorphique et sédimentaire. Comme il y en a en abondance, le quartz est présent dans presque tous les sites d'exploitations minières.

***La cristobalite** : ce minéral est beaucoup plus rare que le quartz dans la nature. Toutefois on les trouve dans certaines roches ignées. On obtient également la cristobalite dans certains procédés industriels lorsque le quartz est chauffé à des températures supérieures à 1400°C, par exemple, lors de la production et l'utilisation de produits réfractaires.

***La tridymite** : comme la cristobalite, ce minéral se trouve uniquement dans certaines roches volcaniques et météorites. Mais à la différence de la cristobalite, la tridymite apparaît plus rarement lors du chauffage du quartz ou des matériaux réfractaires (car au vu des températures d'utilisation, le quartz se transforme directement en cristobalite) ; elle est donc très rare en milieu professionnel ;

***Coésite et la stishovite** : sont deux formes de silice cristalline qui ne peuvent s'observer que dans des conditions extrêmement particulières que l'on ne retrouve pas en milieu professionnel.

3) Les propriétés physico- chimiques :

La silice cristalline présente une structure tridimensionnelle régulière : le motif de base est un tétraèdre dont chacun des sommets est occupé par un atome d'oxygène et le centre par un atome de silicium. Les atomes d'oxygène sont communs aux tétraèdres voisins et l'ensemble a pour formule $(\text{SiO}_2)_n$ [83].

Les différentes formes cristallines de la silice correspondent à des domaines de stabilité thermodynamique différents. Quand on la chauffe, des transformations polymorphiques font passer la silice d'une forme à l'autre, entraînant des modifications des propriétés cristallographiques et de densité. En outre, chacune des formes principales peut subir à l'intérieur de son domaine de stabilité des transformations paramorphiques moins importantes (transition α - β) [83].

Il existe huit polymorphes de silice cristalline libre : le quartz- α et - β , la tridymite- α et - β , la cristobalite- α et - β , la coésite et la stishovite. Ils ont la même composition chimique mais des structures spatiales différentes qui dépendent des conditions de température et de pression dans lesquelles ils se sont formés. Cependant, dans les études en milieu professionnel, les formes- α et - β ne sont jamais distinguées [82].

La silice cristalline est un matériel extrêmement peu réactif. A température ambiante, on peut considérer qu'elle est insoluble. Elle n'est pas non plus attaquée par les acides, à l'exception de l'acide fluorhydrique avec lequel elle forme l'acide fluosilicique. Elle peut être attaquée par les bases anhydres et les carbonates alcalins et alcalino-terreux, plus facilement à l'état fondu qu'en solution, pour donner des silicates [84].

4) Les sources d'exposition :

L'exposition professionnelle à la silice cristalline se produit dans de nombreux secteurs industriels. La poussière de silice est libérée au cours d'opérations dans lesquelles des roches, du sable, du béton et certains minerais sont manipulés, broyés ou concassés.

Le tableau 03 synthétise les principaux secteurs professionnels concernés par l'exposition à la silice cristalline libre, en indiquant la source d'exposition et des exemples de tâches exposantes.

Tableau 03 : Les principaux secteurs concernés par l'exposition à la silice cristalline et exemples des tâches exposantes [82]

Secteur d'activité	Source de silice	Exemple de tâche exposante
Mines (charbon ou minerai métalliques)	Terrain d'extraction (teneur variable en silice) Minerai métallique	-Extraction et opérations mécaniques sur le minerai ; -Activités secondaires (chargement et déchargement des camions...)
Carrières de roches siliceuses (granit, sable ardoise...)	Matériau extrait (teneur en silice variable selon la nature du matériau)	-Opérations mécaniques sur le matériau extrait : extraction, traitement, taille... ; -Activités secondaires (chargement et déchargement des camions...) -Exposition d'ambiance
Taille de pierres siliceuses (sculpture...)	Pierres (plus ou moins siliceuses)	-taille, polissage
Production de sables industriels	Sable	-Préparation des matières premières ; -Ensachage
BTP	Sable Béton Pierre, brique, parpaing	-Décapage au jet de sable ; -Fabrication de béton et macadam ; -Opérations mécaniques sur du béton ; Taille de matériaux de construction
Cimenterie	Matière première (dont l'argile) Ciment	-préparation matières premières -chargement/emballage ciment
Fabrication d'éléments préfabriqués en béton	Sable, ciment	-Préparation matières premières -finition des éléments
Fabrication de porcelaine faïence, céramique, émaux, produits réfractaires (dont laines minérales et FCR)	Matières premières (argile, kaolin, feldspath)	Préparation des matières premières Cuisson Finition
Verreries	Sable	- Préparation des matières premières - Polissage et gravure sur sable sur verre au sable
Fabrication et utilisation de produits abrasifs siliceux	Matières premières	-Préparation et broyage des matières premières
Démolition, réparation et fabrication de fours industriels en briques réfractaires	Briques réfractaires	démolition de parois de four -découpe des briques neuves
Métallurgie : hauts fourneaux, fonderies	Minerai, sable	fusion du minerai fabrication de moules, démoulage et nettoyage des pièces moulées.
Fabrication de bijoux	Matériaux réfractaires, sable	fabrication de moules, démoulage et nettoyage des pièces moulées.
Fabrication de prothèses dentaires	Matériaux sable, ponce	Fabrication de moules, démoulage et nettoyage des pièces moulées, travaux de finition.

5) Paramètres toxicologiques :

5-1 Toxicodynamique : Mécanisme d'action de la silice

Les études récentes tendent à démontrer que les caractéristiques de la surface des particules de silice cristalline, telles l'hydrophilicité, la présence de radicaux réactifs ou d'impuretés, pourraient jouer un rôle important dans l'activité fibrogénique. Le contact intime entre les particules et des ions métalliques, par exemple, pourrait modifier la nature des sites à la surface et affecter la réponse biologique. De même, ont observé que la surface des particules fraîchement fracturées est plus réactive que celle des particules générées depuis plus longtemps. D'autres facteurs tels la taille des particules, leur micromorphologie, les défauts de la surface externe, l'origine de l'échantillon et le traitement thermique peuvent également jouer un rôle [85].

Le mode d'action n'est pas encore parfaitement élucidé. Cependant, il est généralement reconnu que les lésions pulmonaires induites par la silice cristalline sont modulées et déclenchées par le système immunitaire et ses médiateurs et que le processus d'inflammation alvéolaire (alvéolite chronique) joue un rôle important dans le développement de la silicose (réaction fibrotique).

Dans un premier temps, les particules de silice cristalline qui ont pénétré dans les alvéoles sont phagocytées par les macrophages dans le but de les éliminer des poumons. De nombreux macrophages peuvent être endommagés ou tués au cours de ce processus, entraînant la libération de divers médiateurs de l'inflammation.

Cette étape constitue la phase inflammatoire alvéolaire ou alvéolite chronique. Cette phase inflammatoire est suivie d'une phase de réparation des tissus au cours de laquelle les macrophages produisent des facteurs fibrogéniques qui induisent la prolifération de certains types de cellules dont les fibroblastes, entraînant la production d'un excès de collagène. Les nodules silicotiques commencent alors à se former. Quand les macrophages alvéolaires contenant des particules de silice meurent, ils libèrent les particules de silice qu'ils contenaient qui peuvent alors être phagocytées par d'autres macrophages, induisant ainsi un cycle de dommages inflammatoires-réparation. Comme les particules de silice cristalline sont bio-persistantes, ceci devient un phénomène chronique [85].

5-2 Toxicocinétique :

➤ Absorption :

La voie essentielle de pénétration de la silice cristalline dans l'organisme est la voie pulmonaire. Suite à l'inhalation, les poussières de silice cristalline se déposent dans les voies respiratoires. Le site de déposition des particules dans les voies respiratoires est en fonction de leur diamètre aérodynamique. Chez l'homme, les particules d'un diamètre aérodynamique de 5 à 30 μm se déposent surtout dans la région nasopharyngée. Les particules d'un diamètre de 0,5 à 5 μm peuvent se déposer dans les régions trachéobronchiques et alvéolaires [85].

➤ Distribution :

Les particules de silice cristalline étant insolubles dans l'eau, on ne s'attend pas à ce qu'elles passent dans la circulation sanguine pour être distribuées ou métabolisées dans l'organisme. Une très faible proportion de silice peut passer dans la circulation sanguine sous forme d'acide silicique. Ce dernier peut être déposé dans le foie, la rate et les ganglions lymphatiques. L'acide silicique est ensuite excrété sous forme inchangée via les reins. Des particules de silice cristalline peuvent subir une translocation vers l'interstitium pulmonaire et être ensuite dirigées vers les ganglions lymphatiques [85].

➤ Excrétion :

On trouve du quartz dans les macrophages broncho-alvéolaires ainsi que dans les expectorations de patients atteints de silicose. L'autopsie des mineurs a montré une accumulation de quartz dans les poumons. Cependant une corrélation entre la réponse pathologique de ces travailleurs et la quantité de silice dans les poumons n'a pas pu être établie [85].

➤ Biopersistance :

Des études récentes ont montré que la silice cristalline est l'une des particules minérales non fibreuses les plus biopersistantes [85].

6) Toxicité :

6-1 Toxicité aiguë :

Les poussières de silice peuvent provoquer une irritation des yeux et du tractus respiratoire [83]. Des études réalisées chez le rat ont montré que le quartz possède des propriétés inflammatoires et fibro-géniques au niveau du poumon [85].

6-2 Toxicité chroniques :

L'exposition à la silice cristalline peut causer la silicose, résultat de l'inhalation prolongée de fortes concentrations de poussières minérales renfermant de la silice sous forme cristalline [86-87]. L'exposition à la silice augmente le risque de contracter la tuberculose (même en absence de silicose), les pathologies comme le cancer du poumon, les bronchopneumopathies chroniques obstructives [88-89]. Différentes formes cliniques et évolutives sont décrites en fonction de la rapidité d'installation de la silicose, de l'intensité de l'exposition et des facteurs individuels [90].

a- Silicose aiguë :

Plus rarement, dans certains cas d'empoussièrément massif, des silicoses graves peuvent se développer seulement après quelques mois d'exposition et évoluer en quelques années ; elle peut être foudroyante et rapidement mortelle par insuffisance respiratoire (évoluant de 1 à 3 ans). L'évolution clinique, radiologique et fonctionnelle est rapide [90].

b-Silicose précoce :

Elle apparaît dans un délai d'exposition de moins de 5 ans [90].

c-Silicose simple ou retardée :

Soit elle est isolée ou compliquée : généralement, la symptomatologie n'apparaît qu'après plusieurs années d'exposition (10 à 15 ans) et évolue sur des dizaines d'années [90].

d-Silicose asymptomatique :

Elle est de diagnostic radiologique. L'évolution peut se poursuivre même après l'arrêt de l'exposition. Il n'y a pas d'amélioration, mais parfois une stabilisation [90].

6-3 Effets systémiques :

➤ Effets sur le développement et la reproduction :

Pour causer un effet toxique sur le développement, un produit doit être absorbé, passer dans la circulation sanguine, se distribuer dans divers tissus de l'organisme (tels que le système reproducteur et le fœtus) et y causer des changements nocifs.

La silice cristalline n'étant pas absorbée dans l'organisme, l'exposition à ce produit ne causera pas d'effet sur le développement, ou sur la reproduction [85].

➤ Effets sur le lait maternel :

La silice cristalline ne se trouvera pas dans le lait maternel puisqu'elle n'est pas absorbée dans l'organisme.

➤ **Effets cancérigènes [85]:**

***Evaluation du RSST** : effet cancérigène soupçonné chez l'humain.

***Evaluation du C.I.R.C (CIRC, 1997)**:l'agent(le mélange) est cancérigène pour l'homme (Groupe 01).

***Evaluation de l'ACGIH (2006, 2008)** : cancérigène humain suspecté (Groupe A2)

***Evaluation du NTP (NTP, 2005)**: la substance est reconnue cancérigène (K).

➤ **Effets mutagènes :**

Les données ne permettent pas de faire une évaluation adéquate de l'effet mutagène. Le CIRC(1997) rapporte que la plupart des études de génotoxicité effectuées avec le quartz ont donné des résultats négatifs. Quelques études publiées subséquemment ont rapporté des résultats mitigés [85].

➤ **Autres effets sur la santé :**

Dans la littérature scientifique, certaines publications citent un rapport possible entre l'exposition à la silice et la sclérodémie (une maladie auto-immune), de même qu'un accroissement du risque de maladie rénale [91].Trois tableaux de maladies professionnelles concernent des pathologies liées à cette exposition (tableau 04).

Tableau 04 : Maladies professionnelles liées à l'exposition à la silice et exemples de pathologies associées [82]

N° du tableau	Libellé du tableau	Pathologies associées
RG N°25	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.	Silicose aiguë ou chronique (avec des complications possibles comme des cancers broncho-pulmonaires) ; sclérodémie systémique progressive ; kaolinose ; talcose ; graphitose ; affections dues à l'inhalation de poussières de houille (pneumoconioses, fibroses)
RG N°22	Pneumoconioses consécutives à l'inhalation de poussières minérales renfermant de la silice cristalline.	Silicose, schistose, talcose, kaolinose et autres pneumoconioses provoquées par ces poussières.
RG N°22 bis	Affections non pneumoconiotiques dues à l'inhalation de poussières minérales renfermant de la silice cristalline.	Sclérodémie systémique progressive.

7) Valeurs limites d'exposition professionnelle :

La valeur limite d'exposition professionnelle représente la concentration moyenne maximum pondérée dans le temps d'un contaminant atmosphérique auquel un travailleur peut être exposé. Elle est mesurée par rapport à une période spécifique donnée, normalement huit heures. Actuellement, il y a différentes valeurs limites d'exposition professionnelle, définies individuellement par les Etats Membres de l'Union Européenne. Ces limites sont toutes différentes, de plus, elles ne peuvent être comparées directement. Il n'y a aujourd'hui aucune valeur limite européenne de l'exposition professionnelle à la silice cristalline alvéolaire.

Tableau 05: Les Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle (en mg/m³)

Pays	Limite d'exposition professionnelle du pays (LEP)	adoptée par	Quartz (q)	Cristobalite (c)	Tridymite (t)
Autriche	Maximalen Arbeitsplatzkonzentration	Bundesministerium für Arbeit und Soziales	0,15	0,15	0,15
Belgique	MAC	Ministère de l'Emploi et du Travail	0,1	0,05	0,05
Danemark	Threshold Limit Value	Direktoratet for Arbejdstilsynet	0,1	0,05	0,05
Finlande	Occupational Exposure Standard	National Board of Labour Protection	0,2	0,1	0,1
France	Empoussiérage de référence	Ministère de l'Industrie (RGIE)	5 ou 25k/Q		
	Valeur limite de Moyenne d'Exposition	Ministère du Travail	0,1	0,05	0,05
Allemagne	Grenzwert nach TRGS 900	Bundesministerium für Arbeit	- ¹	-	-
Grèce		Legislation for mining activities	0,1 ²	0,05	0,05
Irlande		2002 Code of Practice for the Safety, Health & Welfare at Work (CoP)	0,05	0,05	0,05
Italie	Threshold Limit Value	Associazione Italiana Degli Igienisti Industriali	0,05	0,05	0,05
Luxembourg	Maximale Arbeitsplatzkonzentration	Inspection du Travail et des Mines	0,15	0,15	0,15
Pays-Bas	Maximaal Aanvaarde Concentratie	Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid	0,075	0,075	0,075
Norvège	Administrative Normer (8hTWA) for Forurensing i Arbeidsmiljøet	Direktoratet for Arbejdstilsynet	0,1	0,05	0,05
Portugal	Threshold Limit Value	Instituto Portugues da Qualidade, Higiene & Segurança no Trabalho	0,1	0,05	0,05
Espagne	Valores Limites	1) Instituto Nacional de Seguridad e Higiene	0,1	0,05	0,05
		2) Reglamento General de Normas Basicas de Seguridad Minera	5 or 25k/Q		
		2.1) Nouvelle proposition (sauf mines de charbon)	0,1	0,05	0,05
Suède	Yrkeshygieniska Gränsvärden	National Board of Occupational Safety and Health	0,1	0,05	0,05
Suisse	Valeur limite de Moyenne d'Exposition		0,15	0,15	0,15
Royaume-Uni	Maximum Exposure Limit	Health and Safety Executive	0,3 ³	0,3	0,3

Q : taux de quartz**K: coefficient de nocivité (égal à 1)**

Les LEP s'appliquent à 100 % de quartz, cristobalite ou tridymite. Certains pays ont des règles spécifiques pour les poussières mixtes, par exemple : en France, l'équation suivante est appliquée : $Cns/5 + Cq/0.1 + Cc/0.05 + Ct/0.05 \leq 1$ (C = concentration moyenne, ns = teneur de poussières sans silice cristalline, q = teneur en quartz, c = teneur en cristobalite, t = teneur en tridymite exprimées en mg/m³).

1 En Allemagne il n'y a pas de LEP pour la silice cristalline depuis 2005 ; un système de protection des travailleurs a été mis en place au lieu d'une LEP.

2 Au Royaume-Uni une limite de 0.1mg/m³ est à l'étude.

III) SILICE & NÉPHROPATHIE :

Le rein est particulièrement sensible à l'action des toxiques en raison de son intense activité métabolique et de ses multiples fonctions, notamment celles d'excrétion et de concentration des xénobiotiques. Il contient par ailleurs une variété de systèmes enzymatiques qui peuvent générer des intermédiaires réactifs, et il est également la cible de réactions immunologiques. Les lésions rénales induites par des toxiques peuvent être transitoires ou permanentes et intéresser le glomérule, le tubule et l'interstitium [92].

1) **Rappels sur la fonction rénale** : Annexes.

2) **Définition** :

La néphrotoxicité peut être définie de façon très large comme l'ensemble des altérations fonctionnelles ou structurelles rénales, induites directement ou indirectement par des agents chimiques (ou leurs métabolites), qui sont absorbés dans l'organisme quelle qu'en soit la voie de pénétration [65]. L'endommagement rénal est progressif, étant silencieux au départ, puis une cascade d'événements s'en suit, allant du dysfonctionnement à la maladie cliniquement décelable [93]. Les effets rénaux peuvent aller d'une enzymurie ou protéinurie infra-clinique à une nécrose tubulaire aiguë, ou un dommage rénal chronique suivant les conditions d'exposition et les propriétés toxicologiques des produits chimiques. La figure ci-dessous représente la progression des lésions rénales.



Figure 08 : Cascade des événements suivant l'exposition à des néphrotoxiques

3) Rein, Silice, néphrotoxicité et silicose :

De nombreuses substances chimiques, médicamenteuses ou non médicamenteuses, exercent une action toxique sur le rein. Les lésions rénales induites peuvent être aiguës ou chroniques, intéresser les diverses structures du rein et résulter d'un mécanisme de toxicité directe ou indirecte de type immunologique [94]. L'épidémiologie de la néphrotoxicité d'origine iatrogène, professionnelle ou environnementale est très mal connue. Toutefois, s'il est généralement aisé d'établir une relation causale à l'occasion d'une insuffisance rénale aiguë d'origine toxique chez l'homme, il est beaucoup plus difficile d'imputer le développement d'une néphropathie chronique à une exposition toxique [65].

Les principaux obstacles à cette évaluation sont liés à l'incidence faible de cette pathologie qui rend difficile la mise en œuvre d'études de cohorte nécessairement de très grande taille, et à l'impossibilité dans la grande majorité des cas, d'identifier de façon rétrospective l'agent causal, face à une insuffisance rénale d'étiologie indéterminée, en raison du temps de latence souvent long entre l'exposition et la survenue de la maladie [94]. De plus, le rein a la capacité de compenser pendant longtemps les lésions et les troubles fonctionnels induits. Ainsi, la néphropathie peut continuer à progresser alors même que l'exposition a cessé. Les informations disponibles concernant la néphrotoxicité des substances chimiques en milieu professionnel proviennent d'études expérimentales, d'un certain nombre de cas rapportés et d'études épidémiologiques essentiellement de type cas-témoin ou transversal. Ces dernières se sont basées sur la mesure de marqueurs précoces de néphrotoxicité, et ont été largement pratiquées en milieu professionnel [65].

Le rôle de plusieurs toxiques, en particulier des hydrocarbures, de la silice et de certains métaux est fortement suspecté dans la survenue, mais également dans l'aggravation de divers types anatomocliniques de glomérulopathies [65]. Actuellement, il n'existe que des suggestions et pas encore de preuves formelles que la silice puisse augmenter le risque de survenue d'une insuffisance rénale. En effet, chez l'animal, il est tout à fait possible d'induire des lésions rénales par administration de silice [33], il est même suggéré que la silice est néphrotoxique, et entraîne des changements dégénératifs dans l'épithélium tubulaire, l'inflammation interstitielle, la fibrose et la glomérulosclérose [95-96].

Chez l'homme, divers types anatomocliniques de néphropathie glomérulaire ont été rapportés, principalement des glomérulonéphrites rapidement progressives avec prolifération extracapillaire et croissants, mais également des syndromes de Goodpasture, des néphropathies à dépôts mésangiaux d'IgA et des maladies de Wegener. Elles surviennent le plus souvent chez des sujets atteints de silicose [97]. Ainsi, dans une série de 20 patients atteints de silicose chronique, 20% des cas présentent une protéinurie, tant dis que 40% présentent de l'insuffisance rénale [37]. Une autre étude, celle de Boujemaa et al confirme que la silicose est associée à des modifications rénales infracliniques [38]. De même, les résultats de l'étude de Rosenman et al, qui a porté sur 583 silicotiques, montrent une relation statistiquement significative entre la silicose et l'atteinte rénale. Les auteurs ont même confirmé que l'insuffisance rénale chronique doit être considérée comme une complication de la silicose [98].

Par ailleurs, diverses études transversales semblent indiquer une augmentation de l'excrétion urinaire de marqueurs précoces, d'un effet au niveau glomérulaire et tubulaire, aussi bien chez des sujets atteints de silicose que chez des sujets exposés mais indemnes de cette affection [97]. En Italie, Une étude menée sur 2820 travailleurs en céramique, indique que l'exposition aux poussières de silice est associée à des effets néphrotoxiques [99]. De même, une étude récente réalisée en Égypte en 2011 sur 148 ouvriers de céramique, confirme le rôle de la silice dans l'apparition d'une néphropathie [100]. Aussi, les résultats d'une étude portée chez les travailleurs de granit indiquent que l'exposition prolongée à la silice est associée à des effets néphrotoxiques [39]. Une autre étude, suggère qu'une certaine perturbation rénale est démontrable chez des travailleurs exposés à la silice. Ainsi, une élévation dans les concentrations d'albumine et d' α_1 -microglobuline dans l'urine ont été remarquées, ce qui indique que cette perturbation fonctionnelle est liée à des lésions dans le glomérule et les tubules proximaux. Ces résultats suggèrent également que ces modifications fonctionnelles résultent d'une exposition prolongée à la silice, et que l'exposition est associée à une néphrotoxicité chronique irréversible chez les travailleurs exposés [36].

Une étude de cohorte menée aux États-Unis dans plusieurs fabriques de fibres minérales artificielles a montré une augmentation significative de la mortalité par néphrite ou néphrose des travailleurs exposés à la silice par rapport à la population générale, le risque augmentant avec la durée d'emploi [101]. Deux études cas-témoins ont montré l'une, un accroissement significatif du risque d'insuffisance rénale chronique par néphropathie

glomérulaire ou tubulo-interstitielle lié à l'exposition à la silice [102], l'autre un accroissement du risque de maladie de Wegener [103].

Comme il a été cité plus haut, le rôle néphrotoxique de la silice a été pour longtemps soupçonné. Dans la littérature, les divers études conduites depuis les années 70 sur les différents cas, semble bien confirmer le rôle néphrotoxique possible de la silice [97-104-105-106]. Les études épidémiologiques récentes conduites dans différents pays signalent des associations statistiquement significatives entre l'exposition à la silice cristalline et l'incidence des pathologies rénales [02]. Cependant, les données épidémiologiques sont contradictoires sur le mécanisme par lequel la silice provoque une maladie rénale, et sont compatibles avec le fait que la silice est capable de provoquer une maladie rénale [98]. D'autres études controversées indiquent que la signification clinique des changements fonctionnels observés chez les sujets exposés aux poussières de silice n'est pas encore claire, même si l'exposition prolongée est considérée comme néphrotoxique [36-39]. Rosenman et al, n'ont pas pu mettre en évidence une relation dose réponse entre les anomalies rénales et l'exposition à la silice, même s'il est difficile d'interpréter l'absence de relation dose réponse en raison du caractère incomplet de données concernant le rein dans cette étude [98].

Enfin, il faut mentionner que le rôle néphropatique de la silice reste à vérifier, et des études de confirmation devraient être réalisées afin de donner une base solide pour considérer la silice comme un agent néphrotoxique.

DEUXIÈME PARTIE :
ÉTUDE PRATIQUE

I-CONTEXTE ET OBJECTIFS:**1-Contexte :**

La silicose est une pneumoconiose avec fibrose pulmonaire progressive et irréversible, provoquée par l'inhalation de poussières contenant de la silice cristalline libre.

Sa pathogénie n'est pas totalement éclaircie.

La gravité des pathologies induites par l'inhalation de silice cristalline en milieu professionnel, et l'absence de traitement curatif de la silicose, expliquent l'importance primordiale de la connaissance du risque et du dépistage précoce des lésions ; afin de mettre en œuvre des mesures de prévention le plus précocement possible à tous les niveaux.

L'objectif global de la présente étude est d'évaluer l'efficacité des biomarqueurs pneumotoxiques et néphrotoxiques, dans la détection précoce des dysfonctionnements rénaux, et des dégâts des voies aériennes, chez des ouvriers intervenant dans un complexe minier et une carrière de la région de Tlemcen.

L'évaluation des biomarqueurs pulmonaires et rénaux, nous permettra de proposer une stratégie de prévention, surtout biologique, pour la population exposée.

Nous essayons d'utiliser une nouvelle approche qui est le dosage de la SP-D dans les expectorations induites ; ce qui nous permettra d'évaluer l'intérêt de cette technique non invasive.

Ainsi, elle pourrait constituer dans l'avenir, un outil utile pour la compréhension du processus pathologique de la silicose et la surveillance de sa progression.

2 -Objectifs :

1-Évaluer l'exposition interne à la silice.

2-Évaluer les impacts sanitaires de l'exposition à la silice en milieu professionnel sur l'appareil respiratoire et la fonction rénale.

3-Évaluer l'intérêt des biomarqueurs précoces (CC16, SP-D) au niveau sérique et au niveau des expectorations, dans la détection des effets de poussières de silice sur la fonction pulmonaire.

4- Caractériser la protéinurie glomérulaire (albuminurie) et tubulaire (RBP) des ouvriers, et vérifier si la présence des signes d'altérations rénales peuvent être associés à la silicose.

5- Évaluer les résultats du dosage de la SP-D dans les expectorations, et démontrer l'intérêt de cette technique non invasive par rapport à celle du BAL.

II- TYPE DE L'ÉTUDE :

Il s'agit d'une enquête descriptive transversale de type exploratoire comparant deux groupes Exposés – Non exposé, qui a eu lieu entre Novembre 2010 et Mars 2012.

III- POPULATION :

1-Critères d'inclusion :

Il s'agit d'une étude comparant deux groupes de sujets :

-Un premier groupe exposé à la silice : constitué de 65 ouvriers, travaillant depuis plus d'un an, à plein temps et de façon permanente, dans un complexe minier et une carrière de la région de Tlemcen.

-Un deuxième groupe non exposé à la silice : constitué de 67 électriciens et ouvriers spécialisés travaillant au niveau de une entreprise de distribution d'électricité, et affectés à des travaux de dépannage ou de mise en place de câbles à haute tension, n'ayant aucun contact avec la silice.

2- Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de l'étude les sujets refusant de participer à l'enquête et/ou non coopérants lors de la réalisation des explorations fonctionnelles respiratoires ou des prélèvements pour les dosages bio toxicologiques , ceux atteints d'affections pulmonaires majeures (antécédents de tuberculose, fibrose pulmonaire, dilatation des bronches, maladies du système (sarcoïdose, ..), ceux atteints de maladies cardiaques, et ceux qui sont en congé de longue durée pour des raisons de santé.

Il faut ajouter que les sujets atteints d'un dysfonctionnement rénal d'origine non professionnelle ou de toute maladie affectant cet organe ont été exclus.

IV- MÉTHODOLOGIE :

- Enquête initiale sur les lieux de travail
- Enquête épidémiologique
- Exploration médicale
- Investigations toxicologiques

1) Enquête initiale :

Elle a été conduite pour identifier les sources et les niveaux d'exposition par :

- L'observation des documents techniques ;
- L'interview des travailleurs, des chefs d'ateliers et des responsables de la production ;
- Étude des postes et procédés de travail, afin de situer les sources d'exposition ;
- Identification des travailleurs les plus exposés.

2) Enquête épidémiologique :

Le Matin, avant toute activité, chaque sujet retenu pour l'étude (exposé et non exposé) est soumis à :

✓ Un questionnaire général portant sur les caractéristiques du sujet : âge, sexe, niveau d'instruction, antécédents médicaux et chirurgicaux, poste de travail actuel, ancienneté au poste, antécédents professionnels, série de questions sur le tabagisme, consommation de l'alcool, consommation des médicaments....

✓ Un questionnaire sur les symptômes bronchiques, préparé par le comité des maladies respiratoires de l'union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (UNION) 1986) [107]: permet de recueillir des informations sur l'existence de symptômes respiratoires durant les 12 derniers mois « sifflement, gêne respiratoire, essoufflement, toux et expectoration, asthme... »

✓ Un questionnaire diagnostique de la rhinite allergique (SFAR : Score For Allergic Rhinitis) [108] : permet de recueillir les différents symptômes de la rhinite allergique au cours des 12 derniers mois, en dehors de toute période de grippe.

- Un exemplaire des questionnaires présentés aux ouvriers (**Annexe**).

3) Exploration médicale :

a-Mesure de la tension artérielle systolique et diastolique :

Chaque sujet a été mis en décubitus dorsal pendant cinq minutes de repos. La mesure a été répétée deux fois au niveau du bras droit à une minute d'intervalle, en utilisant le sphygmomanomètre à mercure. On a retenu les valeurs les plus basses de la pression artérielle systolique, qui correspondaient à l'apparition des bruits de phase I de Korotkoff, et de la pression artérielle diastolique, qui correspondait à la disparition des bruits de phase V de Korotkoff. Les sujets considérés comme hypertendus étaient ceux dont la pression

artérielle systolique était supérieure ou égale à 160mm Hg et/ou la pression artérielle diastolique était supérieure ou égale à 95mm Hg ou prenant un traitement antihypertenseur.

b-Mesure des paramètres anthropométriques :

A partir du poids et de la taille, nous avons défini l'indice de corpulence qui correspond au rapport du poids(Kg) sur la taille au carré (m^2). Un $IMC < 27 \text{ Kg}/m^2$, correspond au poids idéal.

c- Examen spirométrique :

L'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) permet de mesurer les débits bronchiques, et les volumes pulmonaires. Au cours de notre étude, les EFR ont été réalisés au sein du service de Médecine du Travail du CHU de Tlemcen, au moyen d'un appareil : Schiller type Sp1, serial N° 540.05686 (Made in Switzerland), qui a été régulièrement calibré. Chaque test a été réalisé trois fois et le meilleur a été retenu pour l'analyse. Lors de ce test, ont été encodés la date de réalisation du test, la taille, l'âge et le sexe.

Les différents paramètres mesurés sont : La capacité vitale (CV), volume expiratoire maximum pendant la première seconde d'expiration (VMES), rapport VMES/CVF, débit expiratoire médian maximum (DEP), débits expiratoires à 75, 50, et 25% de la capacité vitale (DEM 75,50,25).

d- Radiographie du thorax :

C'est l'examen essentiel pour le dépistage de la maladie, avant l'apparition des signes cliniques. Les signes radiologiques sont la base de diagnostic de la silicose. La radiographie permet de rechercher :

- Une distension ;
- La présence de bulles d'emphysème ;
- Une tumeur broncho-pulmonaire.

e-Tomodensitométrie thoracique :

La tomodensitométrie thoracique permet de visualiser les complications passées inaperçues au Télé thorax. Cet examen réalisé en mode Haute Résolution (HR, épaisseur des coupes égale à 1 mm), il permet une analyse des signes élémentaires, et celle de la répartition des lésions. L'interprétation des données de l'imagerie a été réalisée en aveugle par un radiologue.

4) Investigation toxicologiques et biologiques :

4-1 Les prélèvements :

➤ Du sang :

Les prélèvements sont effectués au CHU de Tlemcen par du personnel de santé spécialisé. Ils ont été réalisés sur le sang veineux au pli du coude, en prenant les précautions nécessaires afin d'éviter toute contamination de l'échantillon, en particulier, le nettoyage soigneux de la peau avant prélèvement. Le sang était prélevé sur des tubes secs ; après les tubes ont été enregistrés et étiquetés au moyen du numéro d'anonymisation.

Pour la détermination des protéines spécifiques d'effet pulmonaire. Les spécimens sanguins ont été centrifugés, puis 2 ml de sérum furent conservés à -40°C jusqu'à l'analyse.

➤ Du sputum :

Les échantillons d'expectoration induite (sputum), ont été obtenus le matin, après rinçage de la bouche avec de l'eau saline, suivie d'un effort de toux. Une expectoration profonde et non salivaire est recueillie dans un pot stérile, puis conservée à -40°C jusqu'à l'analyse.

➤ De l'urine :

Pour le dosage de la RBP et l'albuminurie, les spécimens d'urine ont été récoltés fraîchement le matin, dans des flacons stériles, puis conservés à -40°C , jusqu'à l'analyse.

4-2 Dosage des biomarqueurs pulmonaires:

- **La CC16 sérique par LATEX IMMUNO ASSAY en utilisant des anticorps anti CC16 de lapin (Dako patts, Glostrup, Danemark) [109] :**

➤ Principe de la technique LIA :

Pour le dosage des protéines, deux types de réaction peuvent être rencontrés :

- Réaction primaire : Réaction entre Antigène et Anticorps-Latex
- Réaction secondaire : Détection à l'oscilloscope, des agglutinats et des particules libres qui résultent d'une réaction plus ou moins forte entre Antigène et complexe Anticorps-Latex.

Un réseau pourra se former, un Ag pouvant fixer plusieurs Ac et plusieurs billes de latex pouvant être rassemblées par cette réaction. Le système de lecture permet électroniquement de ne tenir compte que des particules libres (Ac fixés sur les billes de latex).

Les Ac sont fixés à la surface des billes de latex, les places inoccupées étant remplies par de la BSA : Bovine Sérum Albumine qui stabilise le latex à pH 10.1, par répulsion de charges identiques, la BSA étant chargée négativement à ce pH.

Les Ag sont diluées dans un tampon de GBSA : tampon composé de BSA et de glycine. Les dilutions varient selon la protéine dosée, et selon l'origine des prélèvements : urines, sérum...

Au cours des différentes étapes, le complexe Ac –Latex sera mis en présence de la protéine à doser (Ag). Selon que l'affinité est plus ou moins forte, des agglutinats vont se former. Plus il y aura d'agglutinats, plus la solution s'éclaircira.

L'oscilloscope va évaluer la transparence de la solution et donc l'importance de la réaction en comptant le nombre de particules de latex restées libres.

➤ **Étapes de la technique LIA :**

1. Préparation du latex
2. Dilutions : courbes standards, sérum ou urines contrôles et échantillons .Ceux –ci sont dilués en double c'est-à-dire qu'il y a deux dilution différentes pour un même échantillon et ces deux résultats sont comparés lors des calculs (si la différence entre les deux valeurs est importante, l'analyse est refaite).
3. Mise en présence du latex/Ac +Ag
4. Incubation à 37°C.
5. Blocage de la réaction par dilution avec du Na Cl –tween 0.1%.
6. Comptage des particules libres. Après le compteur de particules, se situe un enregistreur qui permet d'obtenir un graphique d'un ensemble de pics.
7. Calcul des résultats : Introduire les valeurs des hauteurs de pics en mm de la première et dernière courbe standards sur la feuille de calcul. Retranscrire les coefficients des courbes obtenues, les échantillons seront calculés en fonction de leur localisation par rapport à ces deux courbes.

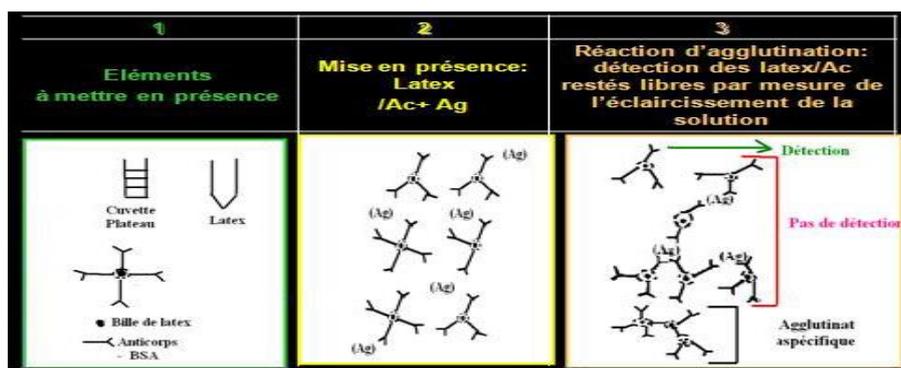


Figure 09 : Etapes de la technique

➤ **Mode opératoire pour le dosage de la CC16 :**

La solution de latex est préparée en mélangeant 36µl d'anticorps (DAKO, code A0257) et 50 µl de latex (Estapor microsphères, réf .K080, Merck) dans une solution saline à 10 mM. Les standards, les contrôles et les échantillons sont dilués dans du GBS-BSA à 0.27 M, pH 9. Le standard de CC16 à 1300 µg/l est dilué 100 fois puis 7 dilutions successives de deux en deux sont effectuées. Les concentrations sont donc 13 ; 6.5 puis 3.25 puis 1.625,...jusqu'à 0.101 µg/l. Une urine contrôle diluée 50 fois et 100 fois suit la courbe. Chaque échantillon est reparti en deux dilutions (10 et 20 fois).

La CC16 est dosée dans de nombreux liquides biologiques. Seul le dosage dans le sérum nécessite un traitement préalable.

500 µl de sérum sont dé-complémenté 30 minutes à 56°C. On y ajoute 500 µg/l de PEG 6000 à 16%, puis 25 µg/l de TCA à 10% sous agitation, on laisse décanter une nuit. Le surnageant de la centrifugation (10 minutes à 4000 rpm) est encore dilué 10-20 fois pour l'analyse. Il en résulte une dilution finale de 20-40 fois et une limite de détection dans l'échantillon de 4µg/l.

- **La SP-D par ÉLISA (Human SP-D Elisa Kit, BioVendor –Laboratorni medicina a.s.European Union).**

Le dosage de la SP-D a été réalisé au Centre de Transfusion Sanguine (CTS) au CHU Tlemcen. Les standards, contrôles et échantillons sont incubés dans des plaques avec un anticorps monoclonal humain SP-D. Après incubation et lavage, l'anticorps est rajouté. On incube pendant 1 heure pour détecter la SP-D. Après lavage, le HRP conjugué est rajouté. Après cinq lavages successifs, le HRP conjugué réagit avec une solution de H₂O₂ contenant le substrat tetramethylbenzidine déjà rajoutée.

La réaction est stoppée en ajoutant une solution d'acide sulfurique et l'absorbance de la couleur jaune résultante est mesurée à 450 nm. L'absorbance est proportionnelle à la concentration de SP-D.

Une courbe standard (100 ; 50 ; 25 ; 12.5 ; 6.25 ; 3.13 ; et 1.56 ng/ml) sert au calcul de la concentration de la SP-D dans les échantillons. Les échantillons sont dilués 11 fois.

4-3 Dosage des paramètres dans le sputum :

➤ Etude cytologique :

L'expectoration recueillie est centrifugée à 3000 tours pendant 15 min. Après, on obtient un culot de cellules bronchiques pour examen au microscope optique et un surnageant pour le dosage de la SP-D.

L'analyse cytologique est effectuée après comptage des cellules vivantes et mortes par coloration au bleu trypan sur cellule de Malassez. Les cellules sont ensuite cytocentrifugées. La formule cytologique est effectuée sur cellules vivantes non squameuses après coloration de May-Grunwald-Giemsa.

➤ SP-D dans le sputum :

Procédant de la même manière que pour les sérums, la SP-D est dosée dans le sputum, sauf que les échantillons sont dilués 40 fois.

4-4 Dosage des biomarqueurs rénaux:

➤ Dosage de la RBP urinaire :

La technique LIA est adaptée à la RBP en utilisant la charge de 14µl d'anticorps (Dako Polyclonal Rabbit, code A0040) et 50µl de latex (Estapor microsphères, réf. K 1080, Merck). Le standard de RBP à 3,7 mg/l est dilué 18 fois et demi puis 8 dilutions successives de deux en deux. Les concentrations sont donc 200 puis 100 puis 50... jusqu'à 1.5µg/l. Chaque échantillon d'urine est réparti en trois dilutions (10, 20 et 40 fois).

➤ Dosage de l'albuminurie :

Suivant la même procédure 7µl d'anticorps (Sigma, code A0433) et 70µl de latex (Estapor microsphères, réf. K080, Merck) sont utilisés. Le standard de l'albuminurie à 40 mg/l est dilué 100 fois, puis 7 dilutions de deux en deux.

Les concentrations sont donc de 400 puis 200 puis 100.....jusqu'à 3.125 µg/l. Chaque échantillon d'urine est réparti en trois dilutions (10 ,20 et 40 fois).

V –ÉTUDE STATISTIQUE :

1- Analyse uni variée :

L'analyse uni-variée est réalisée sur le logiciel Epi – info version 6. Les résultats sont exprimés en pourcentages pour les variables qualitatives. Ils sont exprimés en moyennes ± écarts types de la moyenne pour les variables quantitatives. La comparaison des pourcentages est faite deux à deux par le test du χ^2 de Pearson. Lorsque l'un des effectifs calculés est inférieur à 5, c'est la formule du χ^2 corrigé de Yates qui est utilisée.

La comparaison des moyennes selon l'analyse de variance (Anova) n'a été utilisée qu'en cas de loi normale de même variance. Si les variances diffèrent, c'est le test non paramétrique de Kruskal Wallis qui était utilisé.

Le test du χ^2 de Mantel-Haenszel (χ^2 M-H) est utilisé dans les analyses stratifiées. Tous les paramètres biologiques sont transformés en valeurs logarithmiques.

2-Analyse bi variées :

Pour l'évaluation de la relation entre les biomarqueurs pulmonaires et rénaux dans les deux groupes exposés / non exposés et silicotiques / non silicotiques, nous avons effectué une analyse bi variée sur logiciel SAS (test de Pearson).

TROISIÈME PARTIE :
RÉSULTATS & DISCUSSION

RÉSULTATS

I) SITUATION GÉOGRAPHIQUE :



La mine d'El Abed et la carrière de Tadjertila sont situées à Sidi Djilali qui est l'une des plus grandes Daïra de la wilaya de Tlemcen.

Sidi Djilali, distante de 35 km de Sebdu, est située non loin de la frontière Marocaine, au sud ouest, entre les communes d'El Bouihi et d'El Aricha qui jouxtent la Wilaya de Naama au Sud.



Figure 10 : Carte géographique précisant les sites de la mine d'EL Abed et de la Carrière de Tadjertila

II) DESCRIPTION DE LA MINE D'EL ABED :

Datant de l'ère coloniale, la mine d'El Abed, a été nationalisée en 1971 et gérée en partenariat avec une société de l'Union Soviétique. Elle a été mise à l'arrêt en 2001 en raison de ses machines vétustes et de sa sous-productivité. Avec une profondeur qui dépasse les 380 mètres, la mine est destinée à l'extraction du minerai de Zinc et de Plomb.



Figure 11: Abed Maaden

En 2006, une joint-venture dénommée "SPA Abed Maaden" a été créée conjointement par une société chinoise CECOMINES qui tient une part de 90% et l'entreprise SONATRACH qui tient une part de 10%.

III) DESCRIPTION DE LA CARRIERE DE TADJERTILA :

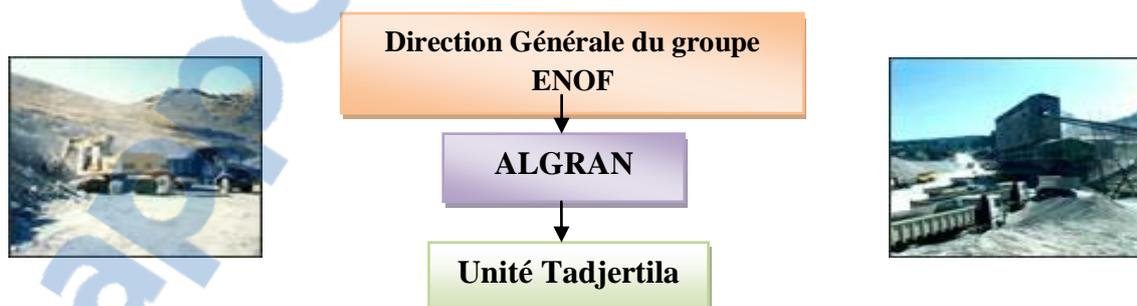
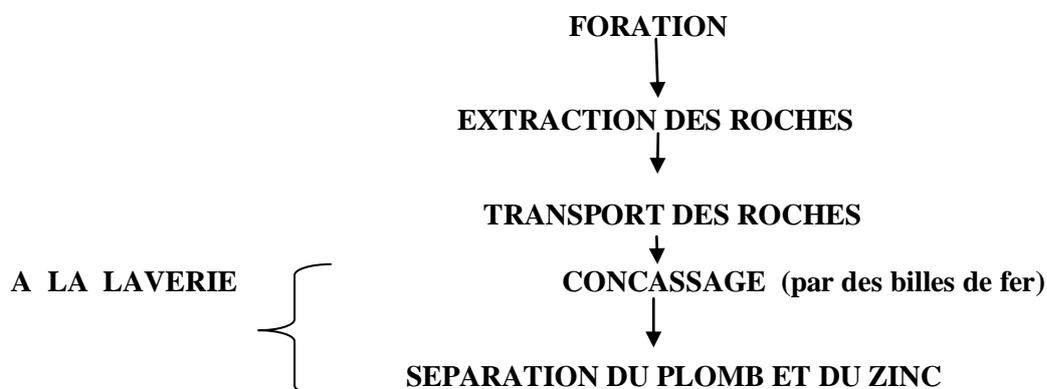


Figure 12 : Tadjertila

ALGRAN filiale du Groupe ENOF, activant dans le secteur des mines, spécialisée dans la production d'agrégats, compte dans son portefeuille 9 unités d'agrégats implantées sur tout le nord de l'Algérie. Parmi les unités qui appartiennent à cette filiale ; l'unité de production : Tadjertila, située au nord ouest algérien, dans la wilaya de Tlemcen, qui assure comme activité l'exploitation, la production et la commercialisation des granulats.

IV) DESCRIPTION DES PROCÉDES DE TRAVAIL:

➤ **Mine :**



- 1) Les mineurs creusent des trous à l'aide de forets pneumatiques manuels, dans lesquels ils vont placer les charges d'explosifs.
- 2) Les roches sont extraites, puis transportées jusqu'à l'usine de transformation.
- 3) Séparation des concentrés de zinc :

A ce stade, le minerai est broyé afin d'obtenir de très fines particules qui vont être soumises à divers traitements chimiques, selon la nature du minerai. L'objectif est d'en retirer le maximum d'éléments étrangers et d'impuretés.

Les différents concentrés présents dans la roche sont ensuite séparés par un procédé de flottation. Cette technique est basée sur le fait que lorsqu'elles sont en suspension, les particules minérales recouvertes de certains produits chimiques s'agglutinent aux bulles d'air qui sont insufflées par le bas de la cellule de flottation et remontent en surface. Un dépôt mousseux se forme alors à la surface. Il sera récupéré et envoyé à travers plusieurs filtres. A la sortie de ce processus, plusieurs concentrés de zinc et de Plomb sont recueillis.

➤ CARRIÈRE :

Étape 1. Le décapage des niveaux non exploitables

Étape 2. L'extraction des matériaux



Étape 3. Le transfert sur les lieux de traitement



Étape 4. Le traitement des granulats pour obtenir les produits finis



Étape 5. Contrôle de la qualité des granulats



Étape 6. La remise en état du site exploité



Le traitement des granulats est réalisé en passant par diverses opérations :

➤ **Le concassage :**

Les roches sont introduites dans des concasseurs qui permettent de réduire, de façon successive, la taille des éléments. Les trois types de concasseurs utilisés :

- Concasseurs à mâchoires,
- Concasseurs à barres,
- Concasseurs giratoires.

Dans le cas des granulats alluvionnaires, le concassage ne s'effectue que sur les plus gros éléments (galets, gros graviers).



➤ **Le criblage :**

Pour pouvoir sélectionner les grains, les granulats sont tamisés. Le crible laisse passer dans ses mailles les éléments inférieurs à un certain diamètre. C'est pour cela, que par succession de criblages, les grains sont triés afin d'obtenir des granulats de tous les calibres possibles.

➤ **Le lavage :**

L'eau utilisée est décantée dans des bassins spéciaux, de façon à pouvoir la recycler et être à nouveau utilisée. Les opérations de criblage et de lavage sont réalisées conjointement, avec une rampe de jets d'eau qui est disposée au dessus du crible.



➤ **Le stockage :**

Une fois réduits, traités et classés, les granulats sont acheminés sous forme de tas individualisés.

V) COMPOSITION DE LA ROCHE :

L'analyse minéralogique de tous les composés constituant la roche extraite du complexe minier, a été réalisée au niveau du laboratoire de Géologie de l'Université Abou Bekr Belkaid (Tlemcen).



Photo 1 : La roche

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 06: Composition de la roche

Minéraux principaux	Pourcentages
La Blende Zn S	2.6 à 9.7%
La Galène Pb S	
La Pyrite Fe S	En quantités moindres
La Chalcopryrite Cu Fe S ₂	
La Marcasite Fe S ₂	
Le Mispickel Fe As S	
La Cérusite Pb CO ₃	
La Smithsonite Zn CO ₃	
la malachite verte Cu(OH) ₂ (CO ₃) ₂	
l'azurite Cu ₃ (OH) ₂ (CO ₃) ₂	

La gangue (91 à 98%) : constituée de roches carbonatées notamment le calcaire dolomitique et la dolomie (Ca Mg(CO₃)₂) plus argile (Kaolinite Al₄ (Si₄ O₁₀) (OH)₈ et rarement du quartz ou de la silice Si O₂.

VI) DESCRIPTION DES SOURCES D'EXPOSITION:

Les risques pour la santé dans les mines et les carrières sont présents à des degrés divers, suivant la nature du minerai et des roches encaissantes, la profondeur des chantiers et les méthodes d'exploitation. Le degré d'exposition des mineurs à ces divers risques varie selon la tâche qu'ils effectuent, la proximité du risque et l'efficacité des mesures de prévention ou de suppression mises en œuvre.

Parmi les particules en suspension dans l'air, c'est à la silice cristalline libre, élément constitutif le plus abondant de l'écorce terrestre, que les mineurs et les carriers sont le plus communément exposés.

Toutes les opérations de foration, de tir, de fragmentation, de concassage et de transport de roches peuvent produire des particules respirables. La teneur en silice des différents types de

roches varie, sans être pour autant un indicateur fiable de la quantité de poussières de silice respirables que peut renfermer un échantillon d'air. Ainsi, il n'est pas rare de mesurer une teneur en silice libre de 30% dans une roche et de 10% seulement dans un échantillon d'air, et vice versa.

L'analyse minéralogique de la roche extraite du complexe minier d'El Abed a révélée la présence de faibles quantités de silice. Même dans ce cas le risque persiste ; étant donné que la silicose est le résultat de l'exposition à long terme à de faibles quantités de poussière de silice.

De plus, le risque d'exposition aux particules en suspension dans l'air est réel dans n'importe quel type de mine souterraine ou à ciel ouvert dont les morts-terrains, le gisement ou les roches encaissantes renferment de la silice. Le même risque s'applique aux poussières soulevées par le vent, les véhicules de transport ou les engins de terrassement.

Pour ce qui concerne les opérations qui produisent le plus souvent des poussières de silice respirables dans les mines et les carrières on a la foration, le tir de mines et l'abattage de roches contenant de la silice.

La plupart des trous dans la mine sont réalisés à l'aide de perforatrices pneumatiques à percussion montées sur chenilles. Ces machines associent rotation, impact et poussée du fleuret. L'air comprimé qui actionne les perforatrices sert également à chasser les éclats et les poussières hors du trou. En cas de fuite d'air, de grandes quantités de poussières peuvent être soulevées et demeurer en suspension dans l'atmosphère. Le marteau-piqueur à main est un outil d'abattage de plus petite taille qui fonctionne suivant le même principe. Le marteau-perforateur, la perforatrice montée sur rails et le marteau-piqueur sont également utilisés sur des chantiers de construction pour forer des trous ou briser de la roche, du béton ou des revêtements routiers.

L'exposition à la silice présente également un risque dans les carrières où l'on procède à l'extraction.

Le tableau 07 résume les principales sources d'exposition à la silice dans les mines et les carrières.

Tableau 07 : Procédés générateurs de particules fines pouvant créer une exposition à la silice cristalline alvéolaire

Procédé minier /en carrière	Ou la silice alvéolaire peut –elle être générée ?
Extraction	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Poussières portée par le vent ➤ Minage ➤ Passage au bulldozer/ripping ➤ Mouvement des véhicules ➤ Transport par convoyeur ➤ Chargement et déchargement ➤ Forage
Concassage et broyage	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Tous les procédés secs ➤ Risque faible au cours des procédés de broyage humides
Lavage	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Risque faible de génération de poussières en suspension dans l'air
Traitement chimique	
Triage	
Séchage et Calcination	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Tous les procédés de séchage et calcination
Criblage à sec	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Tous les procédés de criblage à sec
Broyage à sec	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Tous les procédés de broyage à sec
Empaquetage	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ensachage ➤ Palettisation ➤ Mouvement des véhicules
Stockage	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Poussières dispersée par le vent ➤ Mouvements des véhicules autour des matières stockées
Chargement et Transport	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Chargement des véhicules (chute libre de matériaux) ➤ Mouvement des véhicules ➤ Transport par convoyeur
Entretien	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Activités nécessitant le démontage/l'ouverture/l'accès à l'équipement, ou l'entrée dans les secteurs de procédés reconnus comme poussiéreux
Nettoyage	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Activités de nettoyage qui impliquent l'entrée dans des espaces avec des procédés générateurs de poussières listés plus haut, faits avec un balai à sec et /ou de l'air comprimé.

VII) DESCRIPTION DE LA SOCIÉTÉ COGELBA :

La société "MAHI-COGELBA" regroupe deux entreprises œuvrant dans le secteur de l'électricité. La première « SARL COGELBA » est spécialisée dans l'installation électrique industrielle, tertiaire et domestique. La seconde « Etablissement Mahi » est spécialisée dans la vente de matériel électrique, tel que : les transformateurs, les disjoncteurs, le matériel d'éclairage public, ainsi que toute la gamme de fils et câbles.

VIII) ÉTUDE COMPARATIVE ENTRE LES EXPOSÉS ET LES NON EXPOSÉS :

1) Caractéristiques générales :

Les caractéristiques générales des différents groupes sont présentées dans le Tableau 08.

Tableau 08 : Caractéristiques générales de la population

Paramètres	Exposés N= 65	Non Exposés N=67	p
Age (années)	42.53 (11.15)	36.97 (8.37)	NS
Poids (Kg)	73.11 (12.31)	66.34 (8.96)	NS
Taille (cm)	173.22 (7.21)	173.74 (6.05)	NS
BMI (Kg/m ²)	24.4(4.13)	22 (2.95)	NS
Ancienneté (années)	13,72(12,22)	2,87 (4,07)	S
Non- fumeur (%)	18(27.7)	12(17.9)	NS
Fumeur (%)	24(36.9)	27(40.3)	NS
Paquets par an	211.92 (156,74)	191.96 (154,66)	NS
Ex-fumeur (%)	23(35.4)	28(41.8)	NS
Paquets par an	233.40 (163.17)	228.12(154,76)	NS

Les résultats sont représentés en moyenne (Ecart – type). Les valeurs de p indiquent les niveaux de signification (p <0.05 : différence significative).

Le tableau 08 montre que la population générale de l'étude est exclusivement masculine. L'âge moyen de la population d'étude est de 39.75 (\pm 9,76) ans. L'ancienneté moyenne au travail dans le groupe des exposés est de 13,72(\pm 12.22) ans.

La population d'étude est une population homogène concernant, l'âge, le BMI mais surtout le statut tabagique .En effet, aucune différence significative n'est observée chez les fumeurs, non fumeurs ou ex fumeur.

2) Répartition de la population exposée en fonction des postes de travail :

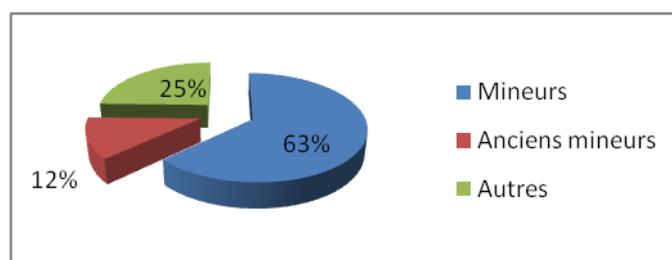


Figure 13 : Répartition des ouvriers exposés par poste de travail

Les ouvriers examinés se répartissent en 3 groupes. Le groupe majoritaire (63%), est formé de mineurs qui proviennent de la mine d'El Abed et de la carrière de Tadjertila. Ces ouvriers assurent différentes tâches telles que le broyage, le concassage, la foration, le transport....

Le deuxième groupe est formé des agents de sécurité et du personnel administratif de la carrière de Tadjertila, qui sont exposés à la silice, vue l'intensité des poussières aux lieux du travail.

Le dernier groupe, représente 12% de la population exposée, il regroupe les anciens mineurs qui travaillent actuellement dans la sécurité ou l'administration.

3) Étude de la fonction respiratoire:

3-1 Les valeurs spirométriques en fonction de l'exposition :

Les paramètres spirométriques des différents groupes sont présentés dans le Tableau 09.

Tableau 09 : Paramètres spirométriques avec leurs moyennes et écart-types

Paramètres	Exposés Moyenne ± Ecart-type	Non Exposés Moyenne ± Ecart-type	P
CVF (% prédit)	100.4 ± 15.19	103.7 ± 16.58	S
VEMS (% prédit)	103.1 ± 15.61	107.6 ± 16.86	S
VEMS/CVF (%)	102.4 ± 8.25	103.3 ± 7.51	S
DEMM (% prédit)	120.6 ± 40.43	119.0 ± 33.84	S
DEP (% prédit)	97.7 ± 24.09	100.7 ± 23.26	S
DEM 75 (% prédit)	99.4 ± 25.48	100.6 ± 22.67	S
DEM 50 (% prédit)	119.2 ± 38.62	117.7 ± 32.42	S
DEM 25 (% prédit)	121.7 ± 60.26	124.4 ± 50.66	S

Les valeurs de p indiquent les niveaux de significations (p < 0.05 : différence significative).

On note des différences significatives entre les deux groupes pour tous les paramètres mesurés.

3-2 Représentation graphique des paramètres spirométriques selon l'exposition :

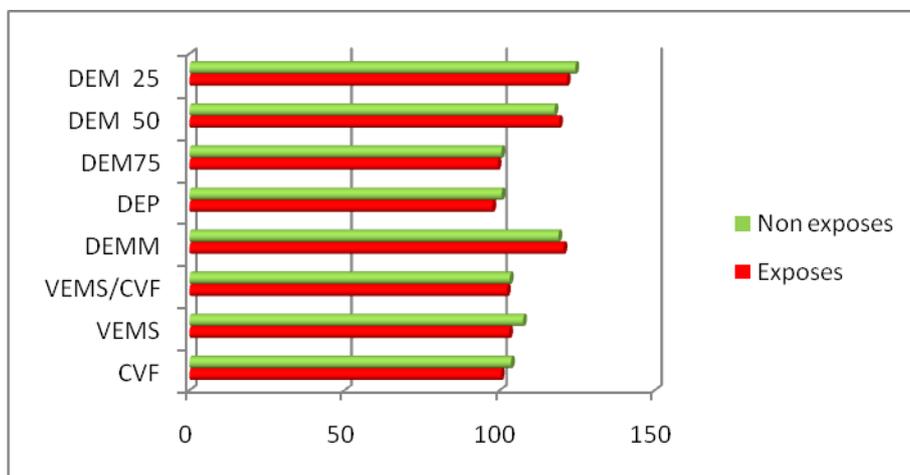


Figure 14 : Paramètres spirométriques en fonction de l'exposition

Le graphe montre clairement qu'il existe des différences significatives dans les paramètres spirométriques, entre les exposés et les non exposés.

3-3 Les différents syndromes :

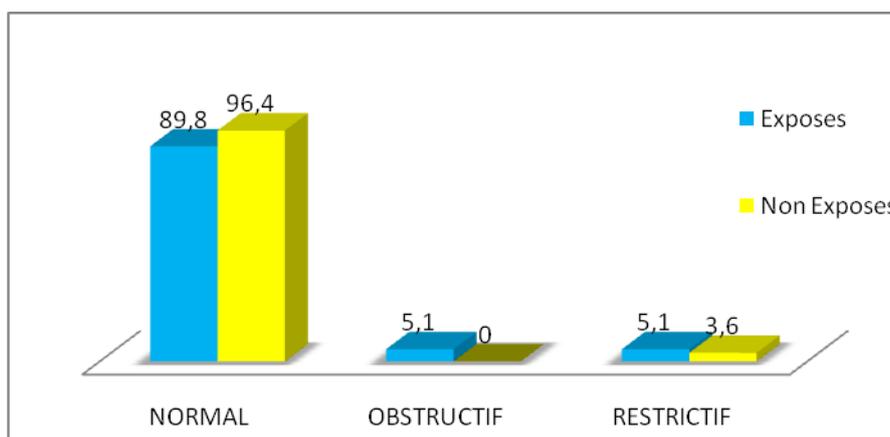


Figure 15 : Les différents syndromes

On note que chez les exposés, plus que 89 % des spirométries sont normales. Dans le même groupe, 5.1 % des exposés présentent un syndrome obstructif, et 5.1% un syndrome restrictif (dans les 2/3 des cas léger et 1/3 des cas modéré).

4) Expectations induites :

4-1 Etude cytologique :

Les résultats des comptes cellulaires sont résumés dans le tableau 10.

Tableau 10 : Composition cellulaire du sputum

Paramètres du Sputum	Exposés N= 65	Non Exposés N= 67	p
Macrophages %	46.06 (4.93)	45 (4,6)	NS
Neutrophiles %	46.34 (3.83)	50,98 (2,6)	S
Éosinophiles %	1.46 (2.21)	0,08 (0,09)	S
Lymphocytes %	2.45 (0.25)	2,4 (0,3)	NS
Cellules épithéliales %	2,01(1,03)	1,1 (0,3)	NS

Les résultats sont représentés en moyenne (Ecart – type). Les valeurs de p indiquent les niveaux de signification (p <0.05 : différence significative).

Le tableau 10 reprend les résultats de l'étude cytologique du sputum. Ce tableau montre les différences significatives enregistrées entre les deux groupes pour les neutrophiles et les éosinophiles.

4-2 Paramètres biologiques dans les expectations :

Le tableau 11 donne la moyenne de la SP-D dans le sputum.

Tableau 11: Valeur de la SP-D dans le sputum chez les exposés

	Exposés N= 65	Non Exposés N= 67	p
SP-D dans le sputum (µg/l)	3.064 (0.45)	-----	-----

Chez les exposés, la concentration de la SP-D mesurée dans le sputum est égale à 3.064 (±0.45). Chez les non exposés, on n'a pas dosé la SP-D dans le sputum.

5) Les pneumoprotéines sériques :

Dans le tableau 12, les moyennes des pneumoprotéine sériques (CC16, SP-D) ainsi que le rapport CC16 / SP-D sont donnés chez l'ensemble des ouvriers.

Tableau 12 : Les pneumoprotéines sériques chez les exposés et les non exposés

Paramètres	Exposés N= 65	Non Exposés N= 67	P
CC16 dans le sérum (µg/l)	13.18 (5.05)	19.2 (5.33)	S
SP-D dans le sérum (µg/l)	127.95 (139.87)	83.66 (34.96)	S
CC16/ SP-D dans le sérum	0.1	0.22	S

Les résultats sont représentés en moyenne (Ecart – type). Les valeurs de p indiquent les niveaux de signification (p <0.05 : différence significative).

Dans ce tableau, des différences significatives sont enregistrées entre les deux groupes pour la CC16, SP-D et CC16/SP-D.

Le tableau montre que les valeurs de la CC16 sont plus basses chez les exposés.

Si on compare les concentrations de la SP-D, en fonction de l'exposition, les valeurs moyennes sont bien plus élevées chez les exposés par rapport aux non exposés.

Le rapport CC16/ SP-D sérique qui intègre les deux types de changements est significativement diminué, chez les exposés.

5-1 Étude de la variation des biomarqueurs pulmonaires en fonction du statut tabagique :

Puisque le tabac influence les niveaux de CC16 et SP-D, nous avons poursuivi la variation des biomarqueurs pulmonaires, en testant l'effet du tabac.

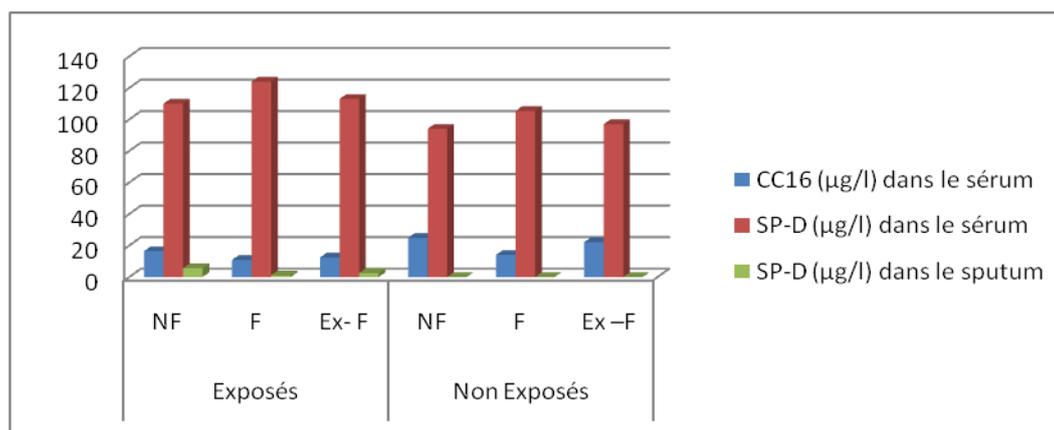


Figure 16 : Variation des pneumoprotéines en fonction du statut tabagique

Les valeurs de CC16 sont plus basses chez les exposés par rapport aux non exposés, en fonction du statut tabagique.

Chez les exposés, une diminution de CC16 est constatée chez les fumeurs actifs par rapport aux non fumeurs.

Les valeurs moyennes de la SP-D sérique sont plus élevées chez les exposés par rapport aux non exposés, en fonction du statut tabagique.

Le tabac cause des modifications similaires pour les deux pneumoprotéines sériques.

Chez les exposés, une diminution dans les concentrations de la SP-D mesurée dans le sputum est remarquée, en fonction des habitudes tabagiques.

5-2 Étude de l'effet de l'ancienneté sur les biomarqueurs pulmonaires :

Nous avons étudié l'effet de l'ancienneté sur la variation des pneumoprotéines sériques.

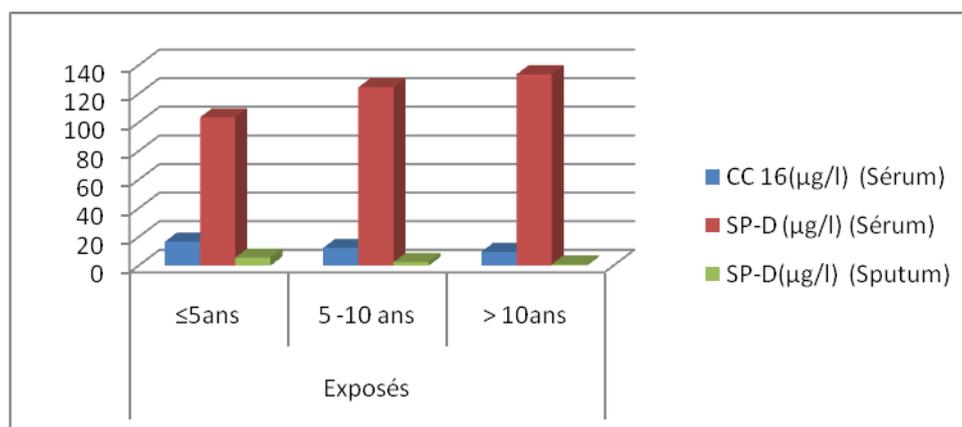


Figure 17 : Variation des pneumoprotéines en fonction de l'ancienneté

Le graphe montre une diminution dans les niveaux de la CC16 sérique et de la SP-D dans le sputum. Par contraste, une augmentation dans les niveaux de la SP-D sérique a été enregistrée en fonction de l'ancienneté.

6) Exploration de la fonction rénale :

6-1 Les biomarqueurs rénaux :

L'exploration de la fonction rénale a été effectuée au moyen de deux marqueurs (l'albuminurie urinaire et la RBP). Les résultats sont présentés dans le tableau 13.

Tableau 13 : Variation des biomarqueurs rénaux chez les exposés et les non exposés

Paramètres	Exposés N= 65	Non Exposés N= 67	p
ALB-U (mg/ g créat)	20.67 (15.46)	8.10 (5.3)	S
RBP-U (µg/g créat)	130.86 (51.64)	134.94 (59.07)	NS

Les résultats sont représentés en moyenne (Ecart – type). Les valeurs de p indiquent les niveaux de signification (p <0.05 : différence significative).

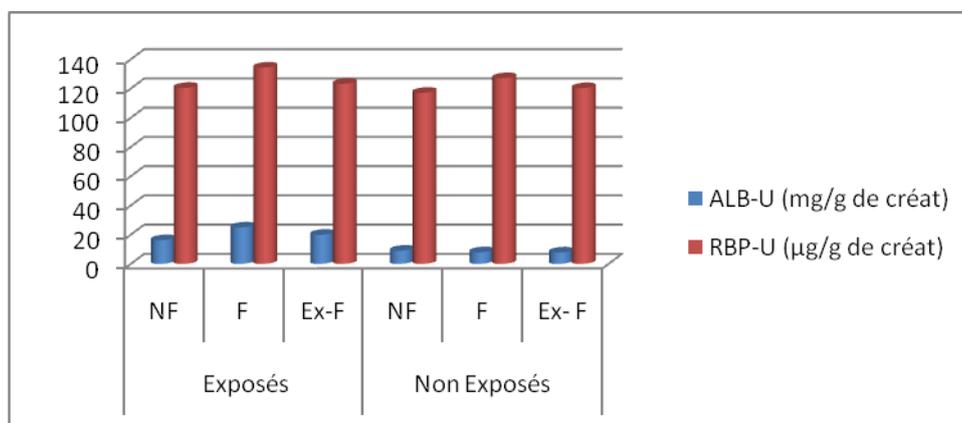
Comme il est décrit dans le tableau 13, l'albuminurie tout comme la RBP, des exposés sont inférieures aux normes (ALB-U < 30 mg/ g créat, RBP-U < 300 µg/g créat) [73-79].

Si on analyse les moyennes de l'albuminurie, on remarque qu'il y'a une différence significative entre les exposés et les non exposés.

Aucune différence significative n'a été enregistrée entre les exposés et les non exposés, pour ce qui concerne la RBP.

6-2 Étude de la variation des biomarqueurs rénaux en fonction du statut tabagique :

L'effet du tabac sur la variation des biomarqueurs rénaux a été étudié.

**Figure 18** : Variation des biomarqueurs rénaux en fonction du statut tabagique

Comme illustré par la figure 18, une augmentation dans les niveaux de l'albuminurie est constatée chez les exposés par rapport aux non exposés, en fonction du statut tabagique.

Dans les deux groupes, le paramètre d'effet tubulaire ne varie pas de manière significative en fonction des habitudes tabagiques.

6-3 Étude de l'effet de l'ancienneté sur les biomarqueurs rénaux :

L'effet de l'ancienneté au travail sur la variation des biomarqueurs rénaux, est décrit dans la figure 19.

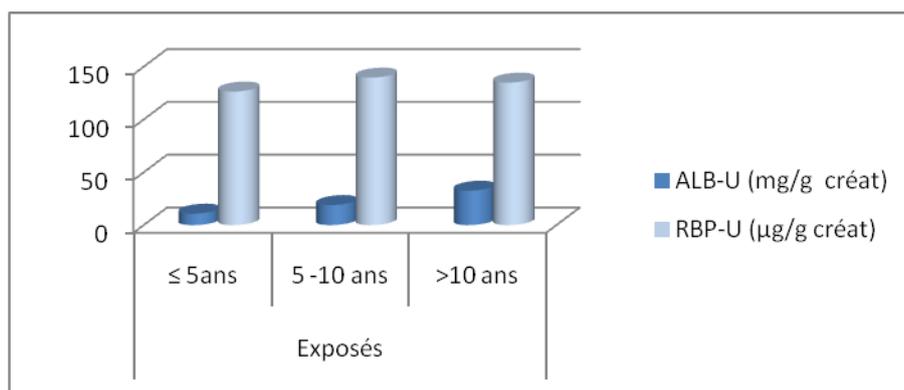


Figure 19: Variation des biomarqueurs rénaux en fonction de l'ancienneté

On peut remarquer qu'il existe une augmentation importante et significative des niveaux d'ALB-U en fonction de l'ancienneté au travail.

Cependant, aucune différence significative n'a été enregistrée pour la RBP-U, en fonction de l'ancienneté.

7) Cross corrélation entre les variables mesurées :

Afin de vérifier la relation entre les paramètres pulmonaires et rénaux, nous avons effectué une analyse bi variée. Le tableau 14 donne le résultat de cette analyse.

Tableau 14 : Corrélation (coefficient de Pearson) entre les biomarqueurs pulmonaires et rénaux chez les exposées

	ALB-U	RBP-U	SP-D sérique	CC16 sérique
ALB-U		NS	NS	NS
		0.13	0.02	-0.20
RBP-U			NS	NS
			0.087	-0.07
SP-D sérique				NS
				-0.25

Aucune corrélation significative n'a été enregistrée entre les différents paramètres. Cependant, on note une corrélation positive entre les biomarqueurs rénaux (ALB-U et RBP-U), et entre ces biomarqueurs et la SP -D sérique.

Une corrélation négative a été enregistrée entre la CC16 sérique et les marqueurs d'effet tubulaire et glomerulaire (albuminurie, et la RBP) puis entre la CC16 et la SPD sérique.

IX) ÉTUDE COMPARATIVE ENTRE LES SILICOTIQUES ET LES NON SILICOTIQUES :

1) Caractéristiques générales de la population :

Les caractéristiques générales de la population d'étude sont données dans le tableau 15.

Tableau 15: Caractéristiques générales de la population

Paramètres	Silicotiques N=25	Non silicotiques N=40	P
Age (années)	46.16 (12.13)	40.27 (9.99)	NS
Poids (Kg)	68.13 (12.28)	75.97 (11.52)	NS
Taille (cm)	170.91 (7.02)	174.55 (7.07)	NS
BMI (Kg/m ²)	23.37 (4.36)	25 (3.93)	S
Ancienneté (années)	17,27 (12,61)	11,51 (11,5)	S
Non fumeurs(%)	7 (28)	11 (27.5)	NS
Fumeurs (%)	8 (32)	16 (40)	NS
Paquets/an	180,21(157,09)	170(137,88)	NS
Ex -fumeurs(%)	10 (40)	13 (32.5)	NS
Paquets/an	220(163,95)	215,48(171,73)	NS

Les valeurs de p indiquent les niveaux de signification (p <0.05 : différence significative).

L'âge moyen de la population d'étude est de 43.21 (\pm 11.06) ans. L'ancienneté moyenne au travail chez les silicotiques est à 17.27 (\pm 12.61) ans, versus 11.51 (\pm 11.8) chez les non silicotiques. Le BMI est faible chez les silicotiques par rapport aux non silicotiques.

Il n'existe aucune différence significative entre les deux groupes pour ce qui est du passé tabagique.

2) Répartition des silicotiques en fonction du stade de silicose :

Les résultats de la tomodensitométrie thoracique(TDM) sont représentés dans la figure suivante :

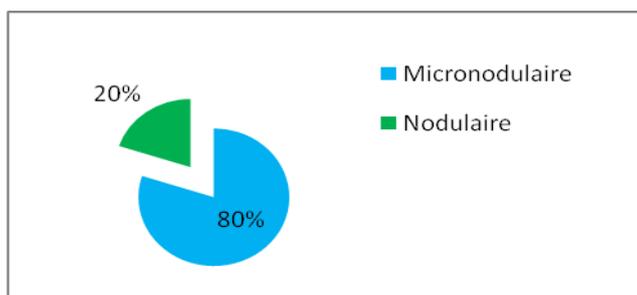


Figure 20: Répartition des silicotiques en fonction du stade de silicose

La figure 20, montre que 80% des silicotiques présentent un stade micronodulaire, par contraste 20% présentent un stade nodulaire.

3) Exploration de la fonction pulmonaire :

2-1 Caractéristiques de la fonction pulmonaire :

Les paramètres spirométriques des différents groupes sont présentés dans le Tableau 16.

Tableau 16 : Paramètres spirométriques avec leurs moyennes et écart-types

Paramètres	Silicotiques Moyenne ± Ecart-type	Non silicotiques Moyenne ± Ecart-type	p
CVF (% prédit)	98.8 ± 13.64	101.19 ± 16	S
VEMS (% prédit)	100.3 ± 12.85	104.52 ± 16.77	S
VEMS/CVF (%)	101.7 ± 8.21	102.83 ± 8.36	S
DEMM (% prédit)	113.7 ± 28.51	123.86 ± 44.97	S
DEP (% prédit)	96.7 ± 20.26	98.2 ± 25.99	S
DEM 75 (% prédit)	95.3 ± 21.40	101.4 ± 27.24	S
DEM 50 (% prédit)	115.4 ± 35.27	121.07 ± 40.42	S
DEM 25 (% prédit)	106.4 ± 33.28	129.05 ± 68.69	S

Les résultats sont représentés en moyenne (Ecart – type). Les valeurs de p indiquent les niveaux de signification (p <0.05 : différence significative).

On note des différences significatives pour tous les paramètres mesurés chez les deux groupes.

2-2 Représentation graphique des paramètres ventilatoires selon l'exposition :

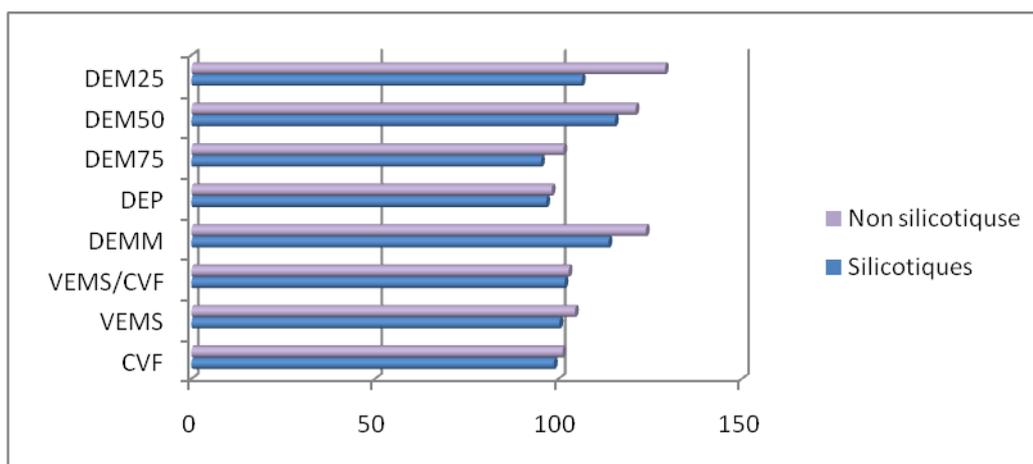


Figure 21: Paramètres spirométriques en fonction de l'exposition

La figure montre clairement qu'il existe des différences significatives pour les différents paramètres spirométriques dans les deux groupes.

Pour ce qui concerne les DEM25, DEM50, DEM75, les valeurs sont très significatives, et le degré de significations le plus important est pour le DEM 25.

2-3 Les différents syndromes :

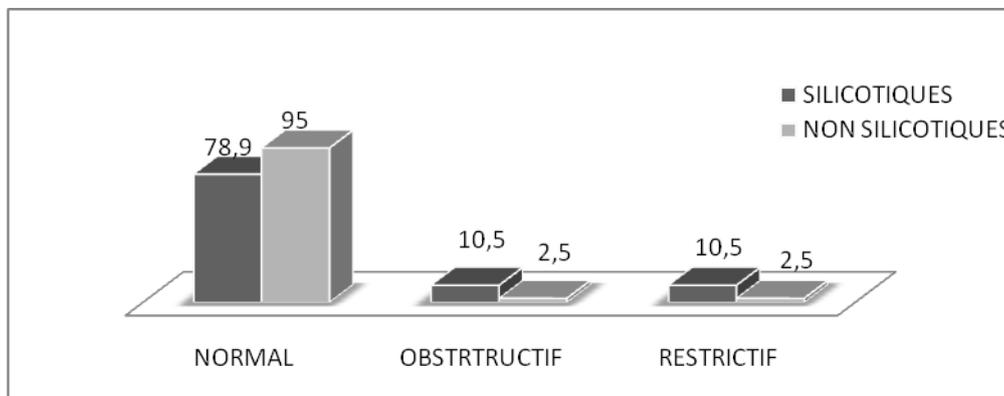


Figure 22: Les différents syndromes

On note que chez les silicotiques, plus de 78 % des spirométries sont normales. Dans ce même groupe, 10.5 % présentent un syndrome restrictif et 10.5 % un syndrome obstructif (dans les 2/3 des cas léger et 1/3 des cas modéré).

3) Les expectorations :

3-1 Etude cytologique :

Les résultats de l'étude cytologique sont résumés dans le tableau 17.

Tableau 17 : Composition cellulaire du sputum

Paramètres du Sputum	Silicotiques N=25	Non silicotiques N=40	P
Macrophages %	47 (7.49)	45.94 (1.87)	NS
Neutrophiles %	44.96 (3.46)	47.13 (3.85)	S
Eosinophiles %	2.92 (2.68)	1.62 (1.31)	NS
Lymphocytes %	2.48 (0.26)	2.44 (0.24)	NS
Cellules épithéliales %	2.6 (1.30)	1.63 (0.58)	S

Les résultats sont représentés en moyenne (Ecart – type). Les valeurs de p indiquent les niveaux de signification (p <0.05 : différence significative).

Le tableau 17 reprend les résultats de l'étude cytologique du sputum. Ce tableau montre les différences significatives enregistrées entre les deux groupes pour les neutrophiles et les cellules épithéliales.

3-2 Paramètres biologiques dans les expectorations :

Les résultats du dosage de la SP-D dans le sputum sont présentés dans le tableau 18.

Tableau 18 : SP-D dans le sputum

	Silicotiques N=25	Non silicotiques N=40	P
SP-D dans le sputum (µg/l)	0.78 (0.01)	1.23 (0.43)	NS

Les résultats sont représentés en moyenne (Ecart – type). Les valeurs de p indiquent les niveaux de signification (p <0.05 : différence significative).

Le tableau montre que les valeurs de la SP-D dans le sputum des silicotiques sont plus basses que celles des non silicotiques. Cependant, la différence reste non significative.

4) Les pneumoprotéines sériques :

Dans le tableau 19, les moyennes des pneumoprotéines sériques (CC16, SP-D) ainsi que le rapport CC16 / SP-D sont décrites chez les deux groupes.

Tableau 19 : Les pneumoprotéines sériques

	Silicotiques N=25	Non silicotiques N=40	P
CC16 dans le sérum (µg/l)	9.52 (3.01)	15.29 (4.79)	S
SP-D dans le sérum (µg/l)	194,45 (218.18)	90.43 (24.06)	S
CC16/ SP-D dans le sérum	0,04	0.16	S

Les résultats sont représentés en moyenne (Ecart – type). Les valeurs de p indiquent les niveaux de signification (p <0.05 : différence significative).

Dans ce tableau, des différences significatives sont enregistrées entre les deux groupes pour la CC16, SP-D et CC16/SP-D.

On note que les taux de CC16 sont plus faibles chez les silicotiques que chez les non silicotiques.

Le tableau montre que les moyennes de la SP-D sont plus élevées chez les silicotiques.

Par ailleurs, les valeurs du rapport CC16/ SP-D sérique diminuent significativement chez les silicotiques (4 fois inférieur).

4-1 Étude de la variation des biomarqueurs pulmonaires en fonction du statut tabagique :

L'effet du tabac sur la variation des biomarqueurs pulmonaires est illustré dans la figure 23.

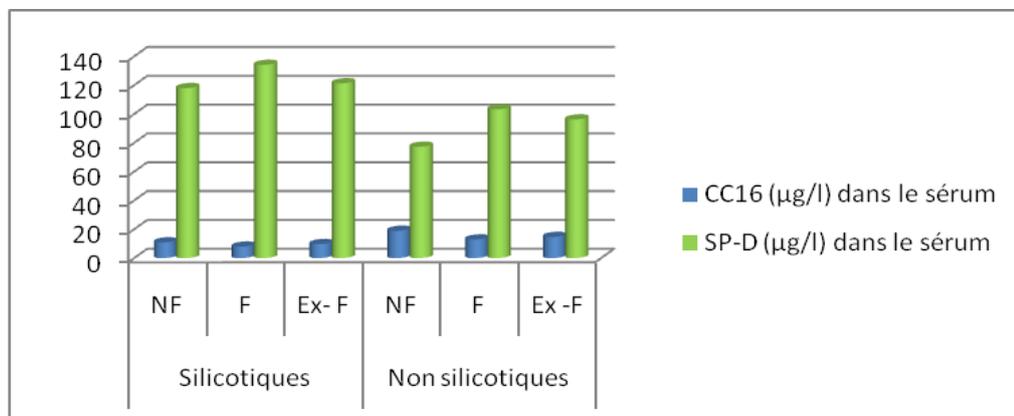


Figure 23: Variation des biomarqueurs pulmonaires en fonction du statut tabagique

La figure 23 montre une diminution des niveaux sériques de CC16 chez les silicotiques par rapport aux non silicotiques, en fonction du statut tabagique

Si on compare les concentrations de la SP-D entre les deux groupes, on remarque que les valeurs moyennes sont bien plus élevées chez les silicotiques par rapport au non silicotiques, en fonction des habitudes tabagiques.

Le tabac cause des modifications similaires pour les deux pneumoprotéines sériques.

Les valeurs de la SP-D dans le sputum, en fonction du statut tabagique sont présentées dans la figure suivante :

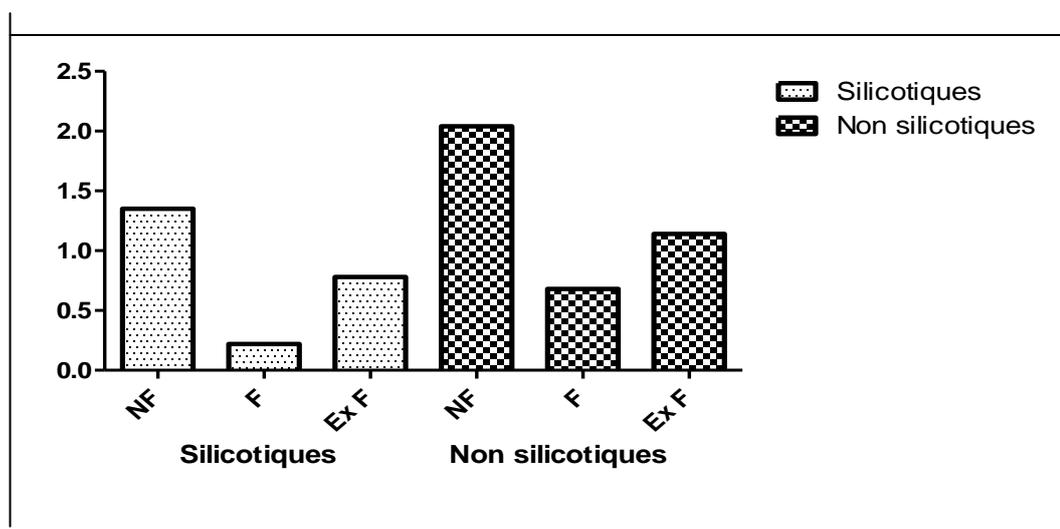


Figure 24 : Variation de la SP-D dans le sputum en fonction du statut tabagique

On remarque une diminution dans le taux de la SP –D dans le sputum chez les silicotiques par rapport aux non silicotiques, en fonction du statut tabagique.

4-2 Étude de la variation des biomarqueurs pulmonaires en fonction du stade de silicose :

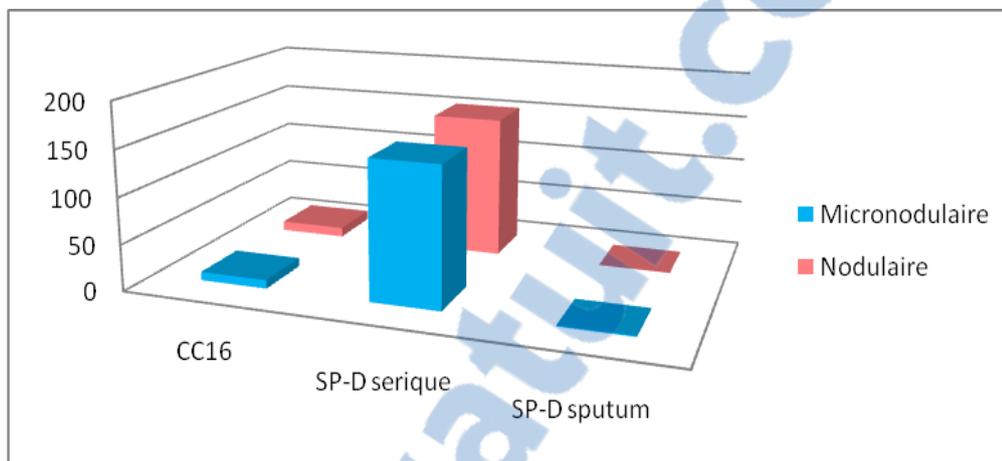


Figure 25: Variation des pneumoprotéines sériques en fonction du stade de silicose

Le graphe montre que les moyennes des pneumoprotéine sériques (CC16, SP-D) et de la SP-D dans le sputum, ne diffèrent pas de manière significative en fonction du stade de la silicose.

5) Exploration de la fonction rénale :

Un biomarqueur d’effet glomérulaire(Albuminurie), et un biomarqueur d’effet tubulaire (RBP) ont été utilisés pour l’exploration de la fonction rénale. Les résultats sont présentés dans le tableau 20.

Tableau 20 : Variation des biomarqueurs rénaux chez les silicotiques et les non silicotiques

	Silicotiques N=25	Non silicotiques N=40	P
ALB-U (mg/ g créat)	26.80 (16.79)	16.73 (13.32)	S
RBP-U (µg/g créat)	141.68 (59.07)	124.1 (45.9)	S

Les résultats sont représentés en moyenne (Ecart – type). Les valeurs de p indiquent les niveaux de signification (p <0.05 : différence significative).

Des différences significatives pour l’albuminurie et la RBP ont été enregistrées entre les deux groupes .Cependant ces valeurs ne dépassent pas les normes physiopathologiques.

5-1 Étude de la variation des biomarqueurs rénaux en fonction du statut tabagique :

L'influence du tabac sur les biomarqueurs rénaux a été analysée comme il est illustré par la figure 26.

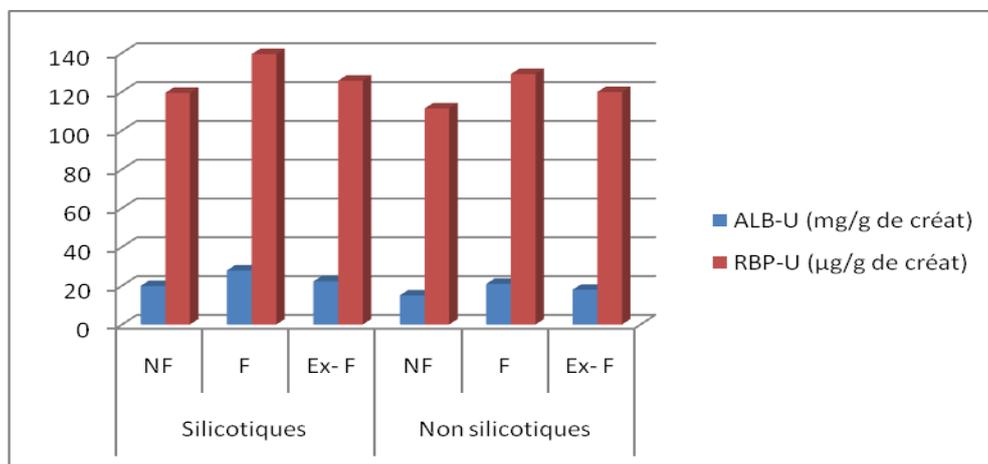


Figure 26 : Variation des biomarqueurs rénaux en fonction du statut tabagique

La figure 26 montre une augmentation significative et importante dans les niveaux des biomarqueurs rénaux (ALB-U et RBP-U), chez les silicotiques par rapport aux non silicotiques, en fonction des habitudes tabagiques.

5-2 Étude des biomarqueurs rénaux en fonction des différents stades de silicose :

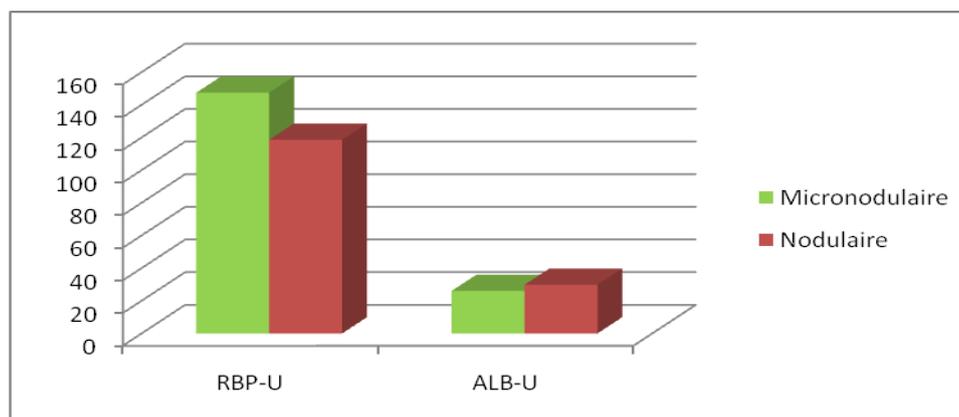


Figure 27: Variation des biomarqueurs rénaux en fonction du stade de silicose

Le graphe montre que chez les sujets présentant le stade micronodulaire de silicose, les moyennes de la RBP-U sont plus élevées.

Cependant les moyennes de l'ALB-U ne diffèrent pas en fonction du stade de silicose.

6) Cross corrélation entre les variables mesurées :

Afin de vérifier la relation entre les biomarqueurs pulmonaires et rénaux dans les deux groupes, silicotiques et non silicotiques, nous avons effectué une analyse bi variée.

6-1 Analyse bi variée chez les silicotiques :

Tableau 21 : Corrélation (coefficient de Pearson) entre les biomarqueurs pulmonaires et rénaux chez les silicotiques

	ALB-U	RBP-U	SP-D sérique	CC16 sérique
ALB-U		S 0.55	NS 0.198	NS -0.1087
RBP-U			NS 0.03	NS -0.36
SP-D sérique				NS -0.04

Même si elle n'est pas significative, on note une corrélation négative entre les biomarqueurs glomérulaire (albuminurie), tubulaire (RBP) et la CC16 chez les silicotiques.

Une corrélation non significative mais positive est enregistrée entre ALB-U, RBP-U, et la SP-D.

La Figure 28, illustre la corrélation significative enregistrée entre la RBP et l'albuminurie dans le groupe des silicotiques.

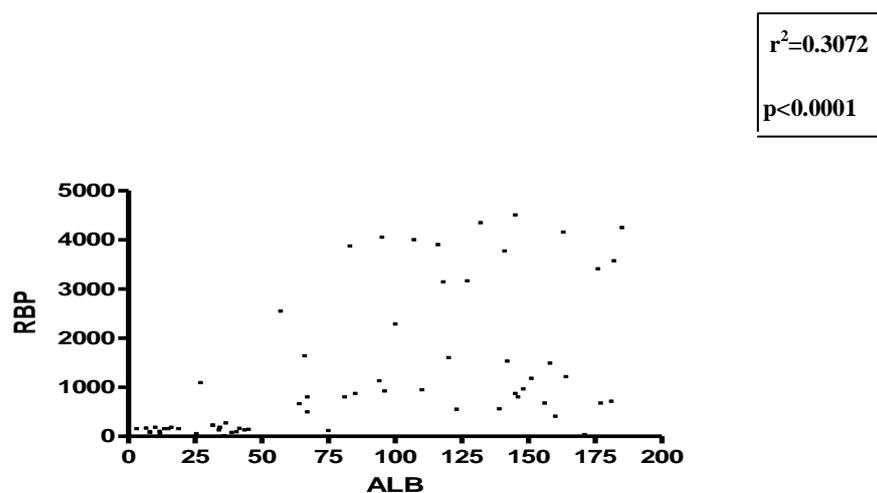


Figure 28 : Corrélation entre la RBP et l'albuminurie chez les silicotiques

L'analyse de régression simple révèle une association intéressante et significative entre les différents biomarqueurs d'effet rénal tubulaire et glomérulaire.

6-2 Analyse bi variée chez les non silicotiques :

Tableau 22 : Corrélation (coefficient de Pearson) entre les biomarqueurs pulmonaires et rénaux chez les non silicotiques.

	ALB-U	RBP-U	SP-D sérique	CC16 sérique
ALB-U		NS 0.14	NS 0.19	S -0.5
RBP-U			NS 0.087	NS -0.21
SP-D sérique				S -0.73

Chez les non silicotiques, on observe une corrélation positive entre la SP –D sérique et les biomarqueurs rénaux (ALB et RBP).

Une corrélation non significative mais positive est aussi enregistrée entre l'albuminurie et la RBP.

Les figures 29 et 30, illustrent les corrélations négatives significatives enregistrées entre l'albuminurie et la CC16 puis la SP-D et la CC16 sérique, chez les non silicotiques.

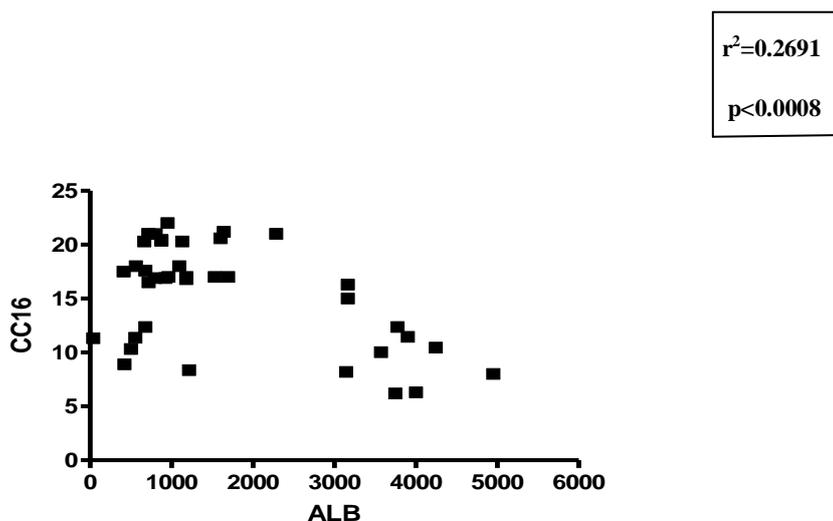


Figure 29 : Corrélation entre l'albuminurie et la CC16 sérique chez les non silicotiques

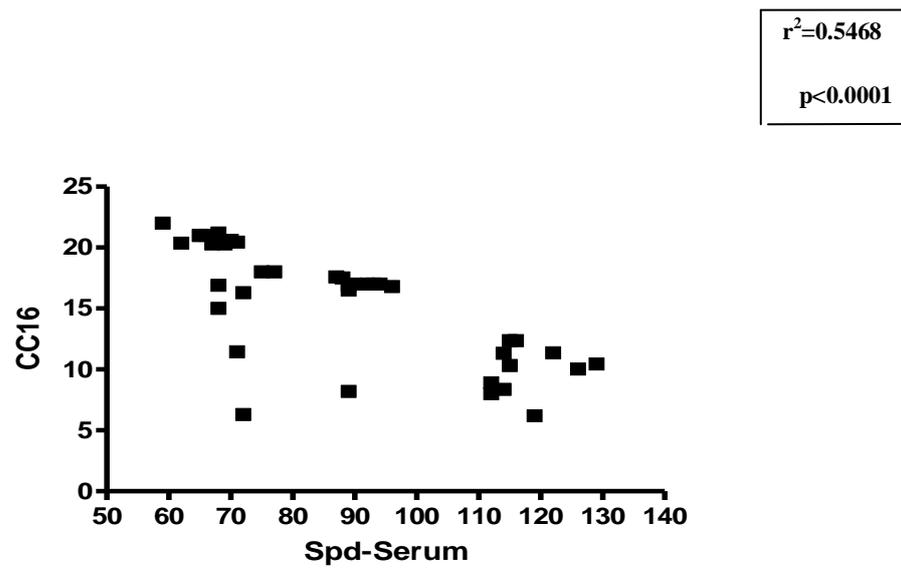


Figure 30: Corrélation entre la SP –D et la CC16 sérique chez les non silicotiques

On remarque que les concentrations des biomarqueurs pulmonaires (CC16 et SP –D) sont inversement corrélées et ceci de manière significative.

De même, l'albuminurie semble inversement corrélée et de manière significative à la CC16 (figure 29).

DISCUSSION

La présente étude a été réalisée chez des sujets exposés aux poussières de silice, intervenant dans le secteur minier de l'ouest Algérien. Le but était d'évaluer l'efficacité des biomarqueurs pneumotoxiques et néphrotoxiques dans la détection précoce des dysfonctionnements rénaux et pulmonaires. L'étude est de type transversal, réalisée entre Novembre 2010 et Mars 2012. Elle a permis de fournir un état descriptif et analytique des manifestations cliniques et surtout infra-cliniques de la fonction pulmonaire et rénale, des travailleurs du complexe minier d'El Abed et de la carrière de Tadjertila, situés dans la région de Tlemcen.

Cette présente étude fait l'objet d'un projet de recherche national (PNR, axe : Santé) .Nous avons utilisé plusieurs moyens de diagnostic cliniques et infra-cliniques, réalisés pour certain pour la première fois au laboratoire TOXIMED :

- La spirométrie, un outil indispensable très utilisé pour dépister et surveiller les anomalies de la fonction respiratoire .C'est un test non invasif, simple, reproductible et accessible.
- La tomodensitométrie (TDM), un examen d'une grande sensibilité par rapport à la radiographie pulmonaire, surtout en cas de diagnostic radiologique douteux ou d'insuffisance respiratoire inexplicée. Il permet la détection précoce de micronodules en particulier sous-pleuraux ainsi que le diagnostic d'images de fibrose interstitielle diffuse débutante.
- Les pneumoprotéines sériques ; des protéines spécifiques du poumon (dans notre cas la CC16 et la SP-D) ; permettent d'évaluer de manière non invasive et surtout précoce (avant même la modification des paramètres spirométriques) les dommages des voies aériennes ou l'inflammation causée par des polluants inhalés.

Le dosage de la CC16 a été réalisé à l'Université Catholique de Louvain(UCL), Bruxelles, Belgique. La SP-D a été dosée pour la première fois, au laboratoire TOXIMED (UABT).

- Le dosage de la SP- D dans les expectorations induites fait l'originalité de ce travail .En effet, aucune étude jusqu'à aujourd'hui n'a vérifié la variation des concentrations de SP-D dans les expectorations induites des ouvriers exposés à la silice ou présentant des atteintes de silicose.
- Afin de déceler précocement les atteintes rénales, nous avons dosé deux biomarqueurs rénaux :
 - Marqueur d'effet glomérulaire : l'albuminurie.
 - Marqueur d'effet tubulaire: la RBP.

Avant d'aller plus loin dans l'analyse, il nous a paru important d'aborder certains biais de l'étude :

- Les travailleurs sont tous du sexe masculin, ce choix est imposé par l'absence d'une population féminine dans le domaine industriel.
- Le questionnaire reste un outil sensible mais peu spécifique dans l'approche diagnostique des troubles respiratoires, les données recueillies peuvent être banalisées ou exagérées par les travailleurs.
- La spirométrie n'est pas spécifique d'une pathologie respiratoire donnée, ce qui demeure son inconvénient majeur. De plus, elle nécessite une parfaite coopération et une bonne compréhension de l'ouvrier, conditions qui sont parfois difficiles à obtenir.
- La mesure des taux de poussières dans la mine ou la carrière, n'a pas pu être réalisée en raison de non disponibilité des moyens analytiques.
- L'absence de valeurs de référence de la SP- D dans le sputum des silicotiques.
- La mesure de la SP-D dans le sputum n'a pas été réalisée dans le groupe des travailleurs non exposés à la silice, pour manque de réactifs.

La présente étude a été divisée en deux parties, dans la première nous avons effectué une étude comparative entre deux groupes, exposés et non exposés ; afin d'étudier l'effet de l'exposition professionnelle à la silice sur la fonction pulmonaire et rénale.

Dans la deuxième partie, nous avons sélectionné les sujets silicotiques parmi les travailleurs exposés ; afin de vérifier si la présence des signes d'altérations rénales peut être associée à la silicose.

La population exposée est issue d'un complexe minier et d'une carrière de la région de Tlemcen, constituée principalement (75%) par des mineurs et d'anciens mineurs, qui assurent différentes tâches exposantes à la silice, telles que le broyage, le concassage, la foration, le transport.....

La population non exposée est issue d'une entreprise de distribution d'électricité et du gaz, n'ayant aucun contact avec la silice.

Les deux populations sont plutôt homogènes par rapport à l'âge, et le tabagisme.

Anomalies dans les tests spirométriques :

Nos résultats mettent en évidence des anomalies de tous les paramètres spirométriques mesurés (VEMS, CVF, VEMS/CVF, DEMM.....). De plus, un syndrome des petites voies aériennes est retrouvé chez les silicotiques, associant des diminutions significatives des débits périphériques à 75, 50 et 25.

L'association de l'exposition aux divers fumées, gaz, vapeurs et poussières de silice dans les mines et carrières ; et les anomalies de la fonction ventilatoire a été confirmée dans de nombreux travaux .Dans une étude portant sur la bronchopneumopathie professionnelle obstructive chronique, Ameille et al [110] ont rapporté que parmi plusieurs secteurs , celui des mines est le premier induisant un déclin accéléré du VEMS suivie par le secteur des fonderies .

Dans une étude transversale réalisée dans une population active de mineurs sud-africains (1197 ouvriers dont 857 silicotiques et 340 sans signes radiologiques de silicose), une perte significative de la fonction pulmonaire ainsi que tous les indices spirométriques mesurés, FVC, FEV1, FEV1/FVC%, DEM, ont été enregistrés [111]. Chez les concasseurs de granit suédois exposés à la silice, une perte de VEMS, de VEMS/CVF et de DEM a été retrouvées [112]. Aussi des pertes statistiquement significatives de VEMS et de VEMS /CVF ont été trouvées chez 3445 norvégiens, exposés professionnellement à la silice [113]. Dans les fonderies, parmi les poussières respirables par les travailleurs nous avons la silice ; ainsi les résultats d'une étude réalisée dans une fonderie à Constantine (Algérie) ont montré une diminution significative de la valeur de la CVF et du VEMS chez les travailleurs exposés par comparaison aux sujets sains. Cependant, une différence non significative pour les valeurs du rapport VEMS/CVF, DEP et DEM 25%-75% a été enregistrée [90]. Plusieurs études épidémiologiques ont montré une relation exposition - réponse entre l'obstruction bronchique (perte de FEV1 et FEV1/FVC) et l'exposition cumulative la poussière aux poussières de silice chez les fumeurs et les non-fumeurs [114].

Dans notre étude , nous nous sommes intéressés aux pneumoconioses et principalement à la silicose, nos résultats révèlent une diminution significative de tous les paramètres spirométriques chez les silicotiques . Ces résultats rejoignent ceux d'une étude Marocaine réalisée sur 50 silicotiques intervenant dans une mine à Jerrada et qui a montré une chute des paramètres fonctionnels respiratoires et un dysfonctionnement respiratoire sur le long terme [34]. Boulet et al [86] ont rapporté des diminutions significatives du VEMS, CVF, VEMS/ CVF, DEMM chez les silicotiques comparés aux témoins sains.

Dans une autre étude comparative réalisée par Cocaria et al (Italie) [115], les auteurs ont enregistré aussi un déclin du VEMS plus important chez les silicotiques par rapport aux non silicotiques. Un autre travail explorant 3380 silicotiques a rapporté une réduction importante du VEMS chez 15,5 % des mineurs non-fumeurs et 27,2 % des mineurs fumeurs [34]. La dégradation de la fonction respiratoire a aussi été retrouvée dans une étude réalisée en Afrique de sud par Hnizdo et al [116], portant sur 1249 silicotiques avec une ancienneté de 20 ans.

Pneumoprotéines sériques :

Le concept de « pneumoprotéïnémie » est une nouvelle approche non invasive qui consiste en la détermination dans le sérum de protéines spécifiques du poumon. Parmi ces protéines, nous avons dosé la CC16 et la SP-D. La CC16 est un marqueur périphérique de l'intégrité de la cellule de Clara, très sensible et très spécifique de la perméabilité de la barrière broncho-alvéolo-capillaire. Nos résultats indiquent une diminution dans la concentration de la CC16 chez les exposés par rapport aux non exposés. Dans la littérature, la CC16 sérique a été utilisée dans une variété de situations cliniques et expérimentales telles que la sarcoïdose [117], l'exposition au trichlorure d'azote [118] et à l'ozone [119]. Diverses études, ont montré une diminution de la concentration sérique de la protéine de la cellule de Clara (CC16) dans les cohortes exposées à divers toxiques pulmonaires [120], silice cristalline [18], bio-aérosols [121] et pollution urbaine [122]. Bernard et al [18], dans un travail portant sur des mineurs exposés à la silice, ont rapporté une diminution des niveaux de CC16 sériques, reflétant probablement une réduction du nombre des cellules de Clara tapissant les voies aériennes [17-120]. La CC16 a été même proposée comme test non invasif et complémentaire à la spirométrie [13].

Nos résultats sont en faveur d'une action additive du tabagisme à l'exposition à la silice induisant une réduction encore plus importante de la CC16 sérique chez les fumeurs. Ces résultats rejoignent ceux de plusieurs travaux qui ont montré l'effet du tabac sur la variation (diminution significative) de la CC16 et l'impact de la fumée de tabac sur l'épithélium pulmonaires et les cellules de Clara [19-56-58].

La SP-D, est une protéine pulmonaire tensioactive, considérée comme un biomarqueur fonctionnel de l'intégrité du poumon, qui peut être détecté dans le sérum. La SP-D est un élément important de la réponse immunitaire innée au défi microbien qui participe à certains aspects de la régulation immunitaire et inflammatoire au niveau des poumons [53].

Les concentrations circulantes de SP-D sont couramment utilisées comme indicateurs de lésions pulmonaires profondes (au niveau alvéolaire) [20].

Nos résultats montrent une augmentation de la SP-D chez les exposés par rapport aux non exposés et chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs. Ce qui rejoint d'ailleurs la littérature qui rapporte dans plusieurs travaux, une augmentation des taux de SP-D non seulement chez les tabagiques [19] mais aussi des ouvriers exposés à la silice cristalline et souffrants de silicose [22-23].

L'effet de l'ancienneté sur l'excrétion des pneumoprotéines sériques a été étudié. Une réduction des taux de CC16 associée à une augmentation des taux de SP-D, en fonction de l'ancienneté a été enregistrée. Ceci pourrait être la conséquence de la toxicité des particules de silice [85], et de leur action chronique et irréversible sur les bronchioles et les alvéoles.

La silicose est une maladie connue depuis longtemps, mais dont la pathogénie n'est pas encore totalement élucidée. Son apparition résulte d'un déséquilibre entre la pénétration des particules de silice et les moyens d'épuration broncho-pulmonaire, ainsi qu'entre la toxicité de la silice et les possibilités normales de réparation [86]. Les lésions de la barrière épithéliale ont été évaluées dans la présente étude par les pneumoprotéines sériques (CC16 et SP-D), qu'on suggère comme biomarqueurs utiles et pertinents dans le diagnostic précoce de la silicose. Nos résultats indiquent une diminution de la CC16 chez les silicotiques comparés aux non silicotiques, et une augmentation des niveaux de SP-D dans ce même groupe. Ces résultats rejoignent ceux de Wang et al [22] et Liu et al [23], qui ont démontré une diminution de la CC16, associée à une augmentation de la SP-D chez les silicotiques. Les changements des concentrations sériques de CC16 et SP-D reflètent probablement précocement les effets toxiques des particules de silice sur l'épithélium respiratoire : au niveau des cellules de Clara par réduction de leur nombre et de la barrière alvéolaire entraînant une augmentation de sa perméabilité et par conséquent une fuite de la SP-D [123]. Par ailleurs et comme nous l'avons déjà cité plus haut, Les changements sériques des niveaux de CC16 et SP-D observés dans ce travail, sont aussi le reflet des dommages de l'épithélium pulmonaire induits par le tabac. Le mécanisme précis conduisant à ces changements n'est pas clair. Cependant dans des conditions pathologiques, l'équilibre entre la surface de l'épithélium respiratoire et le compartiment vasculaire pourrait être perturbé [43].

Le rapport CC16/SP-D ajustant la CC16 en fonction de la SP-D a été proposé comme indicateur plus sensible des dommages des cellules de Clara. Le calcul de ce rapport

suppose cependant que la CC16 et la SP-D fuient de la même façon quand la barrière de l'épithélium pulmonaire est perturbée [123]. En d'autre terme, le rapport CC16/SP-D pourrait être considéré comme un paramètre intégrant à la fois les dommages cellulaires ainsi que les changements de perméabilité de l'épithélium pulmonaire, ce qui pourrait expliquer la plus grande sensibilité de ce paramètre par rapport à la CC16 et SP-D seules [124].

Nous avons aussi vérifié la relation entre la variation des pneumoprotéines sériques et le stade de silicose. Pour cela, nous avons sélectionné le groupe des silicotiques et nous avons trouvé que 80% des silicotiques présentaient un stade micronodulaire et 20% un stade nodulaire. Aucune différence significative dans les moyennes de la CC16 ou de SP-D, en fonction du stade de la silicose n'a été enregistrée. Ceci, pourrait être du à l'effectif réduit des silicotiques dans notre population d'étude (25) et principalement au nombre des silicotiques présentant un stade nodulaire (05).

Expectorations induites :

L'expectoration induite est une technique récente, apparue au début des années 90 pour l'exploration de l'inflammation bronchique chez les patients atteints d'asthme [125]. Connue par son caractère non invasif, sa simplicité, et sa bonne reproductibilité ; cette technique s'est rapidement imposée comme une méthode de choix pour l'exploration de l'inflammation des voies aériennes [19]. Comparée au BAL qui est une technique invasive [86], l'expectoration induite fournit de façon non invasive des informations sur le matériel cellulaire soluble dans les voies aériennes. Elle a été appliquée avec succès pour évaluer l'inflammation des voies respiratoires dans l'asthme et dans la bronchopneumopathie chronique obstructive, ainsi des résultats fiables comparables à la biopsie et au lavage broncho-alvéolaire, ont été produits. La recherche d'expectoration induite dans le domaine de la médecine du travail a principalement porté sur l'asthme professionnel, et moins sur d'autres types de maladies professionnelles [126].

Plusieurs auteurs notamment Lerman et al [27], ont rapporté que l'analyse de l'expectoration induite peut révéler le statut de l'exposition aux poussières dangereuses (par exemple, la silice, métaux....) aussi efficacement que le lavage broncho-alvéolaire. Les auteurs ont décrits comment l'expectoration induite peut aider à l'évaluation et le diagnostic de suspicion de maladies professionnelles pulmonaires.

Dans la présente étude, l'induction des expectorations a été réalisée par rinçage de la bouche avec une eau saline suivie d'un effort de toux. Le dosage de la SP-D dans le sputum des

ouvriers exposés à la silice a été réalisé dans le but d'explorer l'inflammation des voies aériennes due à l'exposition à la silice et à la silicose. Cette nouvelle approche constitue l'originalité de notre travail. Cependant, le dosage de la SP-D chez les sujets exposés n'a pas pu être réalisé, ce qui nous a empêché de faire une comparaison entre les deux populations (exposés et non exposés). Nos résultats montrent une diminution dans les niveaux de la SP-D dans le sputum des sujets silicotiques par rapport aux sujets non silicotiques. Ceci pourrait être expliquée par les changements de perméabilité épithéliale alvéolaire induites par l'exposition à la silice lors de la silicose [127]. Nos données soutiennent l'hypothèse de la translocation de la SP-D à partir des voies aériennes et soulignent l'importance des gradients de concentration, et l'intégrité de la barrière, sur les niveaux d'expression quantitative dans les divers compartiments.

L'étude cytologique des expectorations induites permet d'identifier un ensemble de marqueurs pronostiques [90]. Dans les maladies pulmonaires professionnelles, cette technique permet d'évaluer et prédire la susceptibilité des travailleurs exposés de développer des maladies respiratoires.

Nous avons procédé dans le cadre de ce travail à l'étude des paramètres cellulaires dans les expectorations. Chez les exposés, nos résultats révèlent une augmentation dans les taux des éosinophiles qui sont des cellules clés de l'inflammation. Cette augmentation pourrait être le résultat d'une réaction inflammatoire développée suite à une exposition prolongée aux poussières de silice.

Chez les silicotiques, une augmentation (quoique non significative) dans les cellules inflammatoires a été enregistrée. Dans la littérature, certains auteurs rapportent des différences statistiquement non significatives entre les silicotiques et les témoins, pour la composition cellulaire des échantillons [86].

Le déclin de la fonction pulmonaire qu'on observe chez les patients atteints d'une silicose, semble être associé à la présence d'un processus fibrosant lentement évolutif. En effet, les particules de silice persistant dans le poumon contribuent probablement à entretenir ce processus. La cytotoxicité de ces particules provoque l'activation de cellules, entre autres les macrophages et les fibroblastes, en plus d'induire la sécrétion de plusieurs médiateurs fibrogéniques qui agissent au niveau des tissus pulmonaires [86].

Une augmentation des taux des cellules épithéliales chez les silicotiques a été notée, ce qui pourrait être le résultat d'une altération structurale caractérisée entre autres par une fibrose sous-épithéliale et une desquamation épithéliale. Des études ont démontré un nombre élevé

de cellules épithéliales dans les expectorations induites et les lavages bronchoalvéolaires (LBA), ainsi Burbure et al [128], ont rapporté une augmentation dans le nombre des cellules épithéliales chez les asthmatiques et les patients souffrant de la rhinite.

Il faut mentionner qu'une réduction dans les taux des neutrophiles a été enregistrée à la fois chez les silicotiques et chez les exposés. Les causes de cette diminution ne sont pas claires, mais peuvent être une conséquence de l'action de la silice.

L'utilité des expectorations induites, a été démontrée pour l'évaluation de différentes conditions telles que l'asthme et la bronchite chronique [129-130], mais son rôle reste encore à déterminer pour les pneumoconioses. De part les résultats de cette étude, nous soulignons l'utilité de la numération cytologiques dans l'évaluation des pneumoconioses afin d'évaluer et de prédire la susceptibilité des travailleurs exposés à la silice à développer des problèmes respiratoires.

Les biomarqueurs rénaux :

Dans la présente étude, l'exploration de la fonction rénale a été effectuée au moyen de deux marqueurs : l'albumine et la RBP.

L'albumine est indicateur de lésions glomérulaires. D'un point de vue quantitatif, elle est la principale protéine urinaire dérivant du plasma. Elle est retenue de manière efficace par la barrière glomérulaire. Une petite quantité passe néanmoins à travers le filtre glomérulaire et est réabsorbée par le tubule proximal avec une efficacité présumée à 99%. Une albuminurie accrue, voire massive reflète par conséquent un dysfonctionnement glomérulaire.

La RBP est un indicateur de lésions tubulaires. C'est une protéine de faible poids moléculaire, filtrée par le glomérule et réabsorbée à plus de 99,9 % par les cellules du tube proximal. Sa présence dans l'urine témoigne donc le plus souvent d'une altération fonctionnelle au niveau du tube proximal. La RBP est un marqueur extrêmement sensible de néphrotoxicité, une augmentation significative de son excrétion urinaire pouvant survenir pour des lésions même minimales du tubule rénal [65].

Nos résultats révèlent une différence statistiquement significative dans les taux d'albuminurie des travailleurs exposés à la silice par rapport aux non exposés. Cependant aucune différence statistiquement significative n'a été enregistrée pour ce qui concerne la RBP. Dans la littérature, une augmentation dans les concentrations d'albumine et d' α_1 -microglobuline dans l'urine des sujets exposés à la silice par rapport aux témoins a été enregistrée [37]. Toutefois,

l'augmentation enregistrée dans les taux de l' α_1 -microglobuline, qui est une glycoprotéine d'approximativement 27 à 30 kDa [131] ; pourrait être due à l'effet glomérulaire puisque la de l' α_1 -microglobuline est un marqueur d'effet mixte donc à la fois glomérulaire et tubulaire. Une augmentation significative dans les taux d'albumine et de la RBP urinaires, a été enregistrée chez les silicotiques, par rapport non silicotiques. Nos résultats rejoignent ceux de Ng et al [37], dont l'étude présentait plusieurs similitudes avec la notre, en particulier concernant l'ancienneté. Nos résultats confirment aussi ceux rencontrés par Boujemaa et al [38], qui ont enregistré une augmentation dans les taux d'albumine et de RBP urinaires chez les silicotiques. Même si elles demeurent inférieures aux valeurs de référence établies chez une population professionnellement exposée, l'augmentation de l'albumine et de la RBP dans l'urine, nous indique que ces troubles pourraient être liés à des lésions précoces dans le glomérule et les tubules proximaux.

L'effet du tabac sur la variation des biomarqueurs rénaux a été étudié. Une augmentation dans les niveaux d'albuminurie a été constatée, chez les exposés. Ce qui n'a pas été vérifié pour la RBP. Chez les silicotiques, des taux élevés d'albumine et de RBP ont été enregistrés chez les silicotiques par rapport aux non silicotiques, en fonction des habitudes tabagiques. Dans l'étude d'EL-Safty et al [132], les auteurs confirment que la silice peut entraîner des signes sub-cliniques de néphrotoxicité, et que le tabagisme a un effet néphrotoxique additif.

Dans le présent travail, nous avons étudié l'effet de la durée d'exposition à la silice sur l'excrétion des biomarqueurs rénaux. Une augmentation dans les taux d'albumine urinaire est enregistrée en fonction de l'ancienneté ; particulièrement chez les sujets ayant une ancienneté de 10 ans et plus. Nos résultats rejoignent ceux de Ng et al [36], qui révèlent une augmentation importante dans les niveaux d'albuminurie chez les sujets avec une ancienneté de dix ans et plus. Cependant, dans cette même étude, une augmentation dans les taux des protéines tubulaires (α_1 -microglobuline et β_2 microglobuline) a été enregistrée, ce qui n'a pas été le cas dans notre étude.

Nous avons aussi vérifié la relation entre les altérations rénales et le stade de silicose. Il faut rappeler que 80% des silicotiques présentaient un stade micronodulaire et 20% un stade nodulaire. Le dosage des biomarqueurs rénaux dans les deux groupes a révélé des taux élevés de RBP chez les sujets présentant le stade micronodulaire de silicose. Alors qu'aucune différence significative n'a été enregistrée pour l'albumine, en fonction du stade de silicose. Ces observations, peuvent être du au nombre restreint des silicotiques présentant un stade nodulaire qui étaient au nombre de cinq seulement. Dans la littérature,

les études sont contradictoires. Boujemaa et al [38] ne montrent aucune relation entre les niveaux de silicose et les biomarqueurs rénaux. Par contraste, les résultats d'une autre étude réalisée chez des travailleurs de granit exposés aux poussières de silice, révèlent une augmentation dans l'excrétion des protéines de faible poids moléculaire, chez les sujets présentant des signes radiologiques avec des petites opacités arrondies dénotant la silicose classique [36]. En se basant sur les données actuelles et en absence de relation causale entre la silicose et les altérations rénales, aucune explication de la relation entre les altérations rénales et le stade de silicose n'est possible. Cependant plusieurs auteurs, ont rapporté une association à un troisième facteur, qui pourrait être une prédisposition à des réactions immunologiques favorisant le développement de la silicose, et en dehors de l'exposition à la silice, ce troisième facteur pourrait favoriser divers dysfonctionnements dont les anomalies rénales[38].

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

CONCLUSION

Nous nous sommes intéressés dans ce présent travail à la silice et plus spécifiquement à l'évaluation de l'efficacité des biomarqueurs pneumotoxiques et néphrotoxiques dans la détection précoce des dysfonctionnements rénaux et des dégâts des voies aériennes chez des ouvriers intervenant au niveau d'un complexe minier et une carrière, de la région de Tlemcen.

Afin de détecter les modifications infra cliniques de l'appareil respiratoire causées par l'exposition chronique à la silice, nous avons évalué les concentrations sériques de deux protéines pulmonaires spécifiques : la CC16 et la SP-D.

Nous avons procédé à la récupération des expectorations induites pour la détermination de la formule cytologique et pour le dosage de la SP-D dans le sputum.

Afin de les déceler précocement les atteintes rénales, nous avons procédé au dosage de deux types de biomarqueurs rénaux : glomérulaire (l'albuminurie) et tubulaire (la RBP).

Il s'agit d'une enquête descriptive transversale de type exploratoire comparatif. L'étude a été divisée en deux parties. Dans la première, nous avons comparé entre les exposés et les non exposés ; afin d'étudier l'effet de l'exposition professionnelle à la silice sur la fonction pulmonaire et rénale.

Les résultats de la première partie montrent que :

- L'exposition à la silice est associée à des diminutions dans les paramètres fonctionnels mesurés chez les sujets exposés à la silice par rapport aux non exposés signe d'un syndrome obstructif.
- L'exposition à la silice est associée à une diminution des niveaux sériques de la CC16 et une augmentation des niveaux de la SP-D. Le rapport CC16/SP-D est significativement diminué, ce qui représente un signe d'effet précoce de la silice sur la fonction pulmonaire (réduction du nombre de cellule de Clara et augmentation de la perméabilité de la barrière air –sang).
- Le tabac cause des modifications encore plus importantes que la silice pour les deux pneumoprotéines sériques. Il s'agit donc d'un toxique supplémentaire rendant les voies aériennes des fumeurs plus sensibles à la silice.

- Une réduction de CC16 et une augmentation de SP-D ont été enregistrées en fonction de l'ancienneté. Donc, l'exposition prolongée aux poussières de silice est associée à une variation dans les niveaux des biomarqueurs pulmonaires.
- Une augmentation dans les taux des éosinophiles et une diminution dans les neutrophiles ont été notées chez les sujets exposés à la silice par rapport aux non exposés. Donc de l'exposition à la silice entraîne une réaction inflammatoire et une baisse de neutrophiles.
- Une différence statistiquement significative dans les taux d'albuminurie chez les travailleurs exposés à la silice a été observée. L'exposition chronique à la silice cause des perturbations au niveau glomérulaire.
- L'augmentation des taux d'albumine urinaire est encore plus importante en fonction du statut tabagique. Le tabac induit alors un effet glomérulaire additif à celui de l'exposition à la silice.
- Une augmentation dans les niveaux d'albumine urinaire a été notée, chez les sujets présentant une ancienneté de 10 ans et plus. Donc, l'exposition prolongée aux poussières de silice est associée à des effets néphrotoxiques au niveau du glomérule.

Dans la deuxième partie, nous avons comparé entre les silicotiques et les non silicotiques ; afin de vérifier si la présence des signes d'altérations rénales est associée à la silicose.

Les résultats de cette partie montrent que :

- La silicose est associée à un syndrome de petites voies aériennes chez les silicotiques.
- Chez les silicotiques une diminution dans les niveaux sériques de la CC16 et une augmentation des niveaux de la SP-D ont été observés, et le rapport CC16/SP-D est significativement diminué. Des taux sériques abaissés de CC16, reflètent une plus faible concentration dans l'arbre respiratoire, ce qui indique une sensibilité accrue du poumon à une agression d'origine toxique ou inflammatoire (silice, silicose). Une réduction du nombre de cellules de Clara tapissant les voies aériennes est associée à une augmentation de la perméabilité de l'épithélium pulmonaire.
L'augmentation des concentrations circulantes de SP-D reflète les lésions pulmonaires profondes (au niveau alvéolaire).
- Les voies aériennes des silicotiques sont plus sensibles, et le tabac joue un rôle additif à celui de la silice, dans leur détérioration.

- Aucune différence significative dans les moyennes de la CC16 ou de la SP-D sériques, en fonction du stade de la silicose n'a été enregistrée. Ces observations pourraient être liées à l'effectif réduit des deux groupes de silicotiques (stade micronodulaire /stade nodulaire).
- La détermination de la formule cytologique chez les silicotiques révèle une augmentation dans les taux de cellules épithéliales, et une diminution de neutrophiles. ; donc la silicose est associée à une desquamation épithéliale et une baisse de neutrophiles .Elle est aussi associée à une augmentation (non significative) dans les cellules inflammatoires chez les silicotiques par rapport aux non silicotiques.
- Une diminution dans les taux de la SP-D dans le sputum a été enregistrée chez les silicotiques par rapport aux non silicotiques ; donc les particules de silice pourraient induire une toxicité au niveau alvéolaire, induisant une augmentation de la perméabilité de la barrière air-sang, une fuite de la SP D au niveau sérique et probablement une réduction des taux au niveau du sputum.
- Des différences statistiquement significatives dans les taux d'albuminurie et de RBP ont été observées chez les silicotiques par rapport aux non silicotiques. Même si les paramètres d'effets glomérulaire et tubulaire demeurent inférieurs aux valeurs de référence établies chez une population professionnellement exposée. Donc le dosage des biomarqueurs rénaux est un test précoce d'une altération rénale infra-clinique.
- Chez les silicotiques, une augmentation dans les taux de l'ALB-U et la RBP-U a été enregistrée, en fonction du statut tabagique. Donc le tabac est un néphrotoxique supplémentaire rendant la fonction rénale des fumeurs plus sensible à la silice.
- Chez les sujets présentant le stade micronodulaire de silicose, une augmentation dans les taux de RBP a été enregistrée. Cette augmentation n'a pas été vérifiée chez les sujets ayant le stade nodulaire de silicose. Cependant, aucune différence significative n'a été enregistrée pour l'albumine, en fonction du stade de silicose.

PERSPECTIVES :

En absence de traitements curatifs pour la silicose et l'existence de peu ou pas de facteurs pronostiques indiquant l'évolution de la maladie, la prévention et le respect des conditions de travail s'imposent dans les mines et les carrières.

La surveillance médicale (examens médicaux annuels...), et la prévention technique, couplée à l'amélioration des conditions de travail (ventilation, aspiration des polluants à la source, protection individuelle.....) sont indispensables.

En dehors du renforcement des mesures d'hygiène et de sécurité, entreprendre une stratégie de prévention biomédicale reste la voie la plus prometteuse pour réduire les risques d'atteintes.

L'intérêt des biomarqueurs pulmonaires et rénaux dans une telle approche est très important et paraît même essentiel, puisqu'il s'agit d'une procédure efficace de diagnostic des manifestations infra cliniques.

Le dosage de la CC16 et SP-D s'est avéré efficace dans la détermination de la réponse de l'organisme, lors des expositions professionnelles à la silice ou l'action de ce polluant pulmonaire à un stade précoce. Il serait très intéressant d'évaluer les travailleurs qui sont exposés à ces substances mais qui n'ont pas encore développé de manifestations cliniques afin d'identifier les sujets plus à risque de développer une pneumoconiose (silicose) et ainsi, d'anticiper ou prévenir le développement de la maladie. De même, il serait intéressant dans un prochain travail, d'élargir la population d'étude afin de mieux vérifier la relation entre les pneumoprotéines sériques et le stade de silicose.

Le dosage de la SP-D dans les expectorations induites est une nouvelle approche qui semble prometteuse. Toutefois, avant de la proposer comme un outil de prévention de l'arbre respiratoire contre l'agression des toxiques ; il est recommandé d'effectuer une autre étude plus large avec un nombre de silicotique plus important. De plus, il serait intéressant de réaliser une étude comparative par rapport à une population témoins afin de vérifier la réduction des taux de la SP-D au niveau du sputum.

L'évaluation de l'intégrité du glomérule et du tubule rénal par le dosage des biomarqueurs rénaux tels que la protéine transporteuse du rétinol(RBP) et l'albumine, est d'intérêt essentiel dans la détection des lésions ou des atteintes fonctionnelles rénales à un stade préclinique.

En considérant la silice comme néphrotoxique, la surveillance des taux d'albumine et de RBP urinaires, pourrait ainsi prédire une atteinte glomérulaire et tubulaire.

Aucune relation entre les biomarqueurs rénaux et le stade de silicose n'a été mise en évidence dans la présente étude. Ces observations, peuvent être du au nombre restreint des silicotiques présentant un stade nodulaire qui étaient au nombre de cinq seulement ,d'où l'intérêt d'élargir la population d'étude dans un prochain travail.

La main d'œuvre de l'usine n'hérite d'aucun passé industriel, elle est d'origine rurale et fait son apprentissage sur le tas, il est donc essentiel que le personnel exposé reçoive des informations et des formations relatives à la sécurité; aux risques liés à leur poste de travail, et surtout à l'usage des équipements de protection individuelle.

Une campagne intensive de sensibilisation du risque du tabagisme est privilégiée afin d'éviter l'effet délétère du tabagisme sur la détérioration des voies aériennes et de la fonction rénale.

Rapport-Gratuit.com

CONCLUSION GÉNÉRALE

La silicose est une pneumoconiose provoquée par l'inhalation de poussières contenant de la silice cristalline libre, dont la pathogénie n'est pas encore totalement éclaircie.

En absence de traitement curatif de silicose, la prévention surtout précoce est indispensable.

Le potentiel des biomarqueurs pneumotoxiques et néphrotoxiques dans la détection précoce des dysfonctionnements rénaux et des dégâts des voies aériennes est important. Leur efficacité réside principalement dans leur caractère non invasif, leur reproductibilité et surtout leur sensibilité.

L'évaluation des biomarqueurs pulmonaires et rénaux nous a permis de proposer une stratégie de prévention, surtout biologique, pour la population exposée.

La néphrotoxicité de la silice reste un enjeu sanitaire majeur, qui nécessite d'autres études plus approfondies, pour la confirmer.

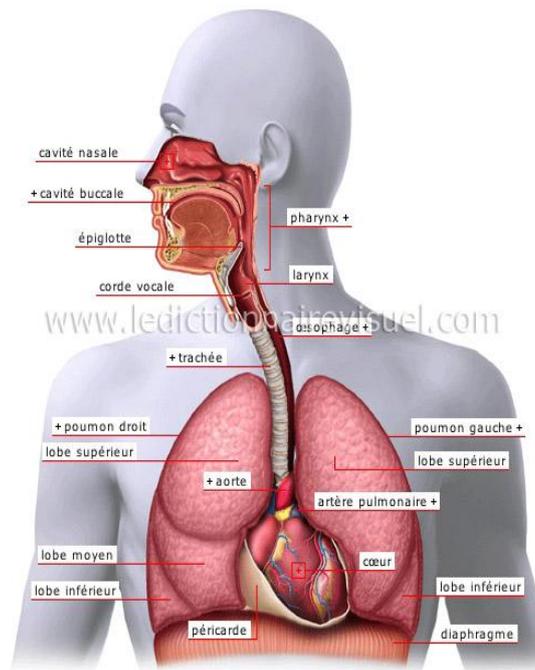
Le recours aux expectorations induites comme une nouvelle approche non invasive, est intéressant, et pourrait constituer un outil de compréhension du processus pathologique de la silicose, et la surveillance de sa progression.

Notre étude n'a pas la prétention d'apporter une vérité absolue, elle a pour but de signaler des faits ponctuels, afin de prévenir la santé des ouvriers, surtout ceux qui occupent des postes de haut risque de silice (mineurs, concasseurs...).

Nous avons ainsi tenté dans ce présent travail d'évaluer les manifestations cliniques et pré-cliniques de l'exposition prolongée à la silice sur la fonction respiratoire et rénale des ouvriers d'une mine et d'une carrière de la région de Tlemcen.

ANNEXES

1) Rappels sur la fonction pulmonaire :

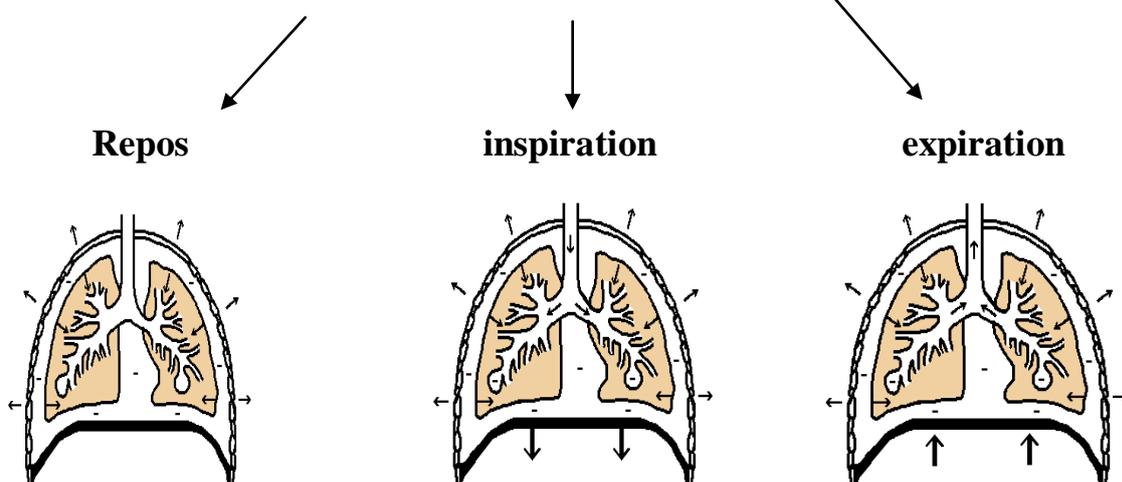


Appareil respiratoire



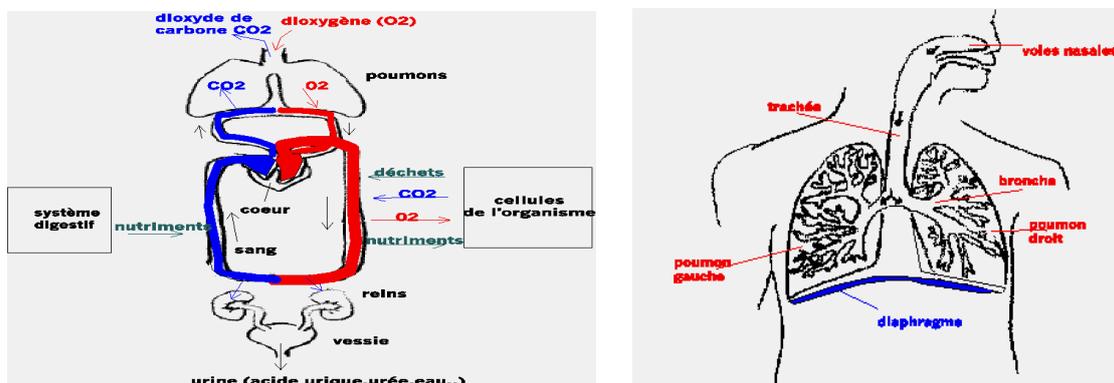
- **Contenant** = cage thoracique délimitée par les côtes en dehors et le diaphragme en bas
- **Contenu** = voies respiratoires supérieures et poumons constitués d'un système de canalisations (larynx, trachée, bronches, bronchioles) et d'un système d'échange air-sang (alvéoles, capillaires pulmonaires)
- **Commande** = Système nerveux central et périphérique; nécessite l'intégrité des muscles de la respiration (diaphragme, muscles intercostaux,...)

Schéma du cycle respiratoire



Les poumons, ces organes spongieux, volumineux et coniques, jouent un rôle vital puisqu'ils sont chargés de l'apport en oxygène dans l'organisme. Le poumon droit a trois lobes, tandis que le gauche en a seulement deux, mais dispose d'un emplacement pour le cœur. L'air que l'on inspire descend dans la trachée, jusqu'aux bronches, qui se séparent pour pénétrer dans le poumon droit ou gauche.

Les bronches elles-mêmes se ramifient en plusieurs bronchioles, qui se divisent en une demi-douzaine de canaux alvéolaires, qui sont d'étroits conduits s'ouvrant dans les sacs alvéolaires. Cette structure ramifiée unissant la trachée, les bronches, les bronchioles, les canaux alvéolaires et les sacs alvéolaires est souvent appelée "arbre bronchique", du fait de sa ressemblance aux branches et aux feuilles d'un arbre. Une dizaine d'alvéoles sont réunies en grappes sur chaque sac alvéolaire. C'est là, dans les milliers de minuscules alvéoles présentes dans les poumons, que l'oxygène apporté par l'inspiration traverse la membrane de la paroi alvéolaire pour être transféré vers les globules rouges contenus dans les capillaires (petits vaisseaux sanguins situés sur les alvéoles). Inversement, les déchets gazeux passent des globules rouges à l'air des alvéoles, afin d'être éliminés par l'expiration.



Le système respiratoire se compose des voies nasales, de la trachée et d'une paire de poumons.

Le système respiratoire a deux fonctions:

- (1) Il fournit le corps en dioxygène (O_2)
- (2) il débarrasse le corps du dioxyde de carbone (CO_2)

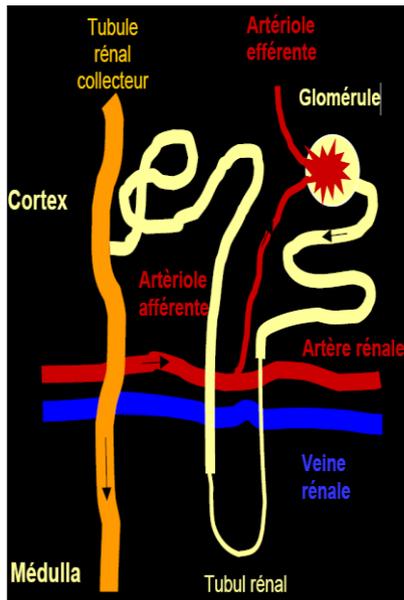
La respiration est avant tout un échange gazeux. Du dioxygène est absorbé et du dioxyde de carbone est rejeté. Le dioxygène pénètre dans le sang au niveau des alvéoles pulmonaires. Les alvéoles sont des petits sacs d'air se trouvant à l'extrémité des bronches. Les alvéoles sont parcourues par des vaisseaux sanguins qui recueillent le dioxygène et qui rejettent dans les bronches le dioxyde de carbone.

Le sang enrichi en oxygène retourne dans le cœur qui agit comme une pompe. Le cœur propulse le sang riche en oxygène dans notre corps à travers le système sanguin et l'oxygène est distribué à toutes les cellules de notre organisme. Le sang distribue également les nutriments aux cellules. Sur son parcours, le sang récupère les déchets de l'activité cellulaire ainsi que le dioxyde de carbone. Les déchets sont pris en charge par les reins qui servent de filtre. Ces déchets ainsi que l'eau excédentaire (dont l'organisme n'a pas besoin) seront évacués sous forme d'urine. Le sang pauvre en oxygène et riche en dioxyde de carbone retourne au cœur qui le pousse vers les poumons où le cycle reprend: dioxyde de carbone rejeté et oxygène absorbé. Le sang transporte donc non seulement le dioxygène mais aussi les nutriments issus de notre alimentation et les déchets de l'activité cellulaire.

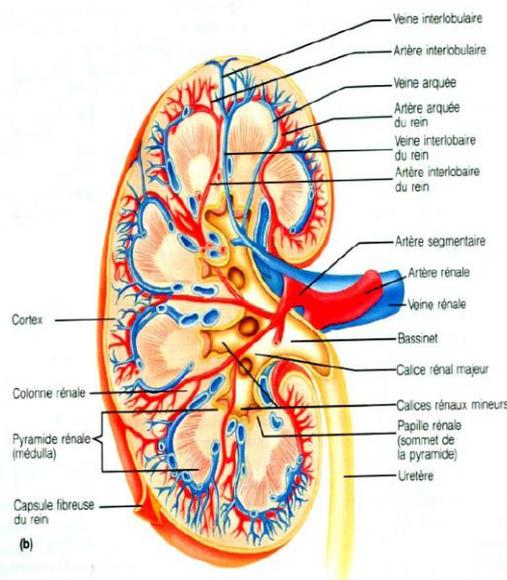
Remarque : Il y a 300,000 alvéoles par poumon.

2) Rappels sur la fonction rénale :

Les reins ont comme fonction essentielle de retirer du sang l'excès de liquide et les déchets du métabolisme. Les reins reçoivent le sang par les artères rénales qui transportent le sang oxygéné provenant du cœur. En pénétrant dans les reins, le sang circule dans des vaisseaux de plus en plus petits qui aboutissent chacun à un néphron, une sorte de rein miniature.



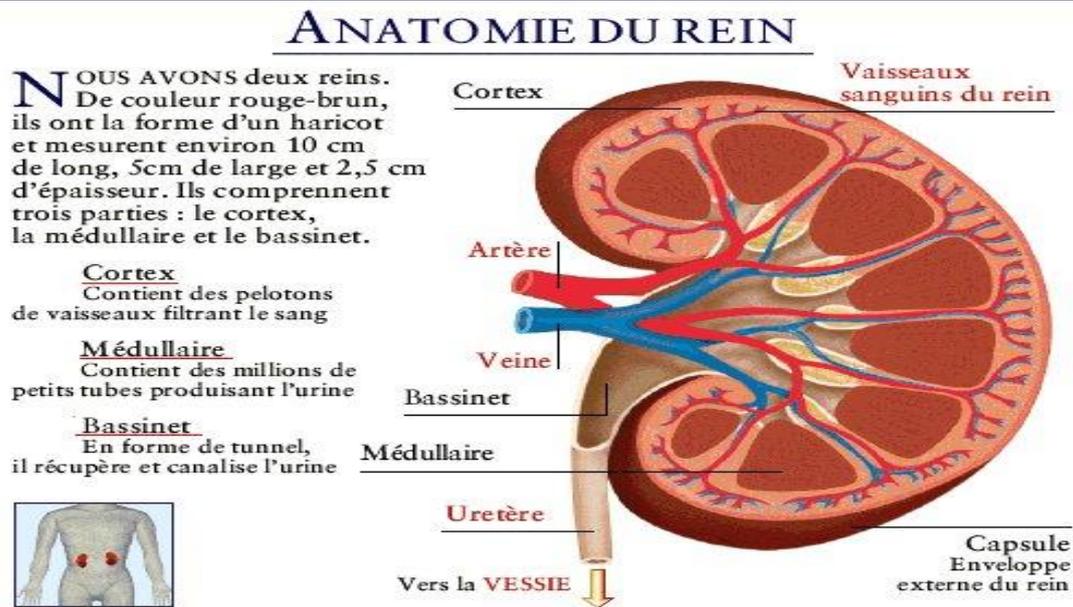
Le néphron



Anatomie du rein

Les néphrons, dont le nombre est supérieur au million pour un rein, comportent chacun un petit tube appelé le tube urinaire. Autour de lui s'organise un réseau de capillaires (vaisseaux de très petit diamètre), au niveau desquels les échanges entre le sang et l'urine vont se faire. La première partie du néphron est constituée par une structure appelée le glomérule ou corpuscule de Bowman. Il s'agit d'une sorte de poche composée d'une double paroi extrêmement fine où vient se loger un enchevêtrement de toutes petites artérioles appelé le peloton capillaire du glomérule ou glomérule de Malpighi. Ce petit amas de glandes et de vaisseaux est l'élément qui assure la filtration du sang. Les glomérules de Bowman constituent la partie externe du rein appelée également zone corticale. La deuxième partie du néphron est constituée par le tube contourné. Il fait suite à la capsule de Bowman, et l'on distingue trois segments en forme d'épingle à cheveux : le tubule proximal.

A la suite de la capsule de Bowman se trouvent l'anse de Henle puis le tubule distal. Chaque tube débouche dans un canal commun à plusieurs néphrons, le canal collecteur, qui s'ouvre dans le bassinet au départ de l'uretère. Les tubules profonds constituent la médulla.



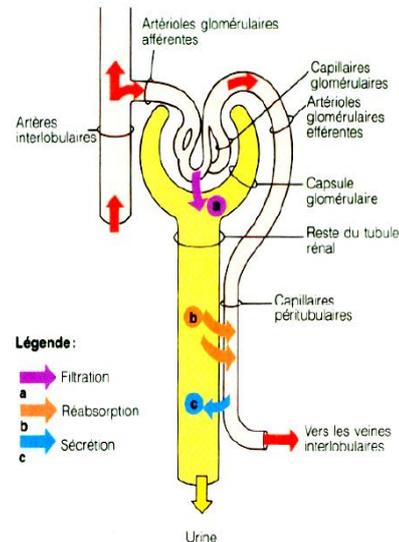
Fonctions :

Le rein a principalement trois fonctions:

Filtration: il assure l'épuration des déchets nitrés du sang (sous forme d'urée) par élimination dans l'urine. L'absence de cette fonction provoquerait un auto-empoisonnement

Régulation électrolytique: les reins en adaptant la réabsorption d'eau et d'électrolytes (sodium, chlore, H⁺) assurent d'une part un contrôle sur la volémie (rôle dans la tension artérielle), d'autre part sur la composition des compartiments liquidiens (pH, natrémie) et donc sur les échanges.

Endocrine: les reins synthétisent de la rénine, hormone vasoconstrictrice (ce qui permet d'augmenter la pression sanguine, donc la perfusion rénale), et participent à la transformation de la vitamine D3. On peut déjà remarquer que seule une greffe de rein peut permettre de récupérer l'ensemble de ces fonctions.



Fonctions du rein

3) Résumé des caractéristiques des principaux biomarqueurs étudiés :

Caractéristiques	Les biomarqueurs rénaux		Les biomarqueurs pulmonaires	
	ALBUMINE	RBP	CC16	SP-D
Description	Protéine sanguine majoritaire: constitue 50 à 65% du plasma sanguin. Cette protéine est synthétisée par le foie.	Protéine plasmatique constituée d'une seule chaîne, liée à une molécule de rétinol (Vitamine A). La RBP appartient à la superfamille des protéines lipocalin, composée essentiellement de protéines lipophiles transporteuses.	Sécrétée dans les voies respiratoires, par les cellules de Clara non ciliées, connues pour leur vulnérabilité à l'agression toxique.	Protéine homotrimerique composé de trois unités de 43kDa, qui sont liés à leurs extrémités N-terminales.
Rôle biologique	Agent de transport de longue chaîne d'acides gras, les prostaglandines, hématine, thyroxine, cystine, et le phosphate pyridoxal lié à la bilirubine et de nombreux médicaments.	La RBP est d'origine hépatocytaire. Sa principale fonction est de transporter la vitamine A, sous sa forme physiologique rétinol du foie vers ses tissus cibles.	Immuno suppresseur et anti -inflammatoire	Le règlement des deux principales fonctions du surfactant pulmonaire: réduction de la tension superficielle à l'interface air-liquide alvéolaire et la modulation de la réponse immunitaire innée du poumon.
Demi-vie	19 jours (circulation sanguine)	12 h pour RBP avec une affinité pour trenthyretin (pré-albumine)	demi-vie inférieure à deux heures.	
Concentration	Sérum ou plasma : 42g/l (range 35-50g/l) Urine : <30 mg/g créatinine	Sérum : varie de 45 à 70 mg/L. Urine : < 300 µg/g de créa	Sérum : 10 à 15 µg/L	Sérum : 60 ± 3 µg/L

4) Les protéines les plus fréquemment dosées dans l'urine :

4-1 Marqueurs d'effet au niveau du glomérule :

PROTEINE	CARACTERISTIQUES
Hématurie	<p>La présence d'une quantité anormale d'hématies dans l'urine définit l'hématurie. L'hématurie microscopique est par définition invisible à l'œil nu. Elle est dépistée par les bandelettes réactives urinaires, et est définie par la présence de plus de cinq hématies par mm^3 d'urine.</p> <p>L'œil humain perçoit la coloration rosée ou rouge de l'urine pour un débit d'hématies supérieur à $300/\text{mm}^3$ définissant l'hématurie macroscopique. Cependant la mise en évidence d'une hématurie a une grande valeur diagnostique car celle-ci peut être le symptôme révélateur d'une maladie rénale ou urologique grave.</p>
Anticorps circulant anti-membrane basale glomérulaire	<p>Le syndrome de Goodpasture est caractérisé par la présence dans le sang d'anticorps circulants dirigés contre la membrane basale glomérulaire. Certains auteurs ont observé des taux plus élevés d'anticorps antilaminine, un constituant de la membrane basale glomérulaire, dans le sérum de travailleurs exposés à des métaux lourds par rapport à des témoins, mais la signification de ce test dans ce contexte n'est actuellement pas établie.</p>
Capacité de réserve fonctionnelle rénale	<p>La capacité de réserve fonctionnelle rénale est un test dynamique qui mesure la différence entre le taux de filtration glomérulaire de base et son taux maximal après surcharge protidique. Ce test est un bon indicateur d'une atteinte précoce de la fonction rénale. Sa mise en œuvre est cependant trop lourde pour qu'il soit utilisé en dépistage de routine.</p>

4-2 Marqueurs d'effet au niveau tubulaire :

PROTEINE	CARACTERISTIQUES
<p>β_2-microglobuline (β_2M):</p>	<p>β_2-microglobuline est une protéine de faible poids (11,8 kDa) filtrée et réabsorbée presque entièrement (~ 99 %) et catabolisée par le tubule proximal. La mégaline permet l'absorption de cette protéine dans le tubule proximal. Tout état pathologique qui affecte le tubule proximal entraîne une augmentation de l'apparition de β_2M dans l'urine. Un des inconvénients importants de la β_2M comme marqueur de la lésion réside dans son instabilité dans l'urine à température ambiante, en particulier quand le pH est inférieur à 5,5. À température du corps, il y a une perte rapide et irréversible de la β_2M et à un pH proche de la neutralité, la molécule peut être clivée par des enzymes excrétées par les leucocytes dans l'urine.</p>
<p>α_1-microglobuline (α_1M) :</p>	<p>Une grande attention a été portée sur l' α_1M qui est plus stable que la β_2M dans l'urine.</p> <p>L' α_1M est une glycoprotéine d'approximativement 27 à 30 kDa et sa quantification dans l'urine est considérée comme étant un biomarqueur sensible du dysfonctionnement du tubule proximal .Elle est également capturée par la mégaline dans le tubule proximal.</p>
<p>Proteine de Tamm Horsfall</p>	<p>C'est une glycoprotéine sécrétée par les cellules épithéliales de l'anse de Henle, du tube contourné distal et du tube collecteur.</p> <p>L'augmentation de son excrétion urinaire peut témoigner d'une atteinte tubulaire distale.</p>
<p>Antigenes de la bordure en brosse tubulaire</p>	<p>Le turnover physiologique des cellules épithéliales a pour conséquence le relargage dans l'urine d'antigènes tissulaires dont l'augmentation peut témoigner de l'existence d'un processus néphrotoxique. L'utilisation d'anticorps monoclonaux permet d'identifier ces antigènes qui sont spécifiques d'un site lésionnel.</p>

<p>Enzymurie</p>	<p>L'excrétion urinaire des enzymes augmente lorsque les cellules tubulaires sont lésées. Parmi ces enzymes, la NAG est la plus utilisée en raison de sa grande stabilité et de l'existence de méthodes de dosage automatisées. Elle a deux principales isoenzymes, la NAG-A considérée comme la forme fonctionnelle, témoin du turnover cellulaire, et la NAG-B considérée comme témoin d'une atteinte lésionnelle.</p>
<p>Cystatine C</p>	<p>C'est un inhibiteur protéasique produit dans le sang et filtré dans les glomérules pour être complètement réabsorbé dans les tubules contournés proximaux. Dans l'insuffisance rénale chronique, la cystatine C est un meilleur marqueur prédictif de la dégradation de la fonction glomérulaire que la créatinine plasmatique. Ainsi une augmentation de plus de 50 % de la cystatine C est prédictive de la survenue d'une insuffisance rénale aiguë, 48 heures avant l'augmentation de la créatininémie ou à la baisse des différents types de mesures de la clairance de la créatinine. Cependant, la plupart des études concernant la cystatine C ont eu lieu en post-opératoire d'une chirurgie cardiaque.</p>
<p>NGAL</p>	<p>C'est une protéine de 25 Kda, liée à la gélatinase dans les polynucléaires neutrophiles activés, qui a un rôle de facteur antibactérien. Cependant, il a été démontré que beaucoup d'autres cellules pouvaient en produire, y compris les cellules tubulaires rénales, en réponse à plusieurs stimuli.</p> <p>Dans le modèle animal, NGAL est une des protéines induites les plus précocement après une atteinte rénale de type ischémique ou toxique. Dans différentes situations cliniques telles qu'en post-opératoire d'une chirurgie cardiaque, la transplantation rénale, après une administration de produits de contrastes iodés ou en soins intensifs, NGAL a été démontré comme un biomarqueur précoce de l'atteinte rénale aiguë.</p>

5) Exemple du questionnaire présenté aux travailleurs :

Code : Atelier

Nom : Prénom Age :..... ans

Sexe : 1- Masculin 2- Féminin / ... /

Statut matrimonial : 1- Marié 2- Célibataire 3- Divorcé 4- Veuf / ... /

Niveau d'instruction : / ... /

- 1- Analphabète
- 2- Primaire
- 3- Moyen
- 4- Secondaire
- 5- Universitaire

Qualification professionnelle : /... /

- 1- Ouvrier non qualifié 2- Ouvrier qualifié
- 3- Maitrise ou chef d'équipe 4- Code technique
- 5- Employé 6- Cadre supérieur
- 7- Retraité

Votre travail : 1- Permanent 2- Contractuel / ... /

Rythme du travail : 1x8 2x8 3x8 / ... /

Autre (Préciser).....

Poste de travail actuel :

Ancienneté au poste de travail actuel (année) :

Date d'entrée à l'entreprise :/...../.....

Antécédents médicaux et chirurgicaux :

a-Personnels :

Oui /...../ Non /...../

Si oui préciser :

1-

2-

b-Familiaux :

Oui /...../ Non /...../

Si oui préciser

1-

2-

Examen clinique :

Biométrie

Poids :.....Kg

Taille :cm

Tension artérielle :.....

EFR

Examens bio toxicologiques

Questionnaire de recherche de l'UNION sur Les symptômes bronchiques(1986)

Répondez aux questions par « oui » ou « non » ; si vous n'êtes pas sûre de la réponse, répondez « non »

Sifflements et gêne respiratoire :

1-Avez-vous eu des sifflements dans la poitrine, à un moment donné, dans les 12 derniers mois ? Non Oui []

2-Vous êtes vous réveillé le matin avec une sensation de gêne respiratoire, à un moment donné, dans les 12 derniers mois ? Non Oui []

Essoufflement :

3-Avez-vous eu une crise d'essoufflement au repos pendant la journée, à un moment quelconque, dans les 12 derniers mois ? Non Oui []

4-Avez-vous eu une crise d'essoufflement après un effort intense, à un moment quelconque, dans les 12 derniers mois ? Non Oui []

5-Avez-vous été réveillé par une crise d'essoufflement, à un moment quelconque, dans les 12 derniers mois ? Non Oui []

Toux et expectoration :

6-avez-vous été réveillé par une quinte de toux, à un moment quelconque, dans les 12 derniers moi ? Non Oui []

7-Toussez-vous habituellement dès que vous vous levez le matin ? Non Oui []

8-avez-vous habituellement des crachats provenant de la poitrine dès que vous vous levez le main ? Non Oui []

9-avez-vous de tels crachats la plupart des matins pendant au moins 3 mois par ans ?
Non Oui []

Respiration :

10-Parmi les descriptions suivantes laquelle décrit la mieux votre respiration ?(Cochez une seule case)

a. Je n'ai jamais ou rarement des problèmes de respiration []

b. J'ai des problèmes fréquents avec ma respiration, mais cela s'arrange toujours complètement []

c. Ma respiration n'est jamais normale []

**7) RHINITE ALLERGIQUE IDENTIFIÉE PAR QUESTIONNAIRE
SFAR SI 7 POINTS ET+**

Question 1 : 4 oui = 3 points

3 oui = 2 points

2 oui = 0 points

1 oui = 0

Cumul points = 3

Question 2 : tout au long de l'année = 1 point

Question 3 : printemps/été/automne = 1 point

Cumul points = 5

Question 4 : oui = 2 points

Cumul points = 7

Question 5 : non cumulable maxi 2 points, dont :

Pollens = 2 points

Poussière = 2 points

Acariens = 2 points

Poils = 1 point

Cumul points = 9

Question 6 : oui = 2 points

Cumul points = 11

Question 7 : test = 2 points

Médecin = 1 point

Famille = 2 points

Cumul points = 13

8) CLASSIFICATION DU BIT (1980) :

Catégorie 0		Absence d'image pouvant évoquer une pneumoconiose
PETITES OPACITÉS		(Diamètre < 10 mm)
DENSITÉ	Catégorie 1	Petites opacités circulaires en nombre relativement faible, prédominant dans les régions médianes ou supérieures des 2 poumons (au maximum 1/3 des champs pulmonaires), avec respect de la trame bronchique.
	Catégorie 2	Petites opacités circulaires plus nombreuses, occupant entre 1/3 et 2/3 des 2 champs pulmonaires, la trame bronchique est généralement encore visible
	Catégorie 3	Très nombreuses petites opacités pulmonaires disséminées dans les 2 champs pulmonaires, avec disparition plus ou moins complète de la trame bronchique
TAILLE FORME,	Arrondies	
	P	Opacités punctiformes (jusqu'à 1,5 mm de diamètre)
	Q	Opacités micro nodulaires (entre 1,5 et 3 mm de diamètre)
	R	Opacités nodulaires (entre 3 et 10 mm de diamètre)
	Irrégulières	
	S	Opacités irrégulières, fines ou linéaires, de largeur inférieure à 1,5 mm
	T	Opacités irrégulières de taille moyenne, dont la largeur est comprise entre 1,5 et 3 mm
	U	Grosses opacités irrégulières, de largeur comprise entre 3 et 10 mm
	Mixtes	Ajouter les 2 sigles correspondants, le premier cité correspond à l'anomalie dominante

GRANDES OPACITÉS	diamètre > 10 mm	
	Catégorie A	Une opacité dont le plus grand diamètre est compris entre 1 et 5 cm, ou plusieurs opacités, chacune supérieure à 1 cm, la somme des plus grands diamètres ne dépassant pas 5 cm
	Catégorie B	Une ou plusieurs opacités plus grandes que celles définies dans la catégorie A, la surface totale de ces opacités ne dépassant pas le tiers du champ pulmonaire droit
	Catégorie C	Une ou plusieurs grandes opacités occupant une surface totale supérieure à un tiers du champ pulmonaire droit

Symboles additifs :

Des symboles permettent de compléter la description des clichés radiologiques :

ax = coalescence de petites opacités pneumoconiotiques
 bu = bulle
 ca = cancer du poumon ou de la plèvre
 cn = calcification de petites opacités pneumoconiotiques
 co = anomalie du volume ou de la silhouette cardiaque
 cp = cœur pulmonaire
 cv = image cavitaire
 di = désorientation des organes intrathoraciques
 ef = épanchement pleural
 em = emphysème marqué
 es = calcification en coquille d'œuf des ganglions médiastinaux
 fr = fracture de côte
 hi = élargissement des ganglions hilaires médiastinaux
 ho = aspect en nid d'abeilles
 id = diaphragme mal défini
 ih = silhouette cardiaque mal définie
 kl = ligne de Kerley
 od = anomalie sans rapport avec la pneumoconiose
 px = pneumothorax
 rp = pneumoconiose rhumatoïde
 tb = tuberculose

9) Photos :



Photo 01 prise le 10/11/2010 : Mine d'El Abed



Photo 02 prise le 10/11/2010 : Mine d'El Abed



Photo 03 prise le 10/11/2010 : Mine d'El Abed (Laverie)



Photo 04 prise le 10/11/2010 : Mine d'El Abed



Photo 05 prise le 10/11/2010 : Mine d'El Abed



Photo 06 prise le 10/11/2010 : Mine d'El Abed



Photo 07 prise le 10/11/2010 : Carrière de Tadjertila



Photo 08 prise le 10/11/2010 : Carrière de Tadjertila



Photo 09 prise le 10/11/2010 : Carrière de Tadjertila



Photo 10 prise le 10/11/2010 : Carrière de Tadjertila

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

UNIVERSITE ABOUBEKR BELKAÏD – TLEMCCEN
VICE RECTORAT DE LA POST-GRADUATION ET
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



جامعة أبو بكر بلقايد - تلمسان
نيابة مديرية الجامعة المكلفة بالتكوين العالي فيما
بعد التدرج
والتأهيل الجامعي والبحث العلمي

Ref : 725 /UABT/VRPGRS/2012

ATTESTATION

Je soussigne Vice-recteur chargé de la Formation Supérieure de la poste-Graduation, de l'Habilitation Universitaire et de la Recherche Scientifique à l'Université ABOU BEKR BELKAID Tlemcen.

Atteste que :

M^{elle} AMRANI Imene étudiante en Magister option Nutrition à l'Université ABOU BEKR BELKAID Tlemcen.

A réalisé un mémoire dont l'intitulé est :

« **Etude de biomarqueurs pneumotoxiques et néphrotoxiques chez des sujets exposés aux poussières de silice.** »

Qui fait partie d'un projet PNR, axe de santé.

Domicilié au laboratoire TOXIMED à l'Université ABOU BEKR BELKAID Tlemcen.

La présente attestation est délivrée pour faire valoir ce que de droit.

Tlemcen le 02 Octobre 2012



RÉFÉRENCES

RapportGratuit.com

- [01] <http://www.preventlux.lu/p/E940914976F4F1F7C125770C00470107>
- [02] <https://apps.who.int/inf-fs/fr/am238.html>
- [03] World Health Organization, GOHENT Newsletter, *Issue N° 12-2007*.
- [04] Organisation mondiale de la santé (OMS)-Exposition à certaines poussières minérales (Silice, Charbon) : limites recommandées d'exposition professionnelle à visé sanitaire, Genève, 1986.
- [05] INRS – contrôle de la concentration en silice cristalline dans l'atmosphère des lieux de travail- INRS, *ED816, Mai 1998*.
- [06] Haloui Jawad; Mines et environnement Peut-on, au détriment de l'environnement, favoriser l'expansion des exploitations minières pour subvenir aux besoins de l'homme ? ; 2009.
- [07] <http://www.uvmt.org/article.php?sid=108>.
- [08] <http://www.silicose.fr/pages/la-silicose-et-la-sante-au-travail-en-france-et-dans-les-pays-industrialises>
- [09] <http://esopp.ehess.fr/docannexe.php?id=198>
- [10] <http://www.achact.be/Sablage-jeans-probleme-mondial.htm>
- [11] Sekkal.S., Haddam.N. , Bensnane.M ;Taleb.A. Le diagnostic de la silicose et de ses complications chez des travailleurs d'une mine d'extraction de plomb et de zinc dans la région de Tlemcen.2010. [In press] .
- [12] Hamizi. A, Aissou. F, Nedjahi.M, Dessanges.J.F, Donnay. C, Nafti. S. « Epidémie de silicose chez les tailleurs de pierre de TkouT dans les Aurès (Est Algérien) ».Mars 2008.
- [13] Fieren.S, Mairesse.H, Bernard.A. Evaluation de l'exposition environnementale aux dioxines et polluants associés en Région wallonne. Novembre 2002.
- [14] Hermans.C, Bernard.A. Pneumoproteinaemia: a new perspective in the assessment of lung disorders. *Eur Respir J* .1998; 11: 801–803.
- [15] Bernard A, Hermans C. Biomonitoring of early effects on the kidney or the lung. *Sci Total Environ*. 1997 Jun 20;199(1-2):205-11.
- [16] Bernard A, Lauwerys R. Low-molecular-weight proteins as markers of organ toxicity with special reference to Clara cell protein. *Toxicol Lett*. 1995 May;77(1-3):145-51.
- [17] Broeckeaert F, Clippe A, Knoop B, Hermans C, Bernard A. Clara cell secretory protein (CC16): features as a peripheral lung biomarker. *Ann N Y Acad Sci*. 2000; 923:68-77.
- [18] Bernard AM, Gonzalez-Lorenzo JM, Siles E, Trujillano G, Lauwerys R. Early decrease of serum Clara cell protein in silica-exposed workers. *Eur Respir J*. 1994 Nov;7(11):1932-7.
- [19] Winkler C, Atochina-Vasserman EN, Holz O, Beers MF, Erpenbeck VJ, Krug N, Roepcke S, Lauer G, Elmlinger M, Hohlfeld JM. Comprehensive characterisation of pulmonary and serum surfactant protein D in COPD. *Respir Res*. 2011 Mar 11;12:29.

- [20] Richard EA, Pitel PH, Christmann U, Lekeux P, Fortier G, Pronost S. Serum concentration of surfactant protein D in horses with lower airway inflammation. *Equine Vet J.* 2012 May;44(3):277-81. doi: 10.1111/j.2042-3306.2011.00421.x. Epub 2011 Jun 23.
- [21] Kondo A, Oketani N, Maruyama M, Taguchi Y, Yamaguchi Y, Miyao H, Mashima I, Oono M, Wada K, Tsuchiya T, Takahashi H, Abe S. Significance of serum surfactant protein-D (SP-D) level in patients with pulmonary tuberculosis. *Kekkaku.* 1998 Oct;73(10):585-90.
- [22] Wang SX, Liu P, Wei MT, Chen L, Guo Y, Wang RY, Tu ZG, Liang XC. 2007. Roles of serum Clara cell protein 16 and surfactant protein-D in early diagnosis and progression of silicosis. *J Occup Environ Med* 49 :834-9.
- [23] Liu P, Wang SX, Chen L, Wei MT, Liang XC, Wang YF, Tu ZG. Changes of Clara cell protein and surfactant protein-D in serum of patients with silicosis. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* 2007 Jan;25(1):18-21.
- [24] Jean-Charles GLERANT. Exploration fonctionnelle respiratoire, Hôpital Louis Pradel, Université Claude Bernard Lyon 1. Référentiel sémiologie - Collège des Enseignants de Pneumologie 2009.
- [25] Sagel SD, Chmiel JF, Konstan MW. Sputum biomarkers of inflammation in cystic fibrosis lung disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2007. Aug 1;4(4):406-17.
- [26] Prince P, Boulay ME, Pagé N, Desmeules M, Boulet LP. Induced sputum markers of fibrosis and decline in pulmonary function in asbestosis and silicosis: a pilot study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008 Jul;12(7):813-9.
- [27] Lerman Y, Schwarz Y, Kaufman G, Ganor E, Fireman E. Case series: use of induced sputum in the evaluation of occupational lung diseases. *Arch Environ Health.* 2003 May;58(5):284-9.
- [28] Honda Y, Takahashi Y, Kuroki T, Akino S, Abe S. 1996. Decreased contents of surfactant proteins A and D in BAL fluids of healthy smokers. *Chest* 109: 1006-1009.
- [29] Crouch E, Persson D, Chang D, Parghi D. 1991. Surfactant protein D: increased accumulation in silica-induced pulmonary lipoproteinosis. *Am. J. Pathol.* 139: 765-776.
- [30] Benedetti J-L, Auger PL, Phaneuf D, Samuel O, Stengel B. Effet de l'environnement sur divers organes et systèmes. p752, 2003.
- [31] INSERM, (Institut national de la santé et de la recherche médicale) Expertise collective sur l'insuffisance rénale chronique, 1997.
- [32] <http://www.em-consulte.com/article/12024>
- [33] Newberne PM, Wilson RB. Renal damage associated with silicon compounds in dogs. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1970 Apr;65(4):872-5.
- [34] El Ghazi AE. Profil clinique, radiologique et fonctionnel des silicotiques de Jerrada (A propos de 50 cas). Université Sidi Mohammed Ben Abdellah (Maroc). 2012. p 29.

- [35] Calvert GM, Steenland K, Palu S. End-stage renal disease among silica-exposed gold miners. A new method for assessing incidence among epidemiologic cohorts. *JAMA*.1997 Apr 16;277(15):1219-23.
- [36] Ng TP, Lee HS, Phoon WH. Further evidence of human silica nephrotoxicity in occupationally exposed workers A study of silica nephrotoxicity in exposed silicotic and non silicotic workers. *Br .J.Ind .Med.* 1993; 50:907-912.
- [37] Tze Pin Ng, Yuen Ling Ng, Hock Siang Lee, Kee Seng Chia, Her Yam Ong .A study of silica nephrotoxicity in exposed silicotic and non silicotic workers. *Br .J.Ind .Med.* 1992.49, 35.
- [38] Boujemaa .W, Lauwerys .R, Bernard. A. Early indicators of renal dysfunction in silicotic workers. *Scand J Work Environ Health.* 1994 Jun;20(3):180-3.
- [39] Banks. DE, Milutinovic J, Desnick RJ, Grabowski GA, Lapp NL, Boehlecke BA .Silicon nephropathy mimicking fabry's disease .*Am J Nephrol.* 1983 Sep-Oct;3(5):279-84.
- [40] Le pôle interministériel de prospective et d'anticipation des mutations économiques (PIPAME) Paris ; Décembre 2010.
- [41] www.rrse.ca/fr/recherche/biomarqueurs-intro.htm
- [42] http://seme.uqar.qc.ca/16_biomarqueurs/biomarqueurs_def.htm
- [43] Gil .F, Pla. A . Biomarkers as Biological Indicators of Xenobiotic Exposure. *J. Appl. Toxicol.* 2001.21, 245–255 .
- [44] Grandjean P, SS Brown, P Reavey, DS Young. Biomarkers of chemical exposure: *State of the art. Clin Chem* 1994. 40(7) : 1360-1362.
- [45] Silbergeld .EK, Davis DL. Role of biomarkers in identifying and understanding environmentally induced disease. *Clin Chem* 40 (7) , 1363-1367, 1994.
- [46] Bernard A, Lauwerys R. Situation actuelle et tendances de la surveillance biologique de l'exposition aux produits chimiques industriels. *J Occup Med* 28: 559, 1986.
- [47] Hermans.C , Bernard.A. Lung Epithelium–specific Proteins Characteristics and Potential Applications as Markers. *Am J Respir Crit Care Med.* Vol 159. pp 646–678, 1999.
- [48] Haddam N. Etude des biomarqueurs de toxicité respiratoire et rénale chez des ouvriers d'une usine d'électrolyse de zinc. UABBT .2010 ;p 18.
- [49] Botas C , Poulain F , Poulain F,Akiyama J , Brown C ,Allen L , Goerke J , Clements J ,Carlson E , Gillespie AM , Epstein C , Hawgood S. (1998) Altered surfactant homeostasis and alveolar type II cell morphology in mice lacking surfactant protein D. *Proc Natl Acad Sci USA* 95 : 11869 – 11874 .
- [50] Honda, Y., Y. Kuroki, E. Matsuura, H. Nagae, H. Takahashi, T. Akino, and S. Abe. 1995. Pulmonary surfactant protein D in sera and bronchoalveolar lavage fluids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 152:1860– 1866.
- [51] Dong Q,Wright JR. JR (1998) Degradation of surfactant protein D by alveolar macrophages. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 274 : L97 – L105 .

- [52] Voorhout WF ,Veenendaal T , Kuroki Y ,Ogasawara Y , ,van Golde LM , ,Geuze HJ.(1992)
Immunocytochemical localization of surfactant protein D (SP-D) in type II cells, Clara cells,
and alveolar macrophages of rat lung. *J Histochem Cytochem* 40 : 1589 – 1597 .
- [53] Crouch EC. Collectins and pulmonary host defense. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1998
Aug;19(2):177-201.
- [54] Inoue T, Matsuura E, Nagata A, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for human
pulmonary surfactant protein D. *J Immunol Methods* 1994; Aug 1;173(2):157-64.
- [55] Lomas DA, Silverman EK, Edwards LD, Locantore NW, Miller BE, Horstman DH, Tal-Singer
R. Serum surfactant protein D is steroid sensitive and associated with exacerbations of COPD.
Eur Respir J. 2009;34:95–102. doi: 10.1183/09031936.00156508.
- [56] Shijubo, N., Y. Itoh, T. Yamaguchi, Y. Shibuya, Y. Morita, M. Hirasawa, R. Okutani, T. Kawai,
and S. Abe. 1997. Serum and BAL Clara cell 10 kDa protein (CC10) levels and CC10-positive
bronchiolar cells are decreased in smokers. *Eur. Respir. J.* 10:1108–1114.
- [57] Hermans, C., O. Aly, B. I. Nyberg, C. Peterson, and A. Bernard. 1998. Determinants of Clara
cell protein (CC16) concentration in serum: a reassessment with two different immunoassays.
Clin. Chim. Acta 272:101–110.
- [58] Bernard, A. M., H. A. Roels, J. P. Buchet, and R. R. Lauwerys. 1994. Serum Clara cell protein:
an indicator of bronchial cell dysfunction caused by tobacco smoking. *Environ. Res.* 66:96–104.
- [59] Bernard, A., H. Roels, J. P. Buchet, and R. Lauwerys. 1992. Decrease of serum Clara cell
protein in smokers (letter). *Lancet* 339:1620.
- [60] Lesur, O., A. Bernard, K. Arsalane, R. Lauwerys, R. Begin, A. Cantin, and D. Lane. 1995.
Clara cell protein (CC-16) induces a phospholipase A2-mediated inhibition of fibroblast
migration in vitro. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 152:290–297.
- [61] Janssen,R, Sato,H, ; Grutters. JC, MD; Bernar,A, et al .Study of Clara Cell 16, KL-6, and
Surfactant Protein-D in Serum as Disease Markers in Pulmonary Sarcoidosis. *CHEST* 2003;
124 : 2119–2125.
- [62] Hermans, C., M. Petrek, V. Kolek, Th. Pieters, M. Lambert, and A. Bernard. 1997. Serum
Clara cell protein (CC16) correlates with chest radiographic abnormalities of sarcoidosis
(abstract). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 155:A981.
- [63] Bernard, A., F. X. Marchandise, S. Depelchin, R. Lauwerys, and Y. Sibille. 1992. Clara cell
protein in serum and bronchoalveolar lavage. *Eur. Respir. J.* 5:1231–1238.
- [64] Jérôme Liotier, Jean-Michel Constantin, L. Goopadoo, Alexandre Lautrette .Évaluation de
l'insuffisance rénale aiguë. Les biomarqueurs rénaux.Médecine. Volume 5, Numéro 9, 395-8,
Novembre 2009, Thérapeutiques .DOI:10. 1684/med. 2009 . 0475.
- [65] <http://www.em-consulte.com/article/12024>

- [66] Bach-Ngohou.K .,Schmitt.S , Le Carrer.D , Masson .D, Denis.M. Les dysalbuminémies. *Ann Biol Clin* 2005 ; 63 (2) : 127-34.
- [67] <http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/albumine-303/definition.html>
- [68] Birn.H, Christens .EI. Renal albumin absorption in physiology and pathology. *Kidney International* (2006) 69, 440–449
- [69] E. I. Christensen. Réabsorption rénale tubulaire de l'albumine en physiologie et en pathologie. Flammarion médecine-sciences — actualités néphrologiques 2008.
- [70] <http://www.pause.pquebec.com/sujet/albumine.htm>
- [71]<http://www.atousante.com/visites-medicales/examens-realises-visites-medicales/examens-urinaires/recherche-microalbuminurie-urinaires/>
- [72] <http://fr.wikipedia.org/wiki/Microalbuminurie>
- [73] Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH, Steffes MW; Ameri can Diabetes Association. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Jan;27 *Suppl* 1:S79-83.
- [74] Kanai M,Raz.A,Goodman.D.S.Retinol-binding protein :the transport protein for vitamin A in human plasma.*J.Biol.Chem* 1968 ;246 :45.
- [75] Peterson .P.A, Berggard .I .Isolation and properties of a human retinol-transporting protein.*J.Biol.Chem* 1971 ;246 :25.
- [76] <http://www.em-consulte.com/article/61141>
- [77] Goodman DS. Plasma retinol-binding protein. *Ann N Y Acad Sci*. 1980;348:378-90.
- [78] Evaluation de l'état nutritionnel. *Cah. Nutr. Diét., 36, hors série 1, 2001*
- [79]Institut de veille sanitaire(INVS). Etude de l'exposition au plomb, au cadmium et à l'arsenic par des sols pollués en Aveyron Synthèse pour les professionnels de santé – Septembre 2008.
- [80]<http://smart2000.pagesperso-orange.fr/Cadmium.htm>
- [81] <http://fr.wikipedia.org/wiki/Silicium>
- [82] Institut de veille sanitaire (INVS) — Éléments techniques sur l'exposition professionnelle aux poussières alvéolaires de silice cristalline libre / p. 2, Février 2010.
- [83] Brondeau MT, Clavel T, Falcy M et al. Silice cristalline. Fiche toxicologique FT 232. INRS. 2005.
- [84] INRS, institut national de recherche et de sécurité 1 ère Edition Mai 1998.
- [85] http://www.reptox.csst.qc.ca/produit.asp?no_produit=12245#Reglementation

- [86] Boulet L-P, Prince P, Desmeules M. Analyse de l'expectoration induite dans la silicose et l'amiantose : corrélation avec la fonction pulmonaire. Montréal (Québec) : l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST), 2006 : 5-37
- [87] De Vuyst. P ,Camus .P. The past and present of pneumoconioses. *Curr Opin Pulm Med* 2000 ; 6 : 151–6.
- [88] Ross .MH, Murray.J. Occupational respiratory disease in mining. *Occup Med (Lond)*. 2004 Aug;54(5):304-10.
- [89] Yassin. A, Yebesi .F, Tingle .R. Occupational Exposure to Crystalline Silica Dust in the United States, 1988–2003. *Environ Health Perspect* 2005 ; 113 : 255–260.
- [90] Bouras.H. Etude du profil ventilatoire chez des travailleurs (Fondeurs) de la Fonderie du complexe moteurs tracteurs de Constantine. Université Mentouri ,Constantine. 2009.
- [91] Fubini .B, Health effects of silica in The Surface properties of silica, John Wiley & Sons Ltd, 1998.
- [92] Wedeen RP, Qian .LF. Chromium-induced kidney disease. *Environ Health Perspect* 1991 ; 92 : 71 -74.
- [93] Price,R.G ,et al .Developpement and validation of new screening teste for nephrotoxic effects. *Human and Experimental toxicology* 1996,15, *Suppl.1.S* 10-S19.
- [94] Haut Comité de la santé publique de néphrotoxicité d'origine iatrogène, professionnelle ou environnementale Prévention de l'insuffisance rénale chronique / Avril 1997 .ISBN : 2-85952-676-5N1997.
- [95] Policard. A, Collet. A, Daniel-Moussard. H, Pregermain. S. Sur les premiers stades des alterations experimentales du rein par l'acide silique. Etude au microscope electronique. *J Urol Med Chir* 1960;66:585-600.
- [96] Markovic BL, Arambasic MD. Experimental chronic interstitial nephritis compared with endemic human nephropathy. *J Pathol* 1971;103:35-40.
- [97] Osorio. AM, Thun MJ, Novak. RF, Van Cura. EJ, Avner. ED .Silica and glomerulonephritis : case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 1987 ; 9 : 224-230.
- [98] Rosenman .KD, Moore-Fuller. M, Reilly. MJ. Kidney disease and silicosis. *Nephron*. 2000 May;85(1):14-9.
- [99] Rapiti E, Sperati A, Miceli M, Forastiere F, Di Lallo D, Cavariani F, Goldsmith DF, Perucci CA. End stage renal disease among ceramic workers exposed to silica. *Occup Environ Med*. 1999 Aug;56(8):559-61.

- [100] Ibrahim .KS, Ahmed. SB, Amer .NM. Study of kidney dysfunction in non-silicotic Egyptian workers. *Int J Hyg Environ Health*. 2011 Jan;214(1):53-8. Epub 2010 Sep 18.
- [101] Goldsmith .JR, Goldsmith. DF. Fiberglass or silica exposure and increased nephritis or ESRD (end-stage renal disease). *Am J Ind Med* 1993 ; 23 : 873-881.
- [102] Steenland. NK, Thun. MJ, Ferguson. CW, Port. FK Occupational and other exposures associated with male endstage renal disease : a case/control study see comments. *Am J Public Health* 1990 ; 80 : 153-157
- [103] Nuyts .GD, Van Vlem .E, De Vos. A. Wegener granulomatosis is associated to exposure to silicon compounds : a case-control study. *Nephrol Dial Transplant* 1995 ; 10 : 1162-1165
- [104] Giles RD, Sturgill BC, Suratt PM, Bolton WK. Massive proteinuria and acute renal failure in a patient with acute silicoproteinosis. *Am J Med*. 1978 Feb;64(2):336-42.
- [105] Hauglustaine D, Van Damme B, Daenens P, Michielsen P. Silicon nephropathy: a possible occupational hazard. *Nephron*. 1980;26(5):219-24.
- [106] Pouthier D, Duhoux P, Van Damme B. Pulmonary silicosis and glomerular nephropathy. Apropos of 1 case. *Nephrologie*. 1991;12(1):8-11.
- [107] Bumey.PG, Laitinen.LA, Perdrizet.S, Huckauf.H, Tattersfield. AE, Chinn. S, et al. Référence d'une étude de validation du questionnaire préparé par le comité des maladies respiratoires de l'union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (UNION). Validity and reaptability of the UNION (1986) bronchial questionnaire: an international comparaiso .*Eur Respir J*, 1989; 2:940-5.
- [108] Didier A, Chanal I, Klossek JM, Mathieu J, Bousquet J. La rhinite allergique : le point de vue du patient. *Rev.fr.Allergol*, 1999, 39(3): 171-185
- [109] Bernard A, Vyskocil A, Lauwerys R.Determination of beta2-microglobulin in human urine and serum by latex immunoassay.*Clin Chem* ;27 :832-837
- [110] Ameille J, Dalphin J C, Descatha A, Pairon J C. La bronchopneumopathie chroniqueobstructive professionnelle : une maladie méconnue. *Rev Mal Respir* 2006 ; 23 : 119-130.
- [111] Cowie RL, Mabena SK. Silicosis, chronic airflow limitation,and chronic bronchitis in South African gold miners. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:80-4
- [112] Malmberg P, Hedenstrom H, Sundblad B-M. Changes in lung function of granite crushers exposed to moderate highly silica concentrations: a 12 year follow up. *Br J Ind Med* 1993;50:726-31.
- [113] Humerfelt S, Eide GE, Gulsvik A. Association of years of occupational quartz exposure with spirometric airflow limitation in Norwegian men aged 30-46 years. *Thorax* 1998;53:649-55.
- [114] Hnizdo.E, Vallyathan.V. Chronic obstructive pulmonary disease due to occupational exposure to silica dust: a review of epidemiological and pathological evidence.*Occup Environ Med* 2003;60:237-243.

- [115] Cocaria L-A, Longitudinal study of the FEV1, Cumulative exposure to dusts and silicosis in gold miners. *Rom J Intern Med.* 2003; 41 (2):179-88.
- [116] Hnidzo E. Loss of lung function associated with exposure to silica dust and with smoking, *Br J Ind Med.* 1992 July; 49(7): 472-479.
- [117] Hermans C, Petrek M, Kolek V, et al. Serum Clara cell protein (CC16), a marker of the integrity of the air-blood barrier in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2001;18:507-514.
- [118] Carbonnelle S, Francaux M, Doyle I, et al. Changes of serum pneumoproteins caused by short-term exposures to nitrogen trichloride in indoor chlorinated pools. *Biomarkers* 2002;7:464-478.
- [119] Blomberg A, Mudway I, Svensson M, Hagenbjörk-Gustafsson A, Thomasson L, Helleday R, Dumont X, Forsberg B, Nordberg G, Bernard A Clara cell protein as a biomarker for ozone-induced lung injury in humans. *Eur Respir J.* 2003 Dec;22(6):883-8.
- [120] Charlet-Alvarez .A, Hantson.P, Bernard.A, Hermans.C. Etude de la protéine de la cellule de Clara (CC16) comme marqueur de pneumotoxicité chez les travailleurs de fonderie Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement, 2008, vol.69, n° 4, p.553-563
- [121] Steiner D, Jeggli S, Tschopp A, Bernard A, Oppliger A, Hilfiker S, Hotz P. Clara cell protein and surfactant protein B in garbage collectors and in wastewater workers exposed to bioaerosols. *Int Arch Occup Environ Health.* 2005 Apr;78(3):189-97. Epub 2005 Mar 16.
- [122] Berthoin K, Broeckart F, Robin M, Haufroid V, De Burbure C, Bernard A. Serum pneumoproteins and biomarkers of exposure to urban air pollution: a cross-sectional comparison of policemen and foresters. *Biomarkers.* 2004 Jul-Oct;9(4-5):341-52.
- [123] Robin M, Dong P, Hermans C, Bernard A, Bersten AD, Doyle IR. Serum levels of CC16, SP-A and SP-B reflect tobacco-smoke exposure in asymptomatic subjects. *Eur Respir J.* 2002 Nov;20 (5):1152-61.
- [124] Haddam .N. Etude des marqueurs de toxicité respiratoire et rénale chez des ouvriers d'une usine d'électrolyse de zinc. 2010, p 73-74.
- [125] Pin I, Gibson P, Kolendowicz R, Girgis-Gabardo A, Denburg J, Hargreave F, Dolovich J : Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax* 1992 ; 47 : 25-9.
- [126] Fireman E. Induced sputum and occupational diseases other than asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009 Apr;9(2):93-6.
- [127] Merchant RK, Peterson MW, Hunninghake GW. Silica directly increases permeability of alveolar epithelial cells. *J Appl Physiol.* 1990 Apr;68(4):1354-9.
- [128] Burbure DC, Pignatti P, Corradi M, Malerba M, Clippe A, Dumont X, Moscato G, Mutti A and Bernard A. Uteroglobin-Related Protein 1 and Clara Cell Protein in Induced Sputum of Patients With Asthma and Rhinitis. *Chest* 2007;131;172-179. DOI: 10.1378/chest.06-0835

- [129] Pizzichini E, Pizzichini MMM, Hargreave FE. Induced sputum in the management of asthma. *Seminars in respiratory and critical care medicine* 1998; 19(6):581-592.
- [130] Peleman RA, Rytala PH, Kips JC et al. The cellular composition of induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13(4):839-843.
- [131] Penders J, Delanghe JR. Alpha 1-microglobulin : clinical laboratory aspects and applications. *Clin Chim Acta*, 2004 ; 346 : 107-118.
- [132] EL-Safty IA, Gadallah M, Shouman AE, Nessim DE. Subclinical nephrotoxicity caused by smoking and occupational silica exposure among Egyptian industrial workers. *Arch Med Res*. 2003 Sep-Oct;34(5):415-21.

Résumé

L'actuel travail porte sur l'étude des biomarqueurs pulmonaires et rénaux, d'atteintes précoces, chez des sujets intervenant dans une mine et une carrière de la région de Tlemcen. Le dosage des biomarqueurs pulmonaires (CC16 et SP-D) chez 65 ouvriers exposés de manière chronique à la silice, a révélé une réduction de la CC16, une augmentation significative de la SP-D et une diminution du rapport CC16 /SP-D. Des résultats similaires ont été retrouvés chez les silicotiques (n=25), ce qui reflète une réduction du nombre de cellule de Clara associée à des lésions au niveau du poumon profond.

L'expectoration induite qui est une nouvelle approche non invasive, a été utilisée pour la détermination de la formule cytologique et le dosage de la SP-D. Chez les exposés, une augmentation dans les taux d'éosinophiles associée à une réduction de neutrophiles a été enregistrée. Chez les silicotiques, des taux élevés de cellules épithéliales ont été enregistrés avec une diminution de neutrophiles. Pour la SP-D, des taux abaissés ont été rapportés chez les silicotiques par rapport aux non silicotiques.

Par ailleurs, pour évaluer les possibles effets néphrotoxiques d'une exposition chronique à la silice, nous avons caractérisé la protéinurie de faible et haut poids moléculaire chez les mêmes travailleurs. Un risque de perturbation glomérulaire semble exister chez les exposés. Chez les silicotiques, des excréments élevés d'ALB-U et RBP-U ont été enregistrés, signe d'une possible perturbation de la fonction glomérulaire et tubulaire. Cependant, ces dysfonctionnements rénaux n'ont pas été retrouvés chez les silicotiques avec stade nodulaire et/ou micronodulaire. Ces résultats pourraient s'expliquer par l'effectif réduit des deux groupes de silicotiques et particulièrement celui avec stade nodulaire.

Mots clés : silice, CC16, SP-D, toxicité pulmonaire, silicose, expectorations induites, albuminurie, RBP, toxicité rénale.

Abstract

The present work concerns the study of pulmonary and renal biomarkers, of early attacks, in subjects involved in a mine and a quarry in the region of Tlemcen. The pulmonary biomarkers (CC16 and SP-D) in 65 workers chronically exposed to silica showed a reduction of CC16, a significant increase in SP-D and a decrease of the CC16 / SP-D. Similar results have been found in silicotic workers (n = 25), reflecting a reduction in Clara cell associated with lesions in the deep lung.

Induced sputum is a new non-invasive approach was used to determine the cytological formula and dosage of SP-D. In exposed-workers, an increase in eosinophils associated with a reduction of neutrophils was recorded. In silicosis, high rates of epithelial cells were recorded with a decrease in neutrophils. For the SP-D, decreased levels have been reported in silicotic versus non silicotic.

Furthermore, to evaluate possible nephrotoxic effects of chronic exposure to silica, we characterized the proteinuria of low and high molecular weight even among workers. A risk of glomerular disturbance seems to exist in exposed-subjects. However, in silicotic subjects, high excretions of ALB-U and RBP-U were recorded, indicating a possible disturbance of glomerular and tubular function. However, these renal dysfunction were not found among silicotic with nodular stage and / or micronodular. These results could be explained by the small size of both groups and especially that with silicotic nodular stage.

Key words : silica, CC16, SP-D, lung toxicity, silicosis, sputum, albumin, RBP, renal toxicity.

المخلص

يتعلق هذا العمل بدراسة المؤشرات الحيوية للجهاز الرئوي والكليوي، و الاختلال الوظيفي المبكر، عند عمال منجم ومحجر في منطقة تلمسان. وأظهرت العلامات البيولوجية (CC16 و SP-D) عند 65 عامل معرض بشكل مزمن إلى السيليكا، انخفاض في CC16، زيادة كبيرة في PS-D وانخفاض في PS-D / CC16. نتائج مماثلة عثر عليها عند 25 عامل مصاب بالسحار السيلييسي. مما يعكس انخفاضا في الخلايا كلارا اضافة إلى ناصابات في الرئع العميقة.

البصاق المستحث طريقة جديدة غير مؤذية، استعملت لتحديد المعادلة الخلوية. إضافة إلى البحث عن كمية PS-D. عند العمال المعرضين إلى السيليكا سجل انخفاض في العدلات وارتفاع في الكريات الحمضية. عند العمال الهصابين بالسحار السيلييسي سجل انخفاض في العدلات وارتفاع في الخلايا الظهارية. بالنسبة إلى SP-D، تم تسجيلي انخفاض عند العمال الهصابين بالسحار السيلييسي مقارنة ببلغير مصابين. من ناحية أخرى، لتقييم الآثار المحتملة للكللي من التعرض المزمن للسيليكا، قمنا بتقييم مستويات الهرتينات ذات الوزن الجزئي المنخفض و المرتفع. عند العمال المعرضين إلى السيليكا سجل احتمال لوجود تلف كبيبي. اما عند الهصابين بالسحار السيلييسي، سجلت إفرازات مرتفع من ALB و PBR-U. مما يدل على خلل محتمل كبيبي و/أو رنوي. ومع ذلك لم يتغير العنبر على هذا الخلل عند الهصابين بالسحار السيلييسي في مرحلتين (erialudon/te) و قد يعود ذلك إلى انخفاض عدد الهصابين بالسحار السيلييسي، خاصة في مرحلته الثانية (erialudon/te).

كلمات البحث : السيليكا، CC16، SP-D، السحار السيلييسي، خلل رنوي، البصاق المستحث، الوامين، RBP، خلل كلوي.