



Université Lille 2  
Droit et Santé

UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE 2  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2013

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

*Utilité du condensat d'air exhalé chez des soudeurs  
pour la quantification de l'imprégnation en particules métalliques et  
l'évaluation de l'inflammation de leur parenchyme pulmonaire*

**Présentée et soutenue publiquement le 31 octobre 2013 à 13h  
au Pôle Formation  
Par Sébastien CRUCQ**

**Jury**

**Président : Monsieur le Professeur Paul FRIMAT**

**Asseseurs : Madame le Professeur Sophie FANTONI-QUINTON  
Monsieur le Docteur Jean Louis EDME**

**Directeur de Thèse : Docteur Sébastien HULO**

# SOMMAIRE

<b><u>INTRODUCTION</u></b>	<b>7</b>
<b><u>1ère PARTIE : GENERALITES</u></b>	<b>10</b>
1. Les « fumées » de soudage.....	11
2. Le soudage à l'arc électrique.....	13
3. Effets du soudage sur la santé.....	19
4. Toxicité des métaux.....	31
5. Surveillance de l'exposition des salariés .....	40
<b><u>2nde PARTIE : Matériels et Méthodes</u></b>	<b>53</b>
1. Description de la population.....	54
2. Description de l'entreprise et des conditions de travail.....	55
3. Déroulement de l'étude .....	60
<b><u>3ème PARTIE : RESULTATS</u></b>	<b>65</b>
1. Caractéristiques générales de la population .....	66
2. Description de l'activité durant la semaine .....	67
3. Spirométrie et FeNO .....	68
4. Métaux dans EBC et urines .....	68
5. Biomarqueurs dans les EBC .....	71
<b><u>DISCUSSION</u></b>	<b>72</b>
<b><u>CONCLUSIONS</u></b>	<b>82</b>
<b><u>ANNEXES</u></b>	<b>83</b>
<b><u>BIBLIOGRAPHIE</u></b>	<b>84</b>

# Introduction

Les soudeurs sont exposés aux différents composants des fumées qui diffèrent selon le métal d'apport ou le processus de soudage utilisé. La concentration des particules inhalées dépend des conditions de travail, comme la technique de soudage, la ventilation du poste de travail ou l'existence d'équipement de protection individuelle. Conventionnellement, le suivi des soudeurs est réalisé grâce à des indicateurs biologiques sanguins ou urinaires permettant d'évaluer l'exposition professionnelle globale. La toxicocinétique différente de chaque composé métallique et les variabilités interindividuelles du métabolisme ne permettent pas d'évaluer précisément l'imprégnation métallique d'un organe. De nombreuses études épidémiologiques ont montré un impact fonctionnel respiratoire des fumées de soudage mais très peu ont réussi à caractériser in situ l'imprégnation des métaux et ses conséquences sur l'inflammation du parenchyme pulmonaire lors de cette exposition professionnelle. De nouvelles méthodes non invasives sont actuellement mises au point afin d'étudier plus précisément l'impact des pneumotoxiques sur le parenchyme pulmonaire : mesure de la fraction exhalée de monoxyde d'azote (FeNO), étude des condensats d'air exhalé (Exhaled Breath Condensat). Il est actuellement possible de quantifier dans les EBC la concentration en métaux et d'évaluer les effets des pneumotoxiques sur le parenchyme pulmonaire par le dosage de biomarqueurs du stress oxydatif et du stress nitrosant. L'objectif principal de ce travail est d'évaluer la charge en métaux du parenchyme pulmonaire (tissu cible) d'une population de soudeurs après une semaine de travail en quantifiant certains métaux dans leurs EBC. Les objectifs secondaires de notre étude sont de corrélérer ces marqueurs d'imprégnation à la concentration atmosphérique des

éléments métalliques contenus dans les fumées de soudage et de déterminer les effets précoces sur le parenchyme pulmonaire par le dosage dans le condensat de biomarqueurs de l'inflammation et du stress oxydant et nitrosant.

# 1<sup>ère</sup> PARTIE

## GENERALITES

## **1. Les « fumées » de soudage**

Le syndicat des entreprises de technologie de production (SYMOP) définit le soudage comme une opération consistant à joindre des pièces de même nature en fusionnant leurs bords avec ou sans métal d'apport. Le métal de base et le métal d'apport se mélangent pour former le cordon de soudure. Plus de 140 procédés de soudage et de coupage différents sont recensés (1). Les procédés de soudage émettent des « fumées de soudage » composées de très fines particules de composés métalliques (oxydes, sels) et de gaz divers issus des réactions chimiques entourant le point de soudage. La composition chimique des « fumées » émises lors d'une opération de soudage dépend du métal de base, du produit d'apport de soudage et du revêtement de surface dégradé thermiquement. Selon la nature du procédé de soudage, le produit d'apport est responsable de 95% de toute la poussière émise (2).

Les métaux de base et les produits d'apport sont très divers. On peut retrouver :

- des aciers doux,
- des aciers faiblement alliés au chrome, nickel, molybdène, vanadium,
- des aciers inoxydables (fortement alliés en chrome et nickel),
- des alliages légers d'aluminium,
- des alliages non ferreux ou cuivreux : Inconel, cuivre, laiton, cupro-nickel, cuproaluminium.

La composition des fumées de soudage dépend également (1,3) :

- des surfaces des métaux à souder qui peuvent être contaminées par des graisses, des traces de solvants de dégraissage ou au contraire par des revêtements de protection (apprêts, peintures anticorrosion, dépôts électrolytiques) contenant des composés organiques et/ou métalliques,

- de l'utilisation d'une électrode enrobée lors du soudage

Les fumées de soudage ont des compositions métalliques différentes en fonction des métaux soudés et des procédés utilisés. Les fumées issues du soudage d'acier inoxydable contiennent en général 20% de chrome et 10% de nickel alors que les fumées issues du soudage d'acier doux sont composées majoritairement de fer (80%) et de manganèse (14%) (4).

En fonction des différents procédés de soudage, la solubilité des métaux est également variable. Les composés métalliques des fumées issues du procédé à l'arc sous gaz de protection avec fil sont relativement insolubles, contrairement à celles issues du procédé de soudage à l'arc manuel (5). En raison d'une probable biodisponibilité différente, la solubilité des métaux influence la toxicité des fumées de soudage (6).

Il est à noter que les particules du nuage de fumées peuvent rester en suspension dans l'air jusqu'à huit heures avant de se déposer dans l'environnement de travail et peuvent, en fonction de leur taille, être inhalées (1). En 2003, Antonini recense diverses études montrant que les particules émises par les fumées de soudage peuvent avoir un diamètre aérodynamique inférieur à  $0,5\mu\text{m}$  (7,8). Cette taille est telle qu'elles peuvent être déposées dans les petites voies respiratoires (bronchioles, alvéoles) des poumons où le système de clairance mucociliaire est plus lent.



*Figure 1 : Dimensions des particules en suspension dans l'air (1)*

## **2. Le soudage à l'arc électrique**

Parmi les différents procédés de soudage manuels, on peut différencier, selon le métal d'apport qui permet l'assemblage des deux pièces métalliques :

- la soudure hétérogène : métal différent avec point de fusion plus bas,
- la soudure autogène: pas d'apport de métal ou apport d'un métal identique.

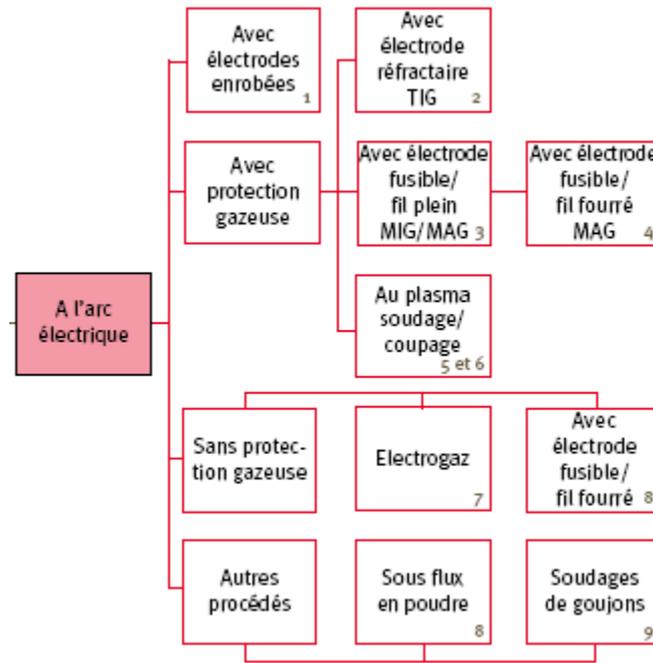
La soudure hétérogène comprend la soudure tendre à l'aide d'un mélange de plomb et d'étain qui fond à basse température (moins de 450 °C) et le brasage à l'aide de cuivre ou de laiton (alliage de cuivre et de zinc), nécessitant une plus haute température, utilisant le procédé de soudage au chalumeau. La soudure autogène comprend la soudure au chalumeau, la soudure à l'arc électrique avec ou sans couverture de gaz inertes et la soudure électrique par point ou par résistance.

Le SYMOP regroupe des industriels de la mécanique autour des technologies de biens de productions. Parmi ces industriels, on retrouve des fabricants de matériel de soudage et de coupage. Le SYMOP a édité un guide de mise en œuvre des technologies du soudage-coupage (1) afin de décrire les principales méthodes de soudage et de coupage et les risques professionnels inhérents à chaque méthode.

Nous allons nous appuyer sur ce référentiel professionnel pour décrire le principe général des méthodes de soudage à l'arc électrique et nous intéresser plus particulièrement à la méthode de soudage sous protection gazeuse avec électrode fusible.

Les différentes techniques de soudage à l'arc ont pour caractéristique d'utiliser l'énergie calorifique d'un arc électrique entretenu entre une électrode et le métal à assembler. Le métal d'apport est apporté par une baguette et la protection de la soudure se fait par un gaz ou par l'enrobage de la baguette. La fusion des matériaux métalliques se réalise à hautes températures (> à 3000 °C) et émet des « fumées de soudage ». L'arc électrique est obtenu entre une cathode (porte-électrode) sous tension et une anode (pièce à souder). L'air situé entre les électrodes est partiellement ionisé par les électrons libérés par l'arc et devient conducteur.

Les procédés avec électrode fusible utilisent un fil (à la fois métal d'apport et électrode) disposé sur un dévidoir. Le fil peut être plein ou fourré (tube contenant des fondants et des éléments d'addition), ce qui peut influencer la composition des poussières émises. Le soudeur appuie sur la gâchette de sa torche de soudage afin d'alimenter l'arc électrique, de dévider le fil électrode et de débiter le gaz protecteur.



*Figure 2 : Les principaux procédés de soudage à l'arc (1)*

La protection gazeuse peut être inerte, le procédé est appelé MIG (Métal Inert Gaz) : le gaz protège le bain de fusion contre l'oxygène et l'azote de l'air, et ne participe pas au processus de soudure. Il s'agit en général de l'argon ou d'un mélange argon-hélium. Le procédé MIG avec électrode fusible convient aux aciers alliés et inoxydables, à la fonte, à l'aluminium, au cuivre et aux cuproalliages, et aux métaux et aciers réfractaires.

La protection gazeuse peut être également active, le procédé s'appelle alors MAG (Métal Active Gas) : le gaz protecteur participe activement au processus en réagissant, dans l'arc, avec les métaux d'apport et de base. Il s'agit soit de dioxyde de carbone CO<sub>2</sub> soit d'un mélange argon-CO<sub>2</sub> ou argon-CO<sub>2</sub>-oxygène. Elle s'adapte aux aciers doux, aux métaux ferreux, aux aciers non ou faiblement alliés, galvanisés ou zingués. Elle est fortement émissive en fumées et en particules métalliques incandescentes. Avec cette technique, l'exposition aux ultraviolets est plus importante ainsi que le risque de coup d'arc.

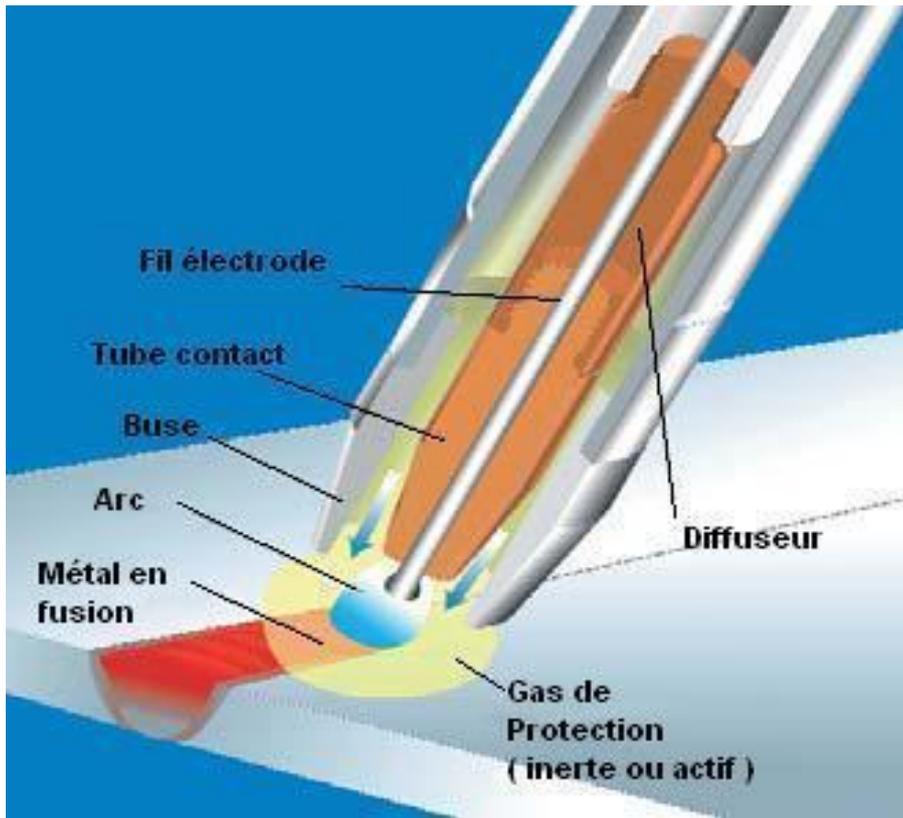


Figure 3 : Illustration du principe de soudage MIG

Le débit d'émission et la composition des fumées de soudage dépendent de plusieurs facteurs :

- procédé de soudage,
- paramètres de soudage (intensité, longueur d'arc...),
- position de soudage,
- composition du métal de base, du métal d'apport (électrode et fil) et du gaz protecteur,
- présence de revêtements (contenant du plomb, du zinc...) ou de contaminants sur le métal de base (traces de solvant, graisses...).

Les pièces à souder sont parfois recouvertes de vernis, de peintures, de résines, de couches de fond ou de protection grasses ou encore de résidus de produits dégraissants ou nettoyants. Ces produits peuvent se retrouver dans les fumées, tels quels ou modifiés sous l'action de la chaleur et des ultraviolets. Les couches de fond contiennent des pigments à base d'oxyde de fer, de zinc et de chromate de zinc. Les liants de ces couches de fond sont le plus souvent à base de résines époxy ou phénoliques, de silicate d'éthyle ou de polyuréthane. Lors de l'échauffement de ces couches, des gaz toxiques peuvent être émis ainsi que des aérosols pouvant contenir des substances nocives (isocyanates, dioxines, furanes). Les anciens revêtements antirouille peuvent contenir du plomb. Les restes de peinture, de vernis, de résines ou de matières plastiques, d'huiles peuvent donner lieu à la présence, dans les fumées de composés toxiques (cadmium, phtalates, hydrocarbures aromatiques polycycliques ...). Le dioxyde de silicium ( $\text{SiO}_2$ ) se trouve dans la fumée sous forme amorphe, non cristalline et ne revêt donc pas le caractère toxique du quartz.

### **2.1. Risques liés aux vapeurs et gaz (3)**

Dans les fumées de soudage, on peut retrouver les composés suivants :

- l'ozone ( $O_3$ ) : les ultraviolets émis par les procédés de soudage (surtout à l'arc électrique) entraînent une photolyse de l'oxygène de l'air ambiant,
- le phosgène ( $COCl_2$ ), des aldéhydes ( $R-CHO$ ) et autres produits de décomposition tels le phosphène ( $PH_3$ ), l'acide cyanhydrique ( $HCN$ ), le fluor ( $F_2$ ), des gaz irritants tel le chlorure d'acétyle ( $CH_3COCl$ ), des isocyanates, des dioxines ou des furanes, qui peuvent se dégager des restes de graisses ou de solvants chlorés sur des pièces dégraissées, des peintures, des résines, des lubrifiants et des décapants,
- les oxydes d'azote ou vapeurs nitreuses, les  $NO_x$  : monoxyde d'azote ( $NO$ ) et dioxyde d'azote ( $NO_2$ ),
- le monoxyde de carbone lors du soudage sous gaz protecteur actif (procédé MAG, gaz :  $CO_2$ -Argon), par la combustion incomplète du dioxyde de carbone ( $CO_2$ ).

### **2.2. Risques liés aux particules émises dans les fumées de soudage**

#### **(9)**

95 % des fumées de soudage proviennent des produits d'apport dont la composition est fournie dans la fiche de données de sécurité (2). En fonction des matériaux utilisés, on peut retrouver des poussières émises d'oxyde de fer ( $Fe_2O_3$ ), de zinc, de plomb, de titane, de nickel, de manganèse, d'aluminium, de cuivre, de chrome, de béryllium, de cadmium, de cobalt...

L'acier brut contient du manganèse, du silicium, du soufre et du phosphore.

Les aciers non alliés ne contiennent que des taux très faibles d'éléments étrangers.

Pour des taux inférieurs à 5%, on parle d'aciers faiblement alliés. Au-delà de 5%, on parle d'aciers alliés, dans lesquels on peut ajouter du manganèse, du chrome, du

nickel, du cobalt, du tungstène, de l'aluminium, du cuivre, du molybdène, du tantale, du titane, du vanadium ou d'autres éléments.

### **3. Effets du soudage sur la santé (2,3,4)**

Les divers procédés de soudage sont largement répandus dans le monde et exposent une population estimée à 3 millions de travailleurs selon le Centre International de Recherche sur le Cancer (2). Les fumées de soudage sont classées dans la catégorie 2B, « agents pouvant être cancérigènes pour l'homme », par le CIRC depuis 1990 (10).

#### **3.1. Effets respiratoires**

##### **3.1.1. Effets respiratoires aigus**

Le soudage est susceptible d'entraîner la libération de nombreuses substances irritantes comme des oxydes d'azote et d'ozone. La prévalence des irritations des voies aériennes chez les soudeurs est accrue (11,12). Les études sont discordantes dans les résultats entre l'exposition aux fumées de soudage et l'effet sur les paramètres de la fonction respiratoire.

On retrouve des altérations des paramètres de la fonction respiratoire :

- baisse du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et de la capacité vitale forcée (CVF) par rapport à une population témoin (13),

- diminution importante du débit expiratoire maximal par minute (DEMM) sur 8 heures les jours de soudage versus les journées sans exposition aux fumées de soudage(13),

- baisse importante du débit expiratoire de pointe (DEP) chez les soudeurs 15 minutes après la reprise du travail lundi matin ainsi que sur les 12 heures de suivi.

Les fumées de soudage entraînent également :

- des œdèmes aigus lésionnels du poumon : vapeurs nitreuses, phosgène, ozone,
- en cas d'inhalation massive d'irritants, des syndromes de Brooks (toux, dyspnée associées à une hyperréactivité bronchique pouvant persister pendant plusieurs mois),
- des pneumopathies chimiques : cadmium, chrome, manganèse ou zinc.

Coggon et al (14) ont montré un risque accru de mortalité par pneumonie chez des soudeurs en Angleterre et au Pays de Galles. Il est difficile d'incriminer exclusivement les fumées de soudage car d'autres auteurs ont montré une baisse de l'immunité naturelle chez les soudeurs pouvant expliquer cet excès infectieux (15,16).

### **3.1.2. Effets respiratoires chroniques**

- Pneumoconioses : affections concernant l'appareil respiratoire dû à l'inhalation, dans les poumons, de poussières (minérales) contenues en trop grande quantité dans l'atmosphère ambiante.
  - La sidérose (surcharge en poussières de fer inhalées): exposition prolongée (10 à 15 ans) aux fumées de soudage en atmosphère confinée sans ventilation efficace. Il existe certains cas de sidérose associé à une fibrose pulmonaire (sidérosclérose),

Kalliomaki et al (17) ont mis en évidence une charge moyenne des particules de métaux ferreux dans les poumons de 1 gramme chez des soudeurs à l'arc d'acier doux après une exposition de 10 ans. L'élimination de la charge était estimée de 10 à 20% de la charge particulaire accumulée par an. Buerke et al en 2002 (18) ont

décrit des cas de fibrose pulmonaire interstitielle chez des soudeurs ayant exercé pendant 28 ans dans des milieux confinés et mal ventilés.

- L'asbestose en cas d'intervention sur des matériaux contenant de l'amiante,
- En fonction des métaux pouvant être présent dans les électrodes, d'autres pneumoconioses peuvent survenir : aluminose, stannose, béryllose, barytose.

➤ Asthme :

La présence d'agents sensibilisants spécifiques sur le lieu de travail est responsable du développement de l'asthme professionnel. Ce dernier diffère de l'asthme non professionnel par l'âge de début des symptômes, l'absence de phénomène saisonnier, et l'amélioration des symptômes lors des périodes d'éviction professionnelle (congés, maladie).

Le chrome, le nickel ou le cobalt lors du soudage sur acier inoxydable, et les isocyanates notamment le toluène di-isocyanate lors du soudage de surfaces traitées, seraient responsables de la sensibilisation des voies respiratoires.

➤ Bronchopneumopathies chroniques :

La bronchite chronique est une hyper-sécrétion bronchique, caractérisée par l'association d'une toux et d'une expectoration survenant au moins trois mois pendant deux années consécutives.

Les diverses études montrent des signes d'irritation chronique (toux, expectoration, dyspnée, sifflements, bronchite chronique) chez les soudeurs (11,19,20). Holm et al (21) ont mis en évidence dans une étude rétrospective réalisée en Europe du Nord sur 15909 sujets un risque accru de bronchite chronique lié à l'exposition professionnelle aux fumées de soudage et au tabagisme.

Les symptômes respiratoires et les altérations de la fonction respiratoire sont plus fréquemment retrouvés en cas de tabagisme associé. Le port de protection

respiratoire a un effet protecteur sur la fonction respiratoire. Sobaszek et al (22) retrouvent une prévalence plus élevée des symptômes d'irritation chronique chez les soudeurs d'acier inoxydables versus une population de soudeurs d'acier doux, sans aucune différence significative de la fonction respiratoire.

- Pneumopathie interstitielle fibrosante : carbure de tungstène, cobalt, cuivre, nickel,
- Risque infectieux avec excès de mortalité par pneumopathie.

### **3.2. Effets cutanés**

Des brûlures plus ou moins sévères peuvent être la conséquence des hautes températures mises en œuvre dans les opérations de soudage, de l'exposition aux ultraviolets (notamment lors du soudage TIG) et de la projection de scories lors du soudage. Les UV peuvent se réfléchir sur les surfaces environnantes provoquant parfois des brûlures du premier degré des zones non protégées telle que la nuque. L'intensité élevée d'exposition aux UV artificiels est susceptible de provoquer l'apparition de cancer cutané.

### **3.3. Effets oculaires**

L'exposition aux rayonnements ultraviolets lors du soudage provoque des kératoconjunctivites très intenses (coup d'arc).

Des atteintes rétiniennes en « fenêtre » ont été décrites lors du soudage à l'arc sous argon, en particulier sur l'aluminium. A l'examen visuel, on retrouve des scotomes irréversibles à proximité de la fovéa entraînant une forte baisse de l'acuité visuelle et une gêne considérable.

Des études ont montré que l'exposition aux ultraviolets artificiels entraîne la survenue de mélanome oculaire chez les soudeurs (23,24). L'IARC a classé les UV en catégorie 1 en juin 2009 (25). Il existe probablement des cofacteurs non négligeables (fumées de soudage, champs basses fréquences, amiante).

### **3.4. Effets rénaux**

L'exposition aux solvants organiques (nettoyants, dégraissant, produits pétroliers) est suspectée de provoquer des néphropathies glomérulaires chroniques.

### **3.5. Effets auditifs**

Le procédé de soudage, la ventilation, les générateurs, les activités annexes (martelage, meulage par exemple) sont responsable fréquemment d'une baisse significative de l'acuité auditive.

### **3.6. La fièvre des métaux**

La fièvre des métaux est assez rare chez les soudeurs. Dans les heures suivant l'exposition, les symptômes apparaissent : une fièvre à 39-40°C, des frissons, des myalgies, une irritation des voies aériennes supérieures, une toux, une oppression thoracique. L'auscultation pulmonaire et les examens complémentaires (radio, EFR) sont généralement normaux. L'évolution est favorable sous 24 à 48 heures. Un phénomène de tolérance est décrit, avec atténuation des manifestations lors d'une exposition régulière. Les symptômes peuvent réapparaître lors d'une exposition ultérieure ou après une interruption de l'exposition durant le week-end (« fièvre du lundi »). Le rôle des médiateurs pro inflammatoires tel que les cytokines dans les symptômes associés à la fièvre est supposé.

### **3.7. Saturnisme (intoxication au plomb)**

Le risque de saturnisme lors du soudage « étain-plomb » est très discuté. Un certain nombre d'études ne trouvent en effet pas d'augmentation significative de la plombémie chez les soudeurs. Cependant, d'autres études décrivent des cas de saturnisme subaigu avec coliques de plomb lors d'intervention sur des ouvrages d'art métalliques protégés par du minium de plomb.

### **3.8. Effets rhumatologiques**

La manutention de charges lourdes, les postures contraignantes et les gestes répétitifs sont responsables de troubles musculo-squelettiques :

- affections chroniques du rachis lombaires (sciatique, hernie discale),
- affections périarticulaires de l'épaule, du coude (épicondylite), du poignet (tendinite, syndrome du canal carpien), et du genou (hygroma).

### **3.9. Effets métaboliques**

L'exposition aux fumées de soudage a été associée à une diminution du taux de HDL circulant dans les heures suivant l'exposition. Ceci n'a pu être démontré pour les autres lipides (26).

### **3.10. Effets neurologiques**

L'aluminium, le manganèse et le plomb sont suspectés d'engendrer des troubles neurologiques. D'après plusieurs études, l'exposition prolongée au manganèse entraîne un syndrome clinique proche de la maladie de Parkinson, caractérisé par une élévation des niveaux de manganèse dans les noyaux gris centraux. Cliniquement, le manganisme se traduit par un syndrome extrapyramidal (27,28).

En analysant le métabolisme dopaminergique grâce à l'imagerie TEP avec de la 6-fluoro-L-dopa, Criswell et al (29) ont mis en évidence un dysfonctionnement du système dopaminergique des noyaux gris centraux chez 20 soudeurs asymptomatiques présentant une exposition au manganèse versus 20 sujets témoins asymptomatiques. L'absorption de la dopamine est perturbée chez les soudeurs. Le noyau caudé est plus touché que la partie antérieure du putamen qui est elle-même plus touchée que la partie postérieure du putamen. Ce schéma de dysfonctionnement est inversé chez les sujets atteints d'une maladie de Parkinson. Les auteurs suggèrent que l'altération primaire du noyau caudé pourrait être un marqueur asymptotique de la neurotoxique du manganèse.

### **3.11. Effets cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques**

Les fumées de soudage entraînent les effets CMR suivants :

- Excès de cancer bronchopulmonaire primitif de l'ordre de 30 à 50% dans de nombreuses études épidémiologiques :
  - En 1988, Tola et al (30) ont étudiés, dans une étude épidémiologique de cohorte rétrospective, l'incidence des cancers chez 12 693 ouvriers de chantier naval et d'atelier d'usinage de Finlande ayant travaillé au moins un an entre 1945 et 1960. Cette population ouvrière était constituée de 1689 soudeurs, 4308 tôliers, 6003 machinistes et 693 tuyauteurs). Les soudeurs n'avaient soudé que de l'acier doux et n'avaient pas été exposés à des fumées de soudage contenant du chrome hexavalent,
  - En 2001, Puntoni et al (31) ont réalisé une étude de mortalité de cohorte parmi 3984 ouvriers de chantier naval du port de Gênes en

Italie entre 1960 et 1981. Ces ouvriers ont été exposés aux fibres d'amiante, aux fumées de soudure, à la poussière de silice, aux hydrocarbures aromatiques polycycliques et aux solvants. Après regroupement par type d'activité, l'analyse retrouvait un ratio de mortalité standardisé (SMR) augmenté pour de nombreux cancers (foie, larynx, poumon, plèvre, vessie), les maladies respiratoires et la cirrhose hépatique. Dans cette étude, le principal facteur d'exposition était l'amiante avec un excès de mortalité important par mésothéliome et pathologies respiratoires. La population de soudeur comprenait 267 soudeurs à l'arc et 228 au gaz soit 495 soudeurs. Les données retrouvaient une augmentation non significative du SMR pour le cancer broncho-pulmonaire chez les soudeurs à l'arc et au gaz, une augmentation du SMR pour les pathologies respiratoires chez les soudeurs à l'arc,

- En 2002, Steenland (32) a publié une étude comparant les mortalités d'une cohorte de 4459 soudeurs d'acier doux à une cohorte de non soudeurs. Les sujets ont travaillé dans des usines américaines qui fabriquaient des équipements lourds de 1988 à 1998. Les soudeurs n'étaient pas exposés à l'amiante (soudeurs des chantiers navals), ni au chrome ou au nickel (soudeurs d'acier inoxydable). Un excès de cancers pulmonaire était noté chez les soudeurs par rapport à la population générale (SMR = 1.46 avec IC95% = 1.2-1.76 pour les soudeurs et SMR 1.18 avec IC = 0.98-1.40 chez les non soudeurs),
- En 2008, Siew et al (33) établissent une cohorte de 30137 hommes finlandais d'après le registre des cancers finlandais. Après la réalisation

d'une matrice emploi-exposition et un ajustement sur le tabagisme, le statut socioéconomique, l'exposition à l'amiante et à la poussière de silice, les auteurs ont pu montrer un excès de risque de cancer du poumon épidermoïde lié à l'exposition au fer (risque relatif 1,94 IC 95% de 1,35 à 2,78) et aux fumées de soudage (RR 1,55 IC95% 1,8 à 2,24). Il n'y avait pas d'excès de risque de carcinome à petites cellules,

- Une méta analyse, publiée en 2006 par Ambroise et al (34), portant sur 60 études réalisées sur la période de 1954-2004, retrouve un excès de 26% de cancer du poumon chez les soudeurs. Des facteurs de confusion ont fréquemment été évoqués pour expliquer cet excès de cancer : le tabac qui a une prévalence significativement plus élevée chez les soudeurs ainsi que l'amiante chez les soudeurs de l'industrie navale. Dans cette méta analyse, l'impact de l'amiante n'a pu être évalué et le tabac ne semble pas être un facteur de confusion. Le rôle du chrome hexavalent et du nickel est évoqué mais non confirmé par la plupart des études (pas d'excès de risque de cancer bronchique chez les soudeurs d'aciers inoxydables),
- Mésothéliome de la plèvre liée à la coexposition fréquente à l'amiante. Un suivi de 1213 soudeurs à l'arc débuté en Allemagne en 1980 (35). Ce suivi a mis en évidence une surmortalité par cancer versus population générale d'environ 35%, excès principalement lié à la mortalité par mésothéliome due à l'exposition à l'amiante. Aucun lien n'a pu être déterminé entre l'excès de risque de cancer et l'exposition aux fumées de soudage contenant du chrome et du nickel,

- Cancer du pharynx et du larynx. Une étude suédoise (36) retrouve un excès de risque significatif de cancer du pharynx et du larynx pour une exposition aux fumées de soudage d'une durée de huit ans sans effet cumulatif retrouvé,
- Excès de risque de cancer de la prostate possible chez les soudeurs (30),
- Cancer des cavités nasales par exposition aux chromates et au nickel chez les soudeurs d'acier inoxydable,
- Cancer de l'estomac par effet du chrome hexavalent. Cependant, une méta-analyse récente ne retrouve pas d'excès de risque de cancer gastro-intestinaux chez des travailleurs exposés au chrome VI versus la population générale (37),
- Mélanome oculaire chez les soudeurs par l'exposition aux ultraviolets artificiels,
- Mutagénicité des fumées de soudage sur acier inoxydable (test d'Ames) (38), ainsi qu'un excès d'aberrations chromosomiques a été décelé (39),
- Altération de la spermatogénèse retrouvée dans certaines études (40).

### **3.12. Données épidémiologiques (41)**

Au niveau régional, le service Tarification de la CARSAT Nord Picardie recense 1351 pathologies professionnelles reconnues entre 2002 et 2009 chez les soudeurs. Elles concernent principalement:

- les affections liées à l'amiante : tableaux 30A (596 reconnaissances), 30B (95 reconnaissances),
- les affections périarticulaires : tableau 57 (380 reconnaissances),
- les atteintes auditives : tableau 42 (153 reconnaissances),
- les affections du rachis lombaire : tableau 98 (55 reconnaissances).

De 2004 à 2009, le Comité Régional de Reconnaissance des Maladies Professionnelles du Nord Pas de Calais a enregistré 110 dossiers de maladies professionnelles concernant des soudeurs au titre d'une reconnaissance en alinéa 3. Elles concernaient majoritairement les pathologies liées à l'amiante (18 dossiers), au bruit (23 dossiers) et aux affections périarticulaires (47 dossiers). Le CRRMP a émis un avis favorable dans 79,1% des cas. Durant la même période, 15 dossiers intéressants des soudeurs ont été traités par le CRRMP au titre d'une reconnaissance en maladies professionnelles en l'alinéa 4 (lien direct et essentiel entre la pathologie et l'exposition professionnelle). Ils concernaient essentiellement des pathologies respiratoires (10 dossiers). Les fumées de soudage constituaient l'exposition professionnelle potentiellement responsable de la maladie pour la moitié des dossiers. Le CRRMP a émis un avis favorable pour 40% de ces demandes de reconnaissance en maladie professionnelle. Ces avis favorables du CRRMP constituent une amélioration de la reconnaissance du caractère professionnel de certaines pathologies liées au soudage et seront des éléments indispensables dans la perspective d'évolution des tableaux de maladies professionnelles existants et la création de nouveaux tableaux. Les données recensent, malgré une sous déclaration probable, de nombreux cas de pathologies professionnelles chez les soudeurs du Nord Pas de Calais Picardie. Il est donc primordial d'améliorer la surveillance des expositions professionnelles de cette catégorie socioprofessionnelle à risque. Une surveillance médicale accrue de ces salariés est nécessaire tant en terme de prévention primaire que secondaire.

N° tableau Maladie Professionnelle	Libellé Maladie	Agent causal	Nombre recours	Avis favorable
Hors tableau	Adénocarcinome lobaire inférieur droit	Fumées de soudage	1	1
Hors tableau	Broncho-emphysème	Fumées de soudage	1	1
Hors tableau	Bronchopneumopathie chronique obstructive	Amiante	1	1
Hors tableau	Bronchopneumopathie chronique obstructive	Oxydes de fer Poussières de charbon	1	0
Hors tableau	Bronchopneumopathie chronique obstructive	Fumées de soudage	1	0
Hors tableau	Bronchopneumopathie chronique obstructive	Fumées d'oxyde de fer	1	0
Hors tableau	Bronchopneumopathie chronique obstructive, bronchectasie, emphysème	Alliages de soudure	1	0
Hors tableau	Bronchopneumopathie chronique obstructive	Brasage tendre y compris les soudures cuivre des plombiers (fumées de soudage)	1	1
Hors tableau	Cancer broncho-pulmonaire	Fumées de soudage	1	1
Hors tableau	Chondrocalcinose des genoux	Vibrations Appui du genou	1	1
Hors tableau	Mélanome oculaire	Ultra violet	1	0
Hors tableau	Spondylarthrose	Port de charges lourdes Contraintes posturales	1	0
Hors tableau	Syndrome obstructif bronchique	Brasage tendre y compris les soudures cuivre des plombiers (fumée de soudage)	1	0
Hors tableau	Tumeur maligne de l'œsophage	Amiante	1	0
Hors tableau	Tumeur maligne du tissu conjonctif et des autres tissus mous	Radiations ionisantes Amiante	1	0
<b>Total</b>			<b>15</b>	<b>6 (40%)</b>

*Tableau 1 : Avis du CRRMP Nord Pas de Calais concernant les recours en alinéa 4 pour la profession de soudeur (données 2004-2009)*

#### **4. Toxicité des métaux (9)**

Des composés métalliques des fumées de soudage sont classés cancérigènes (chrome hexavalent, nickel et ses composés). Certains métaux ont fait l'objet d'une attention plus particulière dans notre étude et leur toxicité est décrite ci-après ; il s'agit du manganèse, du nickel, du chrome et de fer.

##### **4.1. Toxicité du manganèse**

Le manganèse est un métal très solide de couleur gris acier qui se trouve dans la nature principalement sous forme de minerais. Il s'agit d'un élément qui a la particularité de se présenter sous plusieurs degrés d'oxydation de -3 à +7, ce qui permet l'existence de nombreux composés inorganiques et organométalliques, produits soit à partir des minerais, soit à partir du manganèse métallique. Les principaux minerais sont la pyrolusite ( $MnO_2$ ) et la rhodocrosite ( $MnCO_3$ ). Parmi les principaux composés organométalliques, citons le méthylcyclopentadiényle tricarbonyle de manganèse (MMT), un additif antidétonant de l'essence, le manèbe et le mancozèbe, des pesticides utilisés en agriculture.

Près de 90% de la production mondiale du manganèse est utilisée dans l'industrie sidérurgique pour la préparation d'alliages, en particulier de ferro-alliages. Il sert d'agent désulfurant et désoxydant permettant de réduire les impuretés du fer et de fluidifier le laitier. En fonction des procédés de soudage, le manganèse peut être retrouvé sous différentes formes (solubles ou insolubles) (42).

On trouve environ 20 mg de manganèse dans notre organisme : le foie (principal site d'accumulation), les os, les reins et le système cérébral (globus pallidus, noyau caudé, putamen). Les apports journaliers recommandés sont de 4 mg. Dans l'organisme, le manganèse intervient dans la synthèse du collagène, du tissu osseux

et articulaire, dans le métabolisme des glucides et du cholestérol et dans la synthèse de certaines hormones (thyroïdiennes). Il sert de constituant à des métalloenzymes et d'activateur enzymatique. L'enzyme la plus importante est la superoxyde dismutase ayant un rôle dans la détoxification des radicaux libres. Elle est impliquée dans la réduction du stress oxydatif mitochondrial. L'alimentation apporte des ions  $Mn^{2+}$  alors qu'au niveau enzymatique le manganèse est à l'état trivalent  $Mn^{3+}$ . Le métabolisme du manganèse semble très régulé et seule une petite fraction est absorbée par le tube digestif. Le  $Mn^{2+}$  pénètre dans la circulation portale du tractus gastro-intestinal et se lie au niveau plasmatique à l'alpha 2 macroglobuline ou à l'albumine. Une partie est oxydée en  $Mn^{3+}$  par la céruléoplasmine. Le  $Mn^{2+}$ , plus facilement éliminé par l'organisme que le  $Mn^{3+}$ , semble moins cytotoxique que le  $Mn^{3+}$ . Au niveau sanguin, le manganèse est essentiellement concentré dans les globules rouges (concentration 25 fois plus élevée que dans le sérum). La protéine porteuse plasmatique du  $Mn^{3+}$  est la transferrine.

La toxicité du manganèse est liée à la production de métabolites toxiques, de radicaux libres et d'espèces réactives de l'oxygène, d'un dysfonctionnement de la fonction mitochondriale, de la synthèse d'ATP et du dépassement des systèmes de défense anti oxydatifs (43). Le manganèse a une trophicité préférentielle pour le système cérébral (noyaux gris centraux). Il atteint le système cérébral par la muqueuse nasale, par les cellules endothéliales capillaires de la barrière hématoencéphalique, et par les plexus choroïdes. Le Mn se trouve principalement dans les mitochondries, les noyaux et synaptosomes des neurones et des astrocytes. Le passage de la barrière hématoencéphalique se fait par la transferrine ou le transporteur de métaux divalent DMT-1. Plusieurs études évoquent d'autres systèmes de passage de la barrière hématoencéphalique : transporteur choline,

canaux calciques voltage dépendants, récepteur canaux calciques/glutamate, transporteur citrate de manganèse.

Après une exposition par inhalation, on constate une augmentation de l'absorption du manganèse par les voies respiratoires, une diminution de la clairance sanguine du manganèse et une élévation de la biodisponibilité pour le cerveau du manganèse au niveau des terminaisons nerveuses présynaptiques des nerfs olfactifs et trijumeaux (44). Le manganèse est ensuite éliminé essentiellement par foie fécale suite à une excrétion par les voies biliaires. L'élimination rénale est faible.

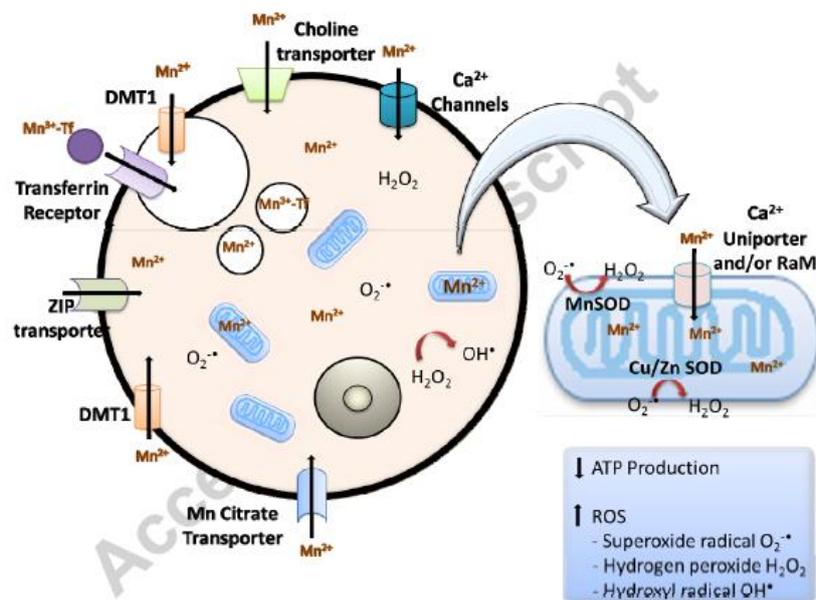


Figure 4 : Métabolisme du manganèse (43)

Le manganèse peut provoquer :

- par inhalation, un syndrome pseudo grippal similaire à celui de la fièvre des métaux,
- rhinite, épistaxis,
- des pneumonies chimiques en cas d'inhalation de fumées ou de poussières de manganèse (scories Thomas, mines de manganèse),
- le manganisme : atteinte neurologique se traduisant par un syndrome extrapyramidal lié au dépôt de manganèse dans le cerveau (riche en cellule dopaminergique) au niveau du striatum, du globus pallidus et de la substantia nigra pars reticulata. Mc Millan identifie dans la littérature des 40 dernières années, seulement 5 cas de manganisme potentiel. Aucun cas n'est recensé chez les soudeurs. La compétitivité des systèmes d'absorption par le fer limiterait le passage de la barrière hématoencéphalique du manganèse et donnerait lieu plutôt à un syndrome subclinique dont la perte de contrôle de la motricité fine serait la caractéristique(45).

Le manganèse réduirait la fertilité chez des salariés exposés moyennement à des poussières de sels de manganèse (concentration atmosphérique moyenne de 1 mg/m<sup>3</sup> pendant 8 années en moyenne). Une étude retrouve également une augmentation du taux d'avortements spontanés et de mortalité chez les épouses de travailleurs des usines de traitement du manganèse.

#### **4.2. Toxicité du chrome**

Le chrome est un oligoélément essentiel présent dans les tissus sous forme trivalente. Il est présent naturellement à l'état de trace et est indispensable pour le métabolisme du cholestérol, des graisses et du glucose.

Il existe sous 3 valences : métal (0), alliages, composés chromiques (III), et chromates (VI).

En métallurgie, on le retrouve dans des aciers faiblement alliés et principalement dans l'acier inoxydable. Ce dernier est un alliage à base de fer contenant au minimum 10,5% de chrome et au maximum 1,2% de carbone (norme européenne EN10088). Il existe 5 catégories d'acier inoxydable :

- les martensitiques, 11,5 à 18% de Cr, alliage Fe-Cr-C-(Ni-Mo),
- les ferritiques, 10,5 à 30% de Cr, alliage Fe-Cr-(Mo),
- les austéniques, 16 à 28% de Cr et 3,5 à 32% de Ni, alliage Fe-Cr-Ni-(Mo),
- les austéno-ferritiques ou acier duplex, 21 à 26% de Cr, alliage Fe-Cr-Ni-(Mo)-N,
- les aciers à durcissement par précipitation, alliage Fe-Cr-Ni-(Mo-Al-Cu-Nb)-N.

Le chrome permet une forte résistance à la corrosion par la formation d'une fine couche de protection d'oxyde de chrome  $Cr_2O_3$ , appelée filtre passif, qui empêche l'oxydation ultérieure. A hautes températures, les « fumées » issues du soudage d'acier inoxydable contiennent des oxydes métalliques essentiellement à l'état trivalent mais ce dernier peut également s'oxyder en chrome hexavalent. L'apport de tétraméthylsilane dans le gaz de protection permettrait de réduire l'oxydation du chrome et donc la formation de chrome hexavalent lors du soudage d'acier inoxydable (46).

Le chrome (0) est inerte. Le chrome trivalent à une toxicité faible. Le chrome hexavalent est classé cancérigène (catégorie 1 du CIRC) (47). Les composés hexavalents du chrome sont plus facilement absorbés au niveau de l'organisme que les composés trivalents du fait d'une meilleure capacité à traverser les membranes

par le système des anions ( $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$  ou  $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{SO}_4^-$ ). Les données chez l'animal suggèrent une absorption pulmonaire de 53 à 85 % pour les particules de chrome (VI) inhalables et de 5 à 30 % pour les particules de chrome (III) inhalables (48). Au niveau intestinal, le chrome est très faiblement absorbé avec une réduction rapide du chrome hexavalent en chrome trivalent entraînant une faible biodisponibilité du chrome (VI). Le chrome hexavalent pénètre l'organisme facilement par toutes les voies dont la peau intacte en cas d'exposition massive. Il est transporté par les transferrines plasmatiques. A l'inverse du chrome trivalent, il pénètre facilement les érythrocytes (fixation aux chaînes Béta de l'hémoglobine). Il est ensuite réduit au niveau intracellulaire, par la glutathion réductase et la chaîne respiratoire mitochondriale, principalement en chrome pentavalent très réactif et en chrome trivalent responsable des altérations de l'ADN. L'excrétion du chrome est rapide et essentiellement urinaire. Elle est le reflet de l'exposition récente en chrome VI soluble. Néanmoins, d'après Welinder *et al*, le chrome absorbé se distribue en deux compartiments : l'un à élimination rapide (demi-vie 7 heures) et l'autre à élimination lente (plusieurs mois) (49). Ce dernier pouvant expliquer le fait d'observer des concentrations de chrome urinaire supérieures aux valeurs normales chez des salariés n'étant plus exposés depuis plusieurs mois. Des concentrations de chrome dans les poumons plus élevées que dans la population générale ont été observées plus de 20 ans après l'exposition professionnelle notamment chez les soudeurs.

Le chrome peut provoquer:

- des dermites eczématiformes par l'intermédiaire de sels de chrome,
- des ulcérations cutanées chroniques,
- des irritations de la muqueuse nasale avec le chromate de zinc et le chrome (VI), possible perforation indolore de la cloison nasale avec anosmie,

- des asthmes allergiques,
- des pharyngites et laryngites chroniques,
- des bronchopneumopathies chroniques obstructives.

Le potentiel cancérigène du chrome VI est avéré dans l'industrie de production des chromates, des pigments à base de chromate et de l'industrie du chromage (cancer pulmonaire) (50). Chez les soudeurs en général, il existe une augmentation du risque de cancer broncho-pulmonaire. La complexité des « fumées » de soudage rend difficile l'évaluation du rôle de chaque composant. Cette augmentation est en partie expliquée par l'exposition à l'amiante et au tabagisme plus fréquent chez les soudeurs. Il ne semble pas y avoir actuellement de preuve que le soudage de l'acier inoxydable présente un risque plus important que le soudage de l'acier doux (non exposant aux dérivés du chrome et du nickel) (34), bien qu'exposant à des concentrations en chrome soluble total plus importante (51). L'exposition aux chromates favorise le cancer des cavités nasales chez les soudeurs d'acier inoxydable. Il pourrait également favoriser le cancer du larynx et éventuellement le cancer de l'estomac. Cependant, une méta analyse récente ne retrouve pas d'excès de risque de cancer gastro-intestinaux chez les travailleurs exposé au chrome VI versus la population générale (37).

L'exposition au chrome chez les soudeurs d'acier inoxydable entraîne une augmentation des adduits protéines-ADN dans les lymphocytes et une augmentation des cassures d'ADN (52).

Le composé chrome VI pourrait avoir également des effets sur la qualité du sperme (baisse du nombre de spermatozoïde) chez les soudeurs (40).

### **4.3. Toxicité du nickel**

La majorité du nickel produit est utilisée pour la production d'alliages : aciers inoxydables et réfractaires (>60%), alliage à base d'acier (10 %) et alliage non ferreux (12%). La présence de nickel dans l'acier inoxydable améliore la résistance à la corrosion acide.

Le nickel peut provoquer :

- des eczémas de contact,
- des asthmes et des rhinites associées à l'inhalation de sels de nickel,
- des asthmes aux fumées de nickel et de chrome, décrits dans le secteur de l'électro plaquage,
- des manifestations bronchiques, de rhinites hypertrophiques, de sinusites associées à de l'anosmie, de polyposes nasales ou de perforation du septum nasal, décrites chez des travailleurs exposés à des poussières de nickel lors des opérations de raffinage, de soudage et d'électrolyse du métal,

Le nickel métal est classé en catégorie 2B par le CIRC alors que ses composés sont classés en catégories 1. La toxicité augmente avec la solubilité par libération accrue d'ions nickel. A l'inverse des dérivés insolubles, les sels solubles sont facilement absorbés par les voies pulmonaires et digestives. La voie de pénétration cutanée est mineure. Il n'y a pas de bioaccumulation dans l'organisme. L'essentiel du nickel absorbé est rapidement éliminé par la voie urinaire avec demi-vie comprise entre 17 et 39 heures. Le nickel urinaire est alors le reflet de l'exposition récente aux dérivés solubles du nickel. Dans les raffineries de nickel, le sulfate de nickel et les mélanges de sulfures et d'oxydes de nickel ont induit des cancers du poumon et des fosses nasales. Le risque de cancer des voies respiratoires augmentent lorsque la concentration atmosphérique en nickel hydrosoluble dépasse  $1 \text{ mg/m}^3$  et celles des

dérivés insolubles 10 mg/m<sup>3</sup>. Chez l'animal, l'exposition chronique a du sulfate de nickel provoque une inflammation sévère des voies respiratoires et du parenchyme pulmonaire compliquée de fibrose. En association avec les chlorures de cobalt, le nickel induit une réponse cytotoxique des cellules alvéolaires de type 2. L'intoxication aiguë au nickel induirait une dégénérescence tubulaire réversible (non retrouvée chez les soudeurs). L'acétate et le sulfure de nickel seraient hépatotoxiques. Le sulfate de nickel aurait également une toxicité testiculaire.

#### **4.4. Toxicité du fer**

Le fer est indispensable à l'érythropoïèse physiologique. Il est un composant essentiel de l'hémoglobine et des protéines héminiques. Il se trouve dans l'organisme à l'état ferreux ou ferrique, libre ou dans les complexes hétéroprotéiniques. L'organisme contient environ 3g de fer dont 70% dans l'hémoglobine. L'absorption du fer se fait essentiellement au niveau du duodénum par les entérocytes. L'absorption intestinale est fonction de la forme chimique du fer : le fer ionisé ou héminique (hémoglobine, myoglobine) est mieux absorbé que les complexes organoferriques. Une partie est conservée dans la cellule par la ferritine et le reste est exporté dans le plasma. Le transport s'effectue par la transferrine vers les lieux d'utilisation (moelle osseuse) ou de stockage (foie). Le fer est essentiellement stocké sous forme de ferritine. Au niveau pulmonaire, certaines protéines sécrétées par les acini séreux, ont un rôle protecteur contre les agents infectieux, notamment bactériens. Leur effet est de type bactériostatique : elles inhibent la prolifération bactérienne, permettant l'action du tapis mucociliaire et le transport des bactéries dans le tube digestif où elles seront dégradées par les enzymes digestives. On retrouve notamment la lactoferrine qui est un chélateur du

fer (indispensable à la multiplication des bactéries). L'élimination s'effectue par la desquamation des cellules digestives, des cellules cutanées et des phanères, par les règles, la sueur et l'urine.

Dans la majorité des procédés de soudage, le fer est le principal composant des fumées émises. Le plus souvent, l'accumulation des particules d'oxyde de fer entraîne un marquage des macrophages alvéolaires, interstitiels et péribronchovasculaire (coloration de Perls). Chez les soudeurs à l'arc, on retrouve peu de fibrose ou d'emphysème. Le syndrome clinique est aspécifique : toux, expectoration, légère dyspnée à l'effort. Le bilan radiologique montre un syndrome interstitiel très discret avec des opacités de type micronodulaire sans atteinte pseudotumorale. Un lavage bronchoalvéolaire peut permettre de retrouver des macrophages tatoués et la biopsie peut mettre en évidence des dépôts rouillés caractéristiques. Le fer ferrique  $Fe^{2+}$  libre peut entraîner des effets génotoxiques par la production de formes radicalaires de l'oxygène. En 2008, Siew et al (33) ont pu mettre en évidence un excès de risque de cancer du poumon épidermoïde lié à l'exposition au fer et aux fumées de soudage dans une population de 30 137 hommes finlandais. L'oxyde ferrique est classé dans le groupe 3 de l'IARC.

## **5. Surveillance de l'exposition des salariés**

Pour caractériser l'exposition d'un salarié à une substance, deux approches peuvent être retenues. La première approche permet de mesurer la concentration atmosphérique et de vérifier si elles sont inférieures aux valeurs limites d'exposition professionnelle. La seconde approche consiste à mesurer les concentrations d'indicateurs d'exposition dans les milieux biologiques (sang, urines) afin d'évaluer la

dose interne. Cette dernière approche permet de prendre en compte les différentes voies de pénétration dans l'organisme (cutané, ingestion, inhalation).

### **5.1. Métrologie d'atmosphère**

Le principe consiste en une mesure individuelle de l'air inhalé par prélèvement dynamique. Ce résultat sera comparé avec une concentration considérée comme admissible sur la base des connaissances scientifiques actuelles. Une valeur limite correspond à la concentration dans l'air d'une substance que peut respirer une personne pendant un temps déterminé sans risque d'altération pour sa santé.

Concernant les expositions professionnelles, il existe en France deux types de valeur de référence :

- la valeur limite d'exposition à court terme (VLCT ou VLE), établie pour une durée maximale de 15 minutes. Elle prévient les risques d'effets toxiques immédiats ou à court terme liés à des pics d'exposition,

- la valeur limite de moyenne d'exposition professionnelle (VME) établie sur la durée d'un poste de 8 heures. Elle protège les travailleurs des effets à moyen et long terme.

Actuellement l'expertise est confiée à l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) qui propose des décrets et des arrêtés au COCT, Conseil d'orientation sur les conditions de travail. Plusieurs décrets, dont le décret du 9 mai 2012, le décret du 15 décembre 2009, le décret n° 2007-1539 du 26 octobre 2007, fixent des valeurs limites d'exposition professionnelle contraignantes pour certains agents chimiques (amiante, benzène, chlorure de vinyle monomère, Fibres céramiques réfractaires, N,N, diméthylacétamide, plomb métallique et ses composés et les poussières de bois).

Le contrôle du risque chimique sur les lieux de travail est fixé par le décret n°2009-1570 du 15 décembre 2009 et la circulaire DGT 2010/03 du 13 avril 2010 relatif au contrôle des risques chimiques sur les lieux de travail.

L'article R. 4412-76 du code du travail précise que *“L'employeur procède de façon régulière au mesurage de l'exposition des travailleurs aux agents cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction présents dans l'atmosphère des lieux de travail. Lorsque des valeurs limites d'exposition professionnelle ont été établies, en application des articles R. 4412-149 ou R. 4412-150, pour un agent cancérogène, mutagène ou toxique pour la reproduction, l'employeur fait procéder à des contrôles techniques par un organisme accrédité dans les conditions prévues aux articles R. 4724-8 à R. 4724-13. Ces contrôles techniques sont effectués au moins une fois par an et lors de tout changement susceptible d'avoir des conséquences néfastes sur l'exposition des travailleurs. Ils donnent lieu à un rapport, communiqué conformément aux dispositions de l'article R. 4412-79.”*

Dans le cas des ACD, l'obligation de contrôle des VLEP contraignantes et indicatives par un organisme accrédité ne s'impose que si l'exposition est considérée comme non faible.

En ce qui concerne les fumées de soudage, la valeur limite de moyenne d'exposition professionnelle (VME) indicative est de 5 mg/ m<sup>3</sup>.

L'inconvénient majeur de cette approche est que cette caractérisation de l'exposition concerne essentiellement la voie respiratoire. De plus même pour les substances qui pénètrent exclusivement par voie respiratoire, il est difficile d'obtenir par l'analyse de l'air une estimation de l'exposition réelle. En effet, cette approche ne prend pas en compte les variations biologiques existantes entre un travailleur et un autre, les facteurs physiologiques comme par exemple les paramètres respiratoires (ventilation

pulmonaire non constante d'un individu à un autre et/ou chez un même individu en fonction des tâches effectuées), l'efficacité des équipements de protection individuelle, l'hygiène corporelle des salariés. Il existera donc toujours une variation entre la concentration de la substance dans l'air à proximité des voies respiratoire et la quantité de substance absorbée.

## **5.2. Biométrie**

La majorité des substances organiques sont biotransformées dans l'organisme en dérivés plus solubles favorisant leur élimination par la voie urinaire ou biliaire. Il s'agit d'estimer l'imprégnation en estimant l'exposition interne de l'organisme (la dose interne). La dose interne est le plus souvent caractérisée par la quantité dans le sang ou dans les urines d'un ou de plusieurs paramètres pouvant être la substance elle-même ou ses métabolites. Les valeurs obtenues sont ensuite comparées à une valeur guide contraignante recommandée ou à défaut aux valeurs de la population générale. L'évaluation de la dose interne peut être le reflet d'une exposition récente ou cumulée en fonction du moment de prélèvement, du compartiment biologique prélevé et du temps de demi-vie de la substance. Elle permet d'évaluer l'efficacité des méthodes de prévention individuelles et/ou du respect des mesures d'hygiène sur le lieu de travail.

La surveillance biologique permet ainsi d'apprécier l'exposition des travailleurs aux substances chimiques par l'ensemble des voies d'exposition et non uniquement par la voie respiratoire. L'inconvénient de cette surveillance est que la substance a déjà été métabolisée par l'organisme et donc peut déjà avoir atteint des tissus cibles et avoir eu des effets toxiques.

De plus, pour une concentration déterminée d'un polluant dans l'air ambiant, les différences interindividuelles dans l'exposition, l'absorption, la biotransformation ou l'excrétion pourront provoquer de larges variations dans la quantité de métabolites mesurés.

L'interprétation des résultats n'est pas toujours aisée du fait soit du manque de valeurs de références dans la population professionnellement exposée, voire même dans la population générale soit du manque de connaissances liées à la toxicocinétique de ces substances qui limite donc l'interprétation. De plus, le dosage d'une substance dans le milieu biologique n'est pas toujours révélateur d'une exposition professionnelle. En effet, cette imprégnation peut être due à la manipulation de substances à usage domestique ou aux habitudes de vie (tabac, alimentation).

Les indicateurs d'exposition biologique permettent d'évaluer la dose interne d'une substance chimique mais manque de précision pour permettre de connaître l'imprégnation d'un organe en particulier.

La plupart des métaux peuvent être quantifiés dans les urines par ICP-MS.

En fonction du métal soudé, on recherchera:

- Le manganèse urinaire lors du soudage de l'acier,
- Le chrome urinaire lors du soudage d'aciers chromés ou d'aciers inox,
- Le nickel urinaire lors du soudage d'aciers inox,
- L'aluminium urinaire lors du soudage de tôles en aluminium.

Des méthodes non invasives sont actuellement mises au point afin d'étudier plus précisément l'impact des pneumotoxiques sur le parenchyme pulmonaire : mesure du FeNO, dosage de biomarqueurs dans les condensats d'air exhalé.

### **5.3. Méthodes non invasives**

De nouvelles techniques d'approche permettant de déterminer la teneur en métaux du parenchyme pulmonaire et d'évaluer l'inflammation qui en résulte se développent actuellement. L'intérêt de ces méthodes d'études directes de biomarqueurs réside dans le fait qu'elles sont non invasives et pourraient permettre un suivi de santé aisé soit de population atteinte de pathologies respiratoires, soit de population saine exposée professionnellement à des toxiques respiratoires (fumées de soudage par exemple). Dans ce dernier cas, un stade préclinique pourrait être déterminé permettant d'éviter l'apparition des pathologies secondaires.

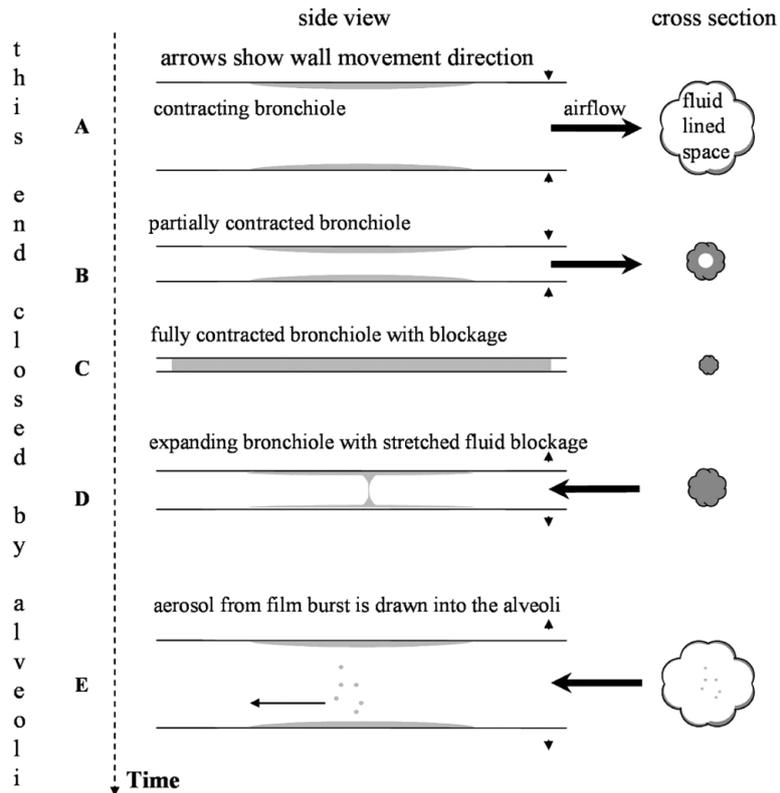
Les biomarqueurs recherchés sont :

- des marqueurs d'exposition pulmonaire (métaux lourds),
- des marqueurs du stress oxydatif (peroxyde d'hydrogène H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>),
- des marqueurs de peroxydation lipidique (8-Isoprostane, malondialdéhyde),
- des marqueurs du stress nitrosant (nitrites et nitrates),
- des marqueurs de l'inflammation (FeNO, cytokines).

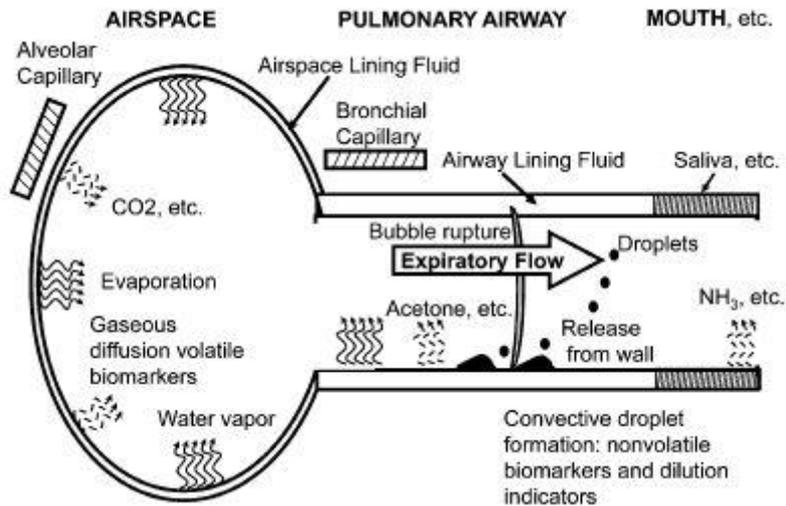
#### **5.3.1. Méthode des condensats d'air exhalé**

Le recueil des condensats d'air exhalé (EBC Exhaled Breath Condensat) est une méthode d'exploration non invasive qui consiste à condenser l'air expiré par refroidissement lors d'une respiration calme. L'EBC est constitué majoritairement de vapeur d'eau dans lequel sont dispersées des molécules hydrosolubles provenant du revêtement des voies respiratoires. La concentration des particules expirées pendant une respiration calme varie de 0,1 à 4 particules/cm<sup>3</sup> avec un diamètre moyen de 0,3

$\mu\text{m}$ . Plusieurs hypothèses sur la formation des aérosols sont discutées actuellement. Les turbulences présentes dans les voies aériennes étaient supposées responsables de la formation de l'aérosol. En 2009, Johnson et Morawska (53) ont constaté une diminution de la concentration et du diamètre des particules de l'air exhalé après une apnée profonde. L'explication retenue serait une décantation gravitationnelle des particules dans les espaces alvéolaires. Les auteurs ont mis en évidence une augmentation d'un facteur de 4 à 6 de la concentration des particules lors d'une expiration profonde et une augmentation d'un facteur 2 à 3 lors d'une inhalation rapide alors qu'aucune modification significative de la concentration n'a été mise en évidence dans le cas d'une expiration rapide. La rupture du film liquidien formé lors de la réouverture des bronchioles respiratoires pendant l'inspiration entraînerait l'aérosolisation du liquide de revêtement des voies aériennes. Ce mécanisme a été modélisé dans le modèle BFFB (Bronchiole Fluid Film Burst).



*Figure 5 : Illustration du model BFFB lors de l'expiration (A,B) et l'inspiration (D,E) (Johnson and Morawska, 2009)*



*Figure 6 : Effros et al. Exhaled breath condensates: analyzing the expiratory plume. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2012 (54)*

### 5.3.1.a. EBC et métaux

La surveillance de l'exposition aux métaux repose traditionnellement sur la biométrie du sang et des urines. La toxicité de chaque composé métallique est fonction de sa valence, de sa solubilité et de son métabolisme. Antonini et al (55) ont montré l'accumulation d'agglomérats de particules de soudure dans les cellules pulmonaires (macrophages alvéolaires en particulier). L'analyse des particules à l'intérieur des agglomérats a montré que ces particules sont des complexes de métaux associant du fer, du chrome et du nickel. Dans une autre étude chez le rat, Antonini et al (56) ont mis en évidence que l'exposition aux fumées de soudage d'acier inoxydable entraînait plus de lésions pulmonaires. Ils ont pu constater que la charge pulmonaire en métal (macrophages principalement) était plus importante chez les rats exposés aux fumées d'acier inoxydable que chez les rats exposés aux fumées d'acier doux. De plus, les métaux potentiellement plus toxiques (par exemple Mn ou Cr) présents dans les fumées en acier inoxydable ont été éliminés des poumons plus rapidement que le fer.

Certaines études tentent d'utiliser les EBC pour évaluer la dose absorbée de métaux directement par le tissu pulmonaire, cible privilégiée des métaux pneumotoxiques. Une corrélation significative entre les concentrations de chrome dans les tissus pulmonaires et celles des EBC a été retrouvée chez 20 patients souffrant d'un cancer pulmonaire non à petites cellules avant et après résection tumorale. Ce constat n'a pu être établi avec les concentrations de chrome urinaire (57). Dans cette étude, les prélèvements de tissu étaient contaminés par la manipulation des instruments chirurgicaux à forte teneur en chrome. L'étude des EBC apporte des informations complémentaires en reflétant plus précisément la charge en métaux du poumon que l'analyse du milieu urinaire. En 2006, Mutti et al(58) ont réussi à doser des métaux

dans les EBC de sujets atteints de BPCO, versus les EBC de sujets témoins non fumeurs. Ils ont retrouvés des concentrations plus élevées de plomb, de cadmium et d'aluminium, et de faibles concentrations de fer et de cuivre. Falgayrac et *al* ont mis en évidence des particules de mica dans les EBC d'un salarié travaillant depuis 7 ans dans une usine de broyage de mica (59).

Les différentes études démontrent que les composés métalliques sont détectables dans les EBC et sont un moyen d'évaluer la dose intrapulmonaire des substances pneumotoxiques provenant de l'exposition professionnelle. Les résultats des études chez l'animal semblent évoquer une toxicité pulmonaire différente en fonction de la composition métallique des fumées, de la taille des particules émises et de leur solubilité (60). Dans une étude intéressant 14 salariés non fumeurs d'une industrie de chromage, Goldoni et *al* (61) ont pu mettre en évidence une corrélation entre la concentration de chrome dans les EBC et celle dans les érythrocytes en début de poste de travail. Etant donné qu'au niveau intestinal, le chrome est très faiblement absorbé avec une réduction rapide du chrome hexavalent en chrome trivalent et que les érythrocytes sont la cible préférentielle du chrome hexavalent, les auteurs suggèrent que la concentration en chrome érythrocytaire peut représenter la fraction de chrome hexavalent sanguin provenant d'une absorption par les voies respiratoires. La mesure du chrome dans les EBC serait le reflet de l'exposition récente en chrome VI soluble au niveau des voies respiratoires et permettrait une évaluation de la toxicité sur le tissu cible érythrocytaire.

Les EBC sont donc un bon reflet de l'exposition professionnelle aux métaux avec un potentiel indéniable dans le suivi de santé de salariés exposés professionnellement à des composés métalliques. Le dosage des biomarqueurs de l'inflammation et du stress nitrosant dans les EBC pourrait permettre d'apporter des informations

complémentaires au niveau de l'organe cible afin d'améliorer la surveillance des salariés exposés professionnellement à des métaux en déterminant plus précocement les effets sur le parenchyme pulmonaire.

#### **5.3.1.b. EBC et biomarqueurs de l'inflammation**

Dans le cadre de l'évaluation des expositions professionnelles sur la santé des salariés, l'étude des condensats respiratoires est en émergence depuis plusieurs années(62,63). Il est actuellement possible de doser des biomarqueurs de l'inflammation (leucotriènes, prostaglandines, cytokines, pH, protéines totales), du stress oxydatif (peroxyde d'hydrogène produit par la transformation par la superoxyde dismutase (SOD) de l'anion superoxyde, marqueurs de peroxydation lipidique de la membrane cellulaire comme la malondialdéhyde, marqueurs de la peroxydation radicalaire de l'acide arachidonique comme le 8-iso-prostaglandine F2/ isoprostane, oxydes d'azote) et du stress nitrosant (nitrites (NO<sub>2</sub>), nitrates (NO<sub>3</sub>), ion peroxy-nitrique (ONOO<sup>-</sup>) qui peut oxyder les acides aminés pour former la 3 nitrotyrosine).

De plus en plus d'études démontrent l'intérêt des biomarqueurs de l'inflammation et du stress oxydatif des EBC dans le suivi de certaines pathologies pulmonaires. Citons quelques exemples : la concentration dans les EBC du malondialdéhyde et du 8-iso-prostaglandine F2 a été retrouvée augmentée de manière significative chez les sujets atteints de silicose ou de pathologies liées à l'amiante comme l'asbestose (64,65,66), des modifications importantes ont été constatées dans les concentrations de 8-isoprostane et de leucotriènes B<sub>4</sub> des EBC de sujets suivis pour un asthme professionnel dans les heures suivant l'exposition aux allergènes professionnels alors que les tests de provocation bronchiques étaient négatifs (67),

Dans certains cas, la mesure des marqueurs de l'inflammation et du stress oxydatif dans les EBC peut être plus sensible que les tests conventionnels. Dans une étude concernant une infirmière de pédiatrie atteinte d'un asthme professionnel au latex, alors que les tests conventionnels n'étaient pas modifiés significativement par l'exposition au latex, de Broucker et *al* (68) ont mis en évidence une augmentation du peroxyde d'hydrogène dans les EBC de cette salariée consécutive à son exposition professionnelle.

Dans le cadre du suivi professionnel, la méthode des EBC permet de caractériser la dose effective à l'organe cible de façon non invasive (69) et permettrait un dépistage précoce des maladies respiratoires ou le suivi de leur évolution (63). De nombreux travaux sont encore en cours afin de standardiser la méthode de recueil et d'analyse (70) et ainsi permettre de réaliser des matrices emploi-exposition afin d'analyser et d'interpréter les résultats.

### **5.3.2. Mesure du NO exhalé**

Le NO, puissant vasodilatateur et bronchodilatateur, intervient dans les mécanismes inflammatoires. Il est synthétisé par 3 NO-synthases : neuronale (type I), inductible (type II) et endothéliale (type III). La NO-synthase de type II intervient dans les défenses immunitaires (antiviral, antibactérien, antiparasitaire) avec une production de NO élevée et prolongée. Dans les voies aériennes, le NO provient des cellules épithéliales (des alvéoles, des bronches, de la muqueuse nasale et des sinus), des cellules musculaires lisses bronchiques et des cellules de l'inflammation (macrophages, éosinophiles).

La mesure du NO est une méthode non invasive, indirecte, réalisée par chimiluminescence. Le patient se positionne debout devant l'appareil de mesure. Il

prend une inspiration profonde dans un embout qui filtre le NO puis réalise une expiration à un débit constant grâce à un indicateur visuel pendant une durée de 3 secondes. Au minimum, 2 mesures sont nécessaires avec une variation inférieure à 10% pour valider la reproductibilité de la mesure.

Le suivi du NO exhalé permettrait un dépistage plus précoce que la spirométrie par exemple. Smith et *al* (71) ont démontré dans l'étude de 47 patients ayant une symptomatologie d'asthme évocatrice que la méthode du FeNO était plus sensible et plus précise que les tests conventionnels pour le diagnostic d'asthme. Diverses études récentes retrouvent des modifications significatives du FeNO dans certaines expositions professionnelles : isocyanates, latex, coiffeurs, boulangers, nettoyage industriel (72-76). Concernant l'exposition aux métaux, Kim et *al* (77) ont examiné le lien entre les concentrations urinaires de métaux et FeNO chez 32 chaudronniers exposés à des huiles minérales résiduelles pendant 5 jours de travail consécutifs. La médiane du FeNO mesurée était de 7,5 ppb. Une augmentation de la concentration urinaire ajustée sur la créatinine en vanadium du 25ème percentile (0,82 mg / g de créatinine) au 75ème percentile (2,21 mg / g de créatinine) entraînait une diminution de 11% de la mesure du FeNO.

En pratique courante de médecine du travail, la mesure du NO exhalé et l'analyse des condensats d'air exhalé semblent prometteuses car ces méthodes non invasives seraient réalisables en ambulatoire sur le lieu de travail.

## **2<sup>nde</sup> PARTIE**

### **Matériels et Méthodes**

Une étude transversale a été réalisée durant la période de juin 2011 à mars 2012 chez des soudeurs d'une entreprise de construction de transport ferroviaire exposés de façon homogène aux fumées de soudage pendant une semaine de travail.

### **1. Description de la population**

17 soudeurs et 16 témoins ont participé à cette étude. Les soudeurs étaient des salariés temps plein exerçant la technique de soudage MIG (Metal GAS Inert) avec pour protection respiratoire une cagoule à ventilation assistée. L'exposition professionnelle aux fumées de soudage a été évaluée en 2010 lors d'une action de prévention associant la participation de la médecine de santé au travail et la CARSAT (41). Les résultats avaient mis en évidence une exposition atmosphérique homogène aux métaux dans les fumées de soudage associée à une imprégnation métallique urinaire en fin de semaine de travail.

Les témoins ont été recrutés dans l'entreprise (n=9) et à l'extérieur de l'entreprise (n=7). Ils ont été sélectionnés afin d'obtenir des caractéristiques équivalentes aux soudeurs en terme d'âge, de sexe et d'imprégnation tabagique. Aucun sujet n'avait d'exposition professionnelle à des polluants atmosphériques particuliers.

Chaque participant a été informé des objectifs de l'étude et a donné son consentement libre et éclairé pour sa participation.

Afin d'évaluer un éventuel effet cumulatif des particules métalliques, des indices d'exposition cumulés ont été calculés en considérant l'exposition professionnelle d'une semaine de travail d'une part (Cumulative Index of exposure for a Week = CIW) et l'exposition professionnelle sur l'ensemble de la carrière d'autre part (welding years = WY). Le CIW a été calculé en tenant compte du temps de soudage déclaré

par le soudeur sur la semaine de travail de 35h et le WY a été calculé sur une base de 44 semaines travaillées par an.

## **2. Description de l'entreprise et des conditions de travail**

L'entreprise est un acteur important du secteur ferroviaire en France. Le site installé dans le Nord de la France emploie près de 2000 salariés regroupant les activités d'ingénierie, d'assemblage, de mise en service et de maintenance des systèmes. Les locaux de travail sont vastes. Les dimensions approximatives sont les suivantes : Longueur 200 mètres, largeur 15 mètres, hauteur 7 à 8 mètres. Les soudeurs réalisent l'assemblage des différents éléments de constitution d'un véhicule ferroviaire encore appelé « caisse » ou « chaudron ». Les principales phases de travail sont les suivantes :

- Assemblage châssis/ cabine
- Montage caisse
- Assemblage caisson de traction
- Assemblage des traverses têtes et pivot
- Assemblage des avant corps
- Ferrures
- Dressage
- Retouche peinture

De nombreuses tâches sont réalisées par les opérateurs : meulage, perçage, piquage, taraudage, montage, préparation des pièces, soudage, dressage, peinture, nettoyage et rangement. Le seul procédé de soudage utilisé est la technique MIG. L'acier noir est le seul métal soudé. La composition des fils à souder retrouve des proportions de 1,4 à 1,62% de manganèse, de 0,025 à 0,357% de chrome et de

0,005 à 1,55% de nickel. Les pièces soudées sont toujours peintes avec de la peinture rouge et grise : Artewash et Artezinc. L'Artewash est une peinture composée de solvants (alcool isopropylique, méthyléthylcétone) et de trizinc. L'Artezinc est une peinture composée en majorité de zinc (plus de 50%). On ne note pas l'utilisation d'antirouille, d'huiles ou de produits dégraissants.

Les locaux sont ventilés naturellement. Etant donné la mobilité des postes de travail et des fabrications, aucun poste n'est équipé de dispositifs localisés de captage. Les prélèvements atmosphériques réalisés en 2010 retrouvaient une concentration atmosphérique moyenne en fumées de soudage de 3,48 mg/m<sup>3</sup> pour une valeur limite d'exposition professionnelle sur 8 heures de 5mg/m<sup>3</sup>. Le plomb n'avait pas été retrouvé dans les prélèvements atmosphériques.

L'exposition aux poussières inhalables avait été évaluée en utilisant un échantillonnage de l'air grâce à une pompe individuelle type GILAIR avec cassette filtrante et filtres microfibres de quartz (37 mm de diamètre). La pompe avait été portée par le soudeur pendant un poste de travail avec un débit de 2 L / min. La fraction prélevée était la fraction inhalable.

Les éléments manganèse (Mn), nickel (Ni), fer (Fe) et chrome (Cr) avaient été extraits par un mélange d'acides fluorhydrique et nitrique (3v/2v) et analysés par ICP-AES (spectromètre d'émission atomique) selon la méthode de l'Institut National de Recherche et de Sécurité (78).

Polluants détectés	Poussières totales	fer	chrome	manganèse	nickel	cuivre	zinc
<b>VLEP-8 heures</b>	5 mg/m <sup>3</sup>	5 mg/m <sup>3</sup>	2 mg/m <sup>3</sup>	1 mg/m <sup>3</sup>	1 mg/m <sup>3</sup>	0,2 mg/m <sup>3</sup>	5 mg/m <sup>3</sup>
<b>Concentration moyenne en mg/m<sup>3</sup></b>	3,48	1,78	0,01	0,19	0,03	0,02	0,09

Tableau 2 : Résultats atmosphériques par poste de travail-2010

La protection des salariés vis à vis des fumées de soudage est assurée par une protection individuelle. Elle est constituée d'un casque de soudeur à ventilation assistée.

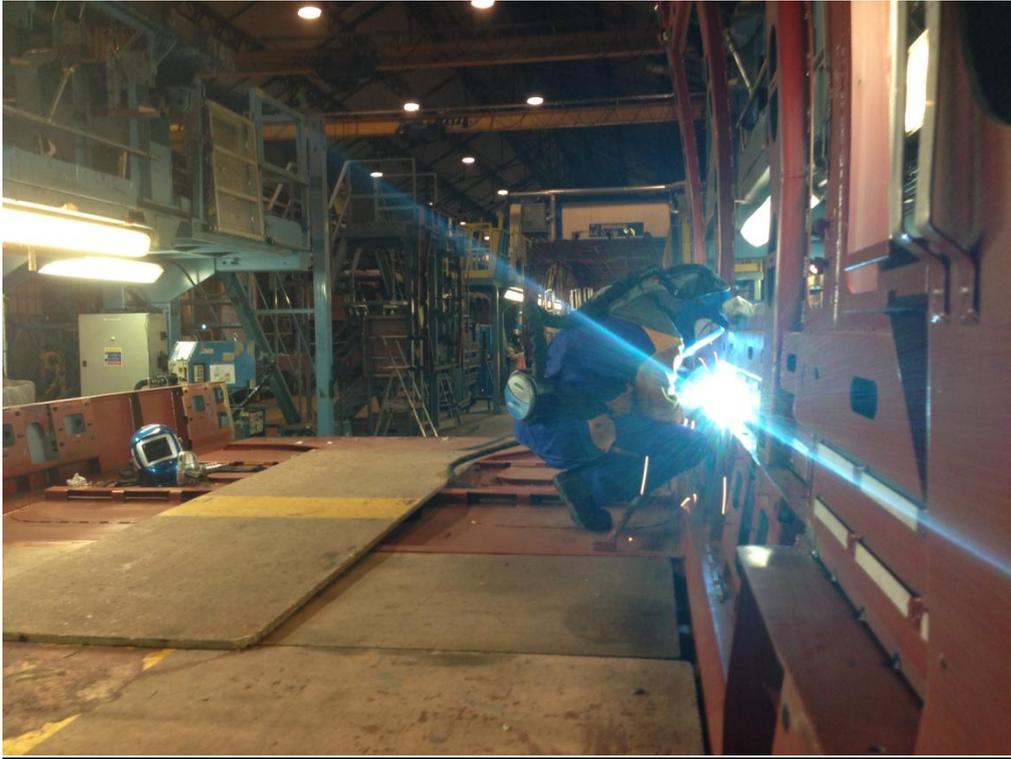
La biométrie urinaire réalisée en 2010 avait montré une imprégnation potentielle notamment concernant le chrome. Les chromuries respectaient la valeur guide professionnelle française de 30 µg/g de créatinine mais les valeurs étaient supérieures à la valeur de la population générale de 0,6µg/L (min 1µg/L, max 4,2µg/L, moy 1,6µg/L).



*Figure 7 : vue de face d'une caisse*



*Figure 8 : vue latérale d'une caisse*



*Figure 9 : soudage d'une face latérale de la caisse d'un véhicule*



*Figure 10 : Cagoule à aduction d'air d'un soudeur*

### **3. Déroulement de l'étude**

Chaque sujet a répondu à un questionnaire standardisé composé de deux parties :

- Partie médicale : antécédents médicaux et chirurgicaux, signes fonctionnels respiratoires, tabagisme,
- Partie professionnelle : cursus laboris, exposition professionnelle antérieure, ancienneté au poste et dans l'entreprise, poste de travail actuel, description des activités durant la semaine de travail, équipement de protection utilisé.

Les examens suivants ont été réalisés dans le service médical de l'entreprise après une semaine de travail de 5 jours. Chaque sujet a bénéficié des examens suivants :

- une spirométrie (courbe débit-volume) (spiromètre KoKo, Pulmonary Data Services, Inc, Louisville, Colo) réalisée selon les recommandations de l'American Thoracic Society (79). Les résultats sont exprimés en pourcentages des ratios valeurs observées/ valeurs prédites (% th),
- une mesure de la fraction exhalée de monoxyde d'azote (FeNO) par analyseur chimioluminescence lors d'un débit de 50 ml/s après une inspiration profonde d'air sans NO selon les recommandations de l'ATS (80,81). La reproductibilité de la mesure était considérée comme valide si sa variation était inférieure à 10% ou 1 ppb. Les concentrations moyennes de FeNO ont ensuite été mesurées sur le premier plateau de FeNO stable pendant 3 secondes,



Figure 11 : Analyseur par chimioluminescence du FeNO

- un recueil de condensat d'air exhalé (EBC comme exhaled breath condensate) à l'aide d'un Ecoscreen® de type 1 sur une durée de 20 minutes. L'EBC recueilli a été immédiatement aliquoté et conservé à -80°C.

Le dosage des biomarqueurs suivants a été réalisé :

- Inflammation : dosage quantitatif des protéines totales par technique micro-BCA ;
- Stress oxydant : dosage du 8-isoprostanes par la méthode immunoenzymatique spécifique (Cayman Chemical) ;
- Stress nitrosant : analyse des nitrites totaux (NOx) par la méthode de Griess (Kit réactif de Griess, Invitrogen, Cergy Pontoise, France) avec détection par spectrophotométrie après réduction des nitrates. La concentration mesurée représente la somme des nitrites et des nitrates présents initialement dans l'EBC. La réduction enzymatique a été réalisée à l'aide de la nitrate réductase (Sigma, St Quentin Fallavier, France) ;

- Dosage de métaux : les concentrations de Mn, Ni, Cr et Fe ont été déterminées dans les EBC avec la technique du plasma à couplage inductif associée à une spectrométrie de masse (ICP-MS - X Series II, Thermo Electron Corporation, Cheshire, Winsford, Royaume-Uni). En fonction des éléments recherchés, le spectromètre de masse a identifié les masses isotopiques suivantes : 55 (Mn), 60 (Ni), 56 (Fe) et 52 (Cr). Différents paramètres ont été vérifiés par le laboratoire d'analyse : absence d'un effet de matrice (<15% de différence entre les courbes d'étalonnage standard réalisées dans l'eau ou les EBC), la linéarité (coefficient de corrélation > 0.995 sur 3 jours différents), la répétabilité (<15% différence entre les 6 mesures du même échantillon, le même jour), la reproductibilité (< 15% de différence entre des mesures du même échantillon sur 3 jours différents), justesse (triple mesures entre 85 à 115% des valeurs attendues) et la précision de la méthode (<15% de différence entre ces trois mesures). La limite de quantification était de 0,05 µg/L pour le Mn, de 0,2 µg/L pour le Ni, de 1 µg/L pour le Fe et de 0,5 µg/L pour le Cr total.
- un prélèvement urinaire (métaux) : le recueil s'est effectué en fin de semaine et en fin de poste de travail, ce qui était compatible avec les temps de demi-vie de l'ensemble des éléments recherchés dans les urines. Le recueil a été réalisé dans des flacons en polypropylène. Tous les prélèvements ont été effectués sur le lieu de travail en tenue de travail. Après conservation, les concentrations de Mn, Ni et Cr ont été déterminées dans l'urine en utilisant un appareil Varian 820 ICP-MS équipé d'une

interface collision-réaction (Bruker, Marne-la-Vallée, France). L'absence d'un effet de la matrice, la linéarité, la répétabilité, la reproductibilité, la justesse et la précision de la méthode ont toutes été vérifiées. Les concentrations de métaux dans les échantillons ont été validées par un biologiste qualifié du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille (CHRU) et le laboratoire d'analyse a également participé de manière satisfaisante dans un programme d'assurance qualité externe (QMEQAS, INSPQ Québec, Canada). Tous les résultats ont été normalisés en concentration de créatinine par la méthode de Jaffe.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, version 9.3). Un niveau de significativité de 0,05 a été retenu pour tous les tests. Les concentrations de métaux dans les EBC et dans les urines ainsi que les indices cumulatifs, avaient une distribution log normale, les tests statistiques ont donc été réalisés après transformation logarithmique des données. La comparaison des valeurs de métaux retrouvées dans les urines et dans les EBC a été réalisée par une analyse de variance (ANOVA). Pour évaluer l'impact du tabac, une analyse de variance bivariée a été utilisée (exposition professionnelle et statut tabagique).

Après régression linéaire, l'impact du tabagisme sur les concentrations de métaux (dans les urines et les EBC) et les indices cumulatifs d'exposition ont été évalués par une analyse de covariance (ANCOVA). Pour étudier la relation entre les concentrations de métaux dans les liquides biologiques et les indices cumulatifs d'exposition professionnelle, des régressions linéaires ont été utilisées. Pour prendre en compte l'effet du tabagisme dans ces relations, une analyse de covariance (ANCOVA) a été réalisée avec le statut tabagique comme covariable. La corrélation

entre deux variables quantitatives a été déterminée avec le test de corrélation de Pearson. L'analyse des tableaux de contingence a été réalisée avec le test exact de Fischer.

## **3<sup>ème</sup> PARTIE**

## **RESULTATS**

## 1. Caractéristiques générales de la population

Tous les sujets participants sont de sexe masculin et n'avaient aucun antécédent respiratoire notable ni aucune maladie respiratoire active au moment de l'étude. La médiane de la durée du tabagisme actif est de 13 années chez les exposés et de 13,5 années chez les non exposés. La répartition en fonction de la consommation du tabac est la suivante :

- Groupe Exposé Non fumeur =1, Ex fumeur =7, Fumeur = 9,
- Groupe Non exposé Non fumeur =2, Ex fumeur =2, Fumeur = 12.

Les deux populations étudiées sont comparables en termes d'âge, de caractéristiques morphologiques et d'imprégnation tabagique (voir tableau ci-dessous). Le tableau ci-dessous recense les données du questionnaire médical concernant la symptomatologie respiratoire. On retrouve une irritation respiratoire plus fréquente chez les sujets exposés aux fumées de soudage.

	Non exposés (N=16)	Exposés (N=17)	
	Moyenne [SD]	Moyenne [SD]	p
Age (années)	40.06 [11.78]	42.12 [12.57]	0.6
Poids (kg)	77.75 [8.86]	75.71 [13.27]	0.3
Taille (cm)	175.94 [6.12]	175.00 [6.87]	0.81
Paquet-année	11.00 [11.16]	15.48 [12.23]	0.35

*Tableau 3 : Caractéristiques physiques et statut tabagique de la population étudiée*

	NON EXPOSES n=16	EXPOSES n=17	Test X <sup>2</sup>
<b>TOUX</b>			
<i>Matin</i>	3	6	0,88
<i>Journée/Nuit</i>	2	1	0,18
<i>Chronique</i>	1	1	0,56
<b>EXPECTORATIONS</b>			
<i>Matin</i>	4	9	0,99
<i>Journée/Nuit</i>	0	3	0,25
<i>Chronique</i>	1	4	0,60
<b>SIFFLEMENTS</b>	0	1	0,50
<b>DYSPNEE</b>			
<i>Stade 1 MRC</i>	2	4	0,90

Tableau 4 : Symptomatologie respiratoire de la population étudiée

## **2. Description de l'activité durant la semaine**

Concernant l'activité, les salariés exposés ont une ancienneté dans l'entreprise en moyenne de 14 années (min 1 année- max 40 années, médiane 11 années). L'ancienneté au poste de soudeur est en moyenne de 21,4 années (min 2,5 années- max 40 années, médiane 13 années). Les soudeurs n'ont soudé que de l'acier doux en technique MIG durant la semaine de travail. La moyenne de répartition des activités de la semaine est de 57,9% de soudage (min 20%- max 80%, médiane 60%), 20,3% de meulage (min 10%- max 60%, médiane 10%) et 9,1% de peinture (min 0- max 10%, médiane 10%). Les soudeurs avaient des cagoules à ventilation assistée sauf un salarié dont le système de ventilation était défectueux durant la semaine de travail.

### 3. Spirométrie et FeNO

Les données recueillies lors de la spirométrie retrouvent des capacités ventilatoires normales et ne montrent aucune différence significative entre les deux groupes.

Concernant la FeNO, les mesures retrouvent une moyenne de 10,1 ppb chez les sujets exposés aux fumées de soudage versus 8,72 ppb chez les sujets non exposés. Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre les deux groupes.

	Non exposés (N=16)	Exposés (N=17)	
	Moyenne [SD]	Moyenne [SD]	p
<b>CVF (/théorique)</b>	1.11 [0.13]	1.07 [0.13]	0.32
<b>VEMS (/théorique)</b>	1.05 [0.10]	1.00 [0.17]	0.42
<b>VEMS/CVF</b>	0.98 [0.06]	0.96 [0.11]	0.79
<b>FeNO (50mL/s)</b>	8.72 [3.78]	10.10 [6.12]	0.75

*Tableau 5 : Données spirométrie et FeNO*

### 4. Métaux dans EBC et urines

Les concentrations de manganèse et de nickel étaient significativement plus élevées chez les soudeurs dans les EBC. Le chrome n'était pas quantifiable dans les EBC. On ne retrouve pas de différence entre les deux groupes concernant les concentrations en fer dans les EBC. Au niveau urinaire, seules les concentrations en nickel et en chrome étaient significativement plus élevées chez les soudeurs. Il n'existait pas de corrélation entre le Mn-EBC et le Mn-U ( $p=0,41$ ) ni entre le Ni-EBC et le Ni-U ( $p=0,15$ ). L'ajustement sur le tabac n'a pas modifié la comparaison entre les deux groupes, néanmoins, la concentration en fer dans les EBC a été constatée

plus élevée chez les non-fumeurs (médiane à 1.59 [1.23-2.3]) que chez les fumeurs (médiane à 0.50 [0.50-1.88]) (p=0.019)

Les résultats de la comparaison entre les concentrations de métaux (urines et EBC) et les indices cumulatifs d'exposition (CIW et WY) sont présentés dans les tableaux 4a et 4b. On retrouve une corrélation statistiquement significative entre les indices d'exposition cumulés et les concentrations de Mn-EBC, Ni-EBC, Mn-U, Ni-U et Cr-U. Plus l'exposition cumulée aux fumées de soudage est élevée, plus ces concentrations de métaux dans les milieux biologiques augmentent. Cette corrélation n'a pas été retrouvée concernant le fer ni dans les EBC ni dans les urines.

La prise en compte de l'impact du tabac par l'analyse de covariance a retrouvé les mêmes tendances statistiquement significatives hormis pour la relation entre le Mn-U et le CIW.

	<b>Témoins N=16</b>	<b>Soudeurs N=17</b>	<b>Effet Exposition</b>	<b>Effet exposition ajusté sur le tabac</b>
	médiane [IQR]	médiane [IQR]	p-value*	p-value**
$\mu\text{g.L}^{-1}$				
<b>Mn-EBC</b>	0.32 [0.16 - 2.47]	4.72 [2.99 - 17.13]	<b>&lt; 0.001</b>	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Ni-EBC</b>	0.24 [0.10 - 0.65]	1.00 [0.84 - 1.46]	<b>&lt; 0.001</b>	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Fe-EBC</b>	0.50 [0.50 - 1.95]	1.48 [0.50 - 1.94]	0.147	0.242
$\mu\text{g.g creatinine}^{-1}$				
<b>Mn-U</b>	0.38 [0.32 - 0.49]	0.54 [0.37 - 0.76]	0.061	0.098
<b>Ni-U</b>	0.95 [0.56 - 1.59]	1.56 [1.01 - 2.48]	<b>0.049</b>	<b>0.035</b>
<b>Cr-U</b>	0.31 [0.20 - 0.38]	0.72 [0.58 - 1.20]	<b>&lt; 0.001</b>	<b>&lt; 0.001</b>

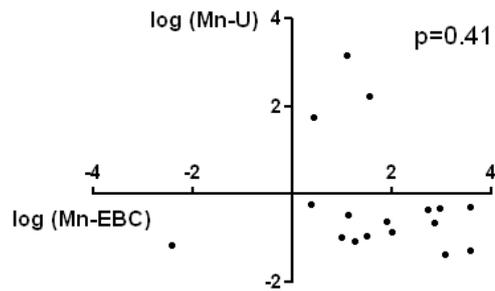
Tableau 6 : Métaux dans les EBC et urines en fonction de l'exposition professionnelle et de la consommation de tabac (IQR: inter-quartile range; \*: p-value a une variable ANOVA; \*\*: p-value à 2 variables ANOVA)

	Mn-CIW		Ni-CIW		Fe-CIW		Cr-CIW	
	$\beta$ (SE)	$\beta$ (SE) <sup>a</sup> ajusté sur le tabac	$\beta$ (SE)	$\beta$ (SE) <sup>a</sup> ajusté sur le tabac	$\beta$ (SE)	$\beta$ (SE) <sup>a</sup> ajusté sur le tabac	$\beta$ (SE)	$\beta$ (SE) <sup>a</sup> ajusté sur le tabac
<b>Mn-EBC</b>	<b>0.32</b> <b>(0.08)***</b>	<b>0.30</b> <b>(0.08)***</b>	-	-	-	-	-	-
<b>Ni-EBC</b>	-	-	<b>0.27</b> <b>(0.06)***</b>	<b>0.26</b> <b>(0.06)***</b>	-	-	-	-
<b>Fe-EBC</b>	-	-	-	-	0.04 (0.03)	0.03 (0.03)	-	-
<b>Mn-U</b>	<b>0.11</b> <b>(0.05)*</b>	0.1 (0.05)	-	-	-	-	-	-
<b>Ni-U</b>	-	-	<b>0.14</b> <b>(0.06)*</b>	<b>0.14</b> <b>(0.06)*</b>	-	-	-	-
<b>Cr-U</b>	-	-	-	-	-	-	<b>0.37</b> <b>(0.07)***</b>	<b>0.38</b> <b>(0.07)***</b>

*Tableau 7 : Relation entre les concentrations de métaux (EBC et urines) et index cumulé d'exposition pour une semaine de travail (CIW)- résultats d'ANCOVA avec statut tabac comme covariable ;  $\beta$  (SE): paramètre estimé (Standard Error); \*:p<0.05; \*\*:p<0.01; \*\*\*:p<0.001; données exprimées en valeurs logarithmiques.*

	Mn-WY		Ni-WY		Fe-WY		Cr-WY	
	$\beta$ (SE)	$\beta$ (SE) <sup>a</sup> ajusté sur le tabac	$\beta$ (SE)	$\beta$ (SE) <sup>a</sup> ajusté sur le tabac	$\beta$ (SE)	$\beta$ (SE) <sup>a</sup> ajusté sur le tabac	$\beta$ (SE)	$\beta$ (SE) <sup>a</sup> ajusté sur le tabac
<b>Mn-EBC</b>	<b>0.28</b> <b>(0.08)***</b>	<b>0.27</b> <b>(0.08)**</b>	-	-	-	-	-	-
<b>Ni-EBC</b>	-	-	<b>0.23</b> <b>(0.06)***</b>	<b>0.22</b> <b>(0.06)***</b>	-	-	-	-
<b>Fe-EBC</b>	-	-	-	-	0.04 (0.03)	0.03 (0.03)	-	-
<b>Mn-U</b>	<b>0.11</b> <b>(0.05)*</b>	<b>0.1</b> <b>(0.04)*</b>	-	-	-	-	-	-
<b>Ni-U</b>	-	-	<b>0.12</b> <b>(0.05)*</b>	<b>0.13</b> <b>(0.06)*</b>	-	-	-	-
<b>Cr-U</b>	-	-	-	-	-	-	<b>0.29</b> <b>(0.06)***</b>	<b>0.3</b> <b>(0.06)***</b>

*Tableau 8 :Relation entre les concentrations de métaux (EBC et urines) et index cumulé d'exposition en fonction des années de soudage(WY)-; résultats d'ANCOVA avec statut tabac comme covariable ;  $\beta$  (SE): paramètre estimé (Standard Error); \*:p<0.05; \*\*:p<0.01; \*\*\*:p<0.001; données exprimées en valeurs logarithmiques.*



*Figure 12 : Absence de Corrélation Mn-EBC/Mn Urines*

## 5. Biomarqueurs dans les EBC

Les concentrations des biomarqueurs de l'inflammation et du stress oxydant sont comparables chez les soudeurs et les témoins. Aucune différence statistique significative n'a pu être mise en évidence entre les deux groupes étudiés.

	Non exposés (N=16)	Exposés (N=17)	p
	Médiane [Q1 - Q3]	Médiane [Q1 - Q3]	
<b>Marqueurs dans EBC</b>			
<b>Nox (<math>\mu\text{M}</math>)</b>	6,14 [5,04 - 11,14]	5,44 [4,73 - 7,04]	0,15
<b>Protéines totales (<math>\mu\text{g/ml}</math>)</b>	4,21 [3,11 - 6,22]	3,34 [2,94 - 6,14]	0,65
<b>8-Isoprostane (<math>\text{pg/ml}</math>)</b>	12,54 [11,11 - 17,15]	12,41 [11,57 - 15,80]	0,93

*Tableau 9 : Biomarqueurs dans les EBC*

## **DISCUSSION**

Les fumées de soudage entraînent un phénomène d'irritation des voies respiratoires. Ce phénomène est retrouvé dans la symptomatologie respiratoire des soudeurs ayant participé à notre étude. Concernant les paramètres de la fonction pulmonaire chez les soudeurs, les études divergent mais certaines retrouvent des modifications du VEMS, de la CVF et du DEP (13,82). Dans notre étude, le recrutement des témoins a été effectué afin d'obtenir des caractéristiques équivalentes aux soudeurs concernant l'âge, le sexe et le tabac. Les deux échantillons étaient comparables concernant les paramètres respiratoires étudiés (VEMS, CVF et VEMS/CVF). Malgré de petits effectifs, notre étude retrouve des résultats intéressants. Les concentrations de manganèse et de nickel dans les EBC des soudeurs exposés aux fumées de soudage provenant du procédé MIG ont été significativement plus élevées que dans les EBC des sujets témoins. La consommation tabagique n'a pas modifié cette tendance dans les EBC. De plus, la prise en compte d'indice cumulé d'exposition professionnelle sur la semaine de travail et sur l'ancienneté professionnelle (nombre d'années de soudage) a montré des concentrations significativement plus élevées de Mn et de Ni dans les EBC des soudeurs. En parallèle, le milieu urinaire a permis de mettre en évidence une différence significative concernant le nickel et le chrome chez les soudeurs malgré une faible teneur dans l'atmosphère de travail.

L'EBC est constitué majoritairement de vapeur d'eau dans lequel sont dispersées des molécules hydrosolubles provenant du revêtement des voies respiratoires. En 2009, Johnson et Morawska ont expliqué le mécanisme de formation des condensats d'air exhalé par la rupture du film liquidien formé lors de la réouverture des

bronchioles respiratoires pendant l'inspiration qui entraînerait l'aérosolisation du liquide de revêtement des voies aériennes. Plusieurs études ont mis en évidence la possibilité de détecter les métaux dans les EBC de salariés exposés professionnellement à des composés métalliques. Dans l'industrie du diamant et de la mécanique, Goldoni et al (83) ont mis en évidence en fin de poste de travail des concentrations plus élevées de cobalt et de tungstène dans les EBC de 33 salariés. Dans une autre étude, Broding et al (84) démontrent la possibilité de détecter le cobalt et le tungstène dans les EBC de 62 salariés d'une usine de traitement de métal dur. Felix et al (85) ont étudié la concentration des métaux dans les EBC chez 17 salariés d'une entreprise de recyclage de batteries, 83 salariés d'une entreprise de production de batteries versus 54 sujets non exposés travaillant dans des bureaux. Les concentrations dans les EBC de certains métaux tels que le plomb, le chrome, le nickel et le cuivre ont été significativement plus élevées chez les salariés exposés aux métaux. Dans une dernière étude intéressant l'industrie du chromage, Caglieri et al (86) ont montré la présence de chrome hexavalent dans les EBC lors de l'exposition et la persistance dans les EBC du chrome hexavalent non réduit en chrome III jusque 15h après la dernière exposition. La persistance du chrome à l'état hexavalent au niveau pulmonaire permet d'accroître sa biodisponibilité, ce qui a pour effet d'augmenter son absorption et sa toxicité au niveau des cellules pulmonaires.

Les fumées de soudage sont composées majoritairement de métaux lourds (Mn, Ni, Fe, Cr) de petites tailles capables d'atteindre le parenchyme pulmonaire profond. L'état du métal (valence) fait varier la solubilité de l'élément et donc sa capacité à se dissoudre dans le revêtement épithélial bronchiolaire. Taube et al (87) ont montré récemment que la technique de soudage entraînait une variation de la solubilité du métal constitutif de la fumée de soudage. Les fumées issues du soudage d'acier

inoxydable, riches en chrome et en nickel, entraînent plus d'effets toxiques sur le poumon et ont une biopersistance accrue contrairement aux fumées de soudage d'acier noir contenant majoritairement du fer (60). Des études récentes ont confirmé la possibilité de détecter différents métaux dans les EBC de soudeurs. En 2008, Fireman et al (88) ont comparé les EBC de 46 soudeurs asymptomatiques de l'armée israélienne exposés à l'aluminium / fer (Groupe 1, n=30) ou au cadmium / chrome / fer / plomb / nickel (Groupe 2, n= 16) versus 27 sujets non exposés. Le chrome et le nickel n'ont pas été retrouvés dans les EBC probablement par un manque de sensibilité de la méthode de détection. En 2012, dans des EBC de soudeurs d'acier doux, Hoffmeyer et al (89) retrouvent la présence d'une concentration significative de chrome et de nickel provenant probablement du fil électrode. Dans notre étude, le manganèse a pu être détecté dans tous les EBC des soudeurs et témoin. Le nickel a pu être détecté dans tous les EBC de soudeurs mais seulement 60% des EBC témoins. Malgré une faible teneur atmosphérique (0,19 mg/m<sup>3</sup> en moyenne pour le manganèse et 0,03 mg/m<sup>3</sup> en moyenne pour le nickel) et le port de protection respiratoire, les concentrations en manganèse et en nickel dans les EBC des soudeurs exposés aux fumées de soudage issu du procédé MIG étaient significativement plus élevées que dans les EBC des sujets témoins.

Hoffmeyer et al (90) ont montré en 2011 que la méthode de prélèvement pouvait influencer les résultats des analyses. Le recueil des condensats d'air exhalé par Ecoscreen 1ère génération entraînait une contamination des EBC par imprégnation du revêtement en téflon. Le modèle ECoScreen2 est une condensation à usage unique jetable avec un système de collecte composé d'une surface de polyéthylène spéciale, plus adapté au recueil des EBC. Les auteurs avaient démontré des concentrations significativement plus élevées de fer et nickel avec ECoScreen2 dans

les EBC de 36 soudeurs travaillant à la fois de l'acier noir et de l'acier inoxydable dans 3 entreprises différentes versus des EBC de sujets non exposés. A contrario, le chrome n'avait pu être détecté dans les EBC. Contrairement aux différents travaux cités, et malgré le recueil des EBC par un appareil Ecoscreen 1<sup>ère</sup> génération responsable de contamination des échantillons, le chrome n'a pu être détecté dans les EBC de nos soudeurs.

Malgré une relative faible exposition atmosphérique, la concentration de nickel dans les EBC s'est révélée être un aussi bon marqueur dans l'évaluation de l'exposition professionnelle aux fumées de soudage.

A l'inverse, alors que l'exposition atmosphérique en fer est nettement plus importante, les concentrations de fer dans les EBC ne montrent pas de différence entre les deux groupes. Néanmoins, chez les fumeurs, les niveaux sont plus faibles.

La prise en compte d'indices cumulés d'exposition professionnelle sur la semaine de travail et sur l'ancienneté professionnelle (nombre d'années de soudage) montre des concentrations significativement plus élevées de Mn et de Ni dans les EBC. Dans des EBC de soudeurs d'acier doux, Hoffmeyer et al (89) ont démontré une corrélation entre la concentration en fer et le nombre d'années d'expérience dans le soudage. Malgré un faible effectif de soudeurs, les auteurs ont mis en évidence un lien entre les concentrations de fer dans les EBC et les marqueurs d'oxydation lipidique et du stress oxydatif notamment chez les soudeurs fumeurs, suggérant un effet synergique du tabagisme et des fumées de soudage sur la production d'espèce réactive de l'oxygène. Les différences de concentrations en fer et en Mn observées dans les EBC peuvent s'expliquer par le fait d'une compétition au niveau du transport de ces métaux. En effet, les deux métaux utilisent la DMT-1 (91,92) pour traverser la membrane cellulaire. L'exposition au Mn et au Fe des fumées de soudage se traduit

par une augmentation de l'absorption préférentielle du Fe par les cellules épithéliales des voies respiratoires par l'intermédiaire de DMT-1 en raison de la plus forte concentration de Fe dans les fumées de soudage. Les résultats observés pour Mn-EBC et Fe-EBC pourraient ainsi s'expliquer par la faible absorption pulmonaire du Mn par les cellules épithéliales conduisant à une plus forte concentration de Mn dans l'épithélium respiratoire qui participe à la composition du condensat.

Alors que le chrome n'a pas été détecté dans les EBC, une différence significative concernant le chrome urinaire a pu être observée chez nos soudeurs. Le milieu urinaire a également permis de mettre en évidence une différence significative concernant le nickel chez nos soudeurs mais pas pour le manganèse. Dans leur étude dans l'industrie du chromage, Cagliari et *al* (86) ont mis en évidence chez 24 salariés une corrélation entre les concentrations de chrome dans les EBC et les concentrations de chrome dans les urines. Dans l'industrie du diamant et de la mécanique, Goldoni et *al* (83) ont établi une corrélation significative entre les concentrations de cobalt et de tungstène dans les EBC et dans les urines. A l'inverse de Goldoni et *al*, Broding et *al* (84) ne retrouvaient pas de corrélation entre le cobalt et le tungstène des EBC et des urines. Dans notre étude, aucune corrélation n'a pu être mise en évidence entre les concentrations de Mn-EBC et de Mn-U ainsi qu'entre les concentrations de Ni-EBC et de Ni-U. Ceci suggère que l'analyse des condensats offre des informations toxicocinétique différentes de celles fournies par le milieu urinaire. En particulier pour le manganèse, la persistance de la significativité de l'exposition dans les condensats à contrario du milieu urinaire après ajustement par le tabagisme et par l'indice d'exposition cumulée d'une semaine de travail (CIW) suggère que l'étude des métaux dans les EBC peut être un meilleur reflet de

l'exposition aux métaux au niveau du poumon. La concentration de manganèse urinaire peut être influencée par le tabagisme mais néanmoins reste un bon marqueur d'exposition professionnelle sur le long terme (persistance de l'effet d'exposition sur l'indice d'exposition cumulé WY).

Quelques études récentes ont démontré dans les EBC de salariés exposés à des composés métalliques un lien entre les concentrations en métaux et des perturbations des biomarqueurs du stress oxydatif. Citons notamment l'étude de Goldoni et al (83) qui a corrélié la concentration en cobalt dans les EBC de 33 salariés à des biomarqueurs de peroxydation lipidique (malondialdéhyde). Dans une autre étude, Caglieri et al (86) ont établi dans les EBC de 24 salariés de l'industrie du chromage un lien entre les concentrations de chrome et les concentrations de biomarqueurs de la production de radicaux libres (tels que le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) et la malondialdéhyde (MDA)).

Dans la littérature, les résultats de l'étude des biomarqueurs dans les EBC chez les soudeurs divergent d'une part en raison de l'importante variabilité des expositions professionnelles aux fumées de soudage (technique, métal de base, apprêts, aspiration, protection individuelle...) et d'autres part pour des raisons techniques d'ajustement des méthodes de prélèvements et d'analyses en laboratoire.

Hoffmeyer et al (93) ont mis en évidence chez des soudeurs non fumeurs un lien entre l'exposition aux fumées de soudage d'acier doux en technique MAG fil plein et la baisse des LTB 4-EBC, marqueurs de l'inflammation du parenchyme pulmonaire. Les auteurs ont démontré que le procédé de soudage influence le niveau d'inflammation des voies respiratoires. Cette étude a porté sur 58 soudeurs d'acier doux utilisant soit la technique MAG fil plein (n=29) soit la technique MAG fil fourré

(n=29). Dans les EBC, la concentration en 8-iso-PGF 2 $\alpha$  était plus élevée chez les soudeurs utilisant le procédé avec fil fourré. Des concentrations en LTB4 plus faible dans les EBC ont été mesurées chez les soudeurs non-fumeurs utilisant un fil plein. Cette étude suggère un effet accru d'irritation dans les voies respiratoires inférieures chez les soudeurs d'acier doux en raison de l'application du procédé MAG fil fourré par rapport au MAG fil plein, probablement associé à une augmentation des émissions de fumées de soudure dans le procédé MAG fil fourré. Une autre étude de Hoffmeyer et *al* (89) a corrélié la majoration du stress oxydatif pulmonaire à l'exposition aux fumées de soudage d'acier doux chez les soudeurs fumeurs en lien avec l'augmentation de la concentration en fer dans les EBC. Fireman et *al* (88) ont également démontré la majoration du stress oxydatif pulmonaire (élévation H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) lors de l'exposition aux fumées de soudage dans l'armée israélienne.

Selon les études de Brand et *al* (13) et Gube et *al* (94), l'exposition aux fumées de soudage augmente significativement le stress nitrosant au niveau du parenchyme pulmonaire (concentrations de nitrates dans les EBC). Gube et *al* (94) ont étudié les effets du soudage, l'impact du tabagisme et des équipements de protection sur les biomarqueurs des condensats de l'air exhalé de 45 soudeurs en comparant à 24 sujets témoins. Alors que les concentrations urinaires de l'aluminium, du nickel et du chrome étaient faiblement augmentées chez les soudeurs, les concentrations de nitrates dans les EBC des soudeurs étaient plus élevées que chez les sujets non exposés avant la prise de poste et après l'exposition professionnelle. L'utilisation d'équipement de protection pendant le travail a entraîné une baisse significative des concentrations de nitrites, de nitrates et de MDA dans les EBC après le travail. Les niveaux de concentration en peroxyde d'hydrogène ont augmenté si le salarié avait

fumé pendant le travail signifiant que le peroxyde d'hydrogène est un marqueur plus sensible du tabagisme que des fumées de soudage.

Dans notre étude, nous avons étudié différents biomarqueurs dans les condensats d'air exhalé : marqueur de l'inflammation (protéines totales), marqueur du stress oxydant (8-isoprostane) et marqueur du stress nitrosant (nitrites/nitrates). Nos résultats retrouvent des concentrations sensiblement identiques entre les soudeurs en technique MIG sur acier doux et les sujets non exposés concernant tous les paramètres étudiés. Nous n'avons pas constaté l'impact du tabagisme sur les biomarqueurs du stress oxydatif et du stress nitrosant du parenchyme pulmonaire, ceci pouvant être lié à la réalisation d'un unique recueil des EBC en fin de poste et fin de semaine de travail. En 2013, Brand et al (82) ont émis l'hypothèse d'effets retardés de l'exposition aux fumées de soudage suite à l'analyse d'EBC de 12 hommes non fumeurs exposés à des fumées de soudage issues du procédé MAG dans une chambre d'exposition expérimentale. Dans leur étude, aucun effet significatif n'a été mis en évidence tant dans les paramètres de la fonction respiratoire que dans les biomarqueurs d'air exhalé (nitrites, nitrates, nitrotyrosines, malondialdéhyde) chez les 12 sujets. Les auteurs ont avancé d'autres hypothèses pour expliquer leurs résultats dont notamment l'âge moyen des sujets (31 ans) et l'absence de problèmes de santé notamment respiratoires chez les sujets. Dans notre étude, les salariés sélectionnés n'avaient aucun antécédent respiratoire particulier et un âge moyen de 42 ans chez les soudeurs et de 40 ans chez les témoins. Etant donné que nous avons constaté préalablement par l'analyse des EBC l'imprégnation significative du parenchyme pulmonaire profond de nos soudeurs par les différents métaux que constituent les fumées de soudage, nous pouvons supposer que cette imprégnation n'est pas suffisante pour entraîner une

inflammation du parenchyme pulmonaire. Celle-ci est probablement fonction de la durée et de l'intensité de l'exposition professionnelle. L'effet sur les biomarqueurs de l'imprégnation métallique liée à l'exposition aux fumées de soudage issues du procédé MIG sera certainement retardé dans le temps comme Brand et *al* l'ont suggéré dans leur étude récente. Un suivi longitudinal de nos soudeurs serait intéressant pour permettre de confirmer cette hypothèse.

Dans l'évaluation de l'exposition professionnelle, la mesure du FeNO semble un indicateur plus sensible que la spirométrie dans diverses études récentes (72-76). Kim et *al* ont mis en évidence une corrélation significative inversée entre le log FeNO et la transformation logarithmique des concentrations urinaires de vanadium, de manganèse, de nickel, de plomb et de cuivre chez 32 chaudronniers exposés à des huiles minérales résiduelles pendant 5 jours de travail consécutifs (77). Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence une différence significative de la mesure de la FeNO chez nos soudeurs sains ( $p=0,75$ ).

Différentes études suggèrent que l'exposition professionnelle à des agents pneumotoxiques (agents chimiques, poussières, métaux..) entraîne une perturbation des biomarqueurs de l'inflammation dans les EBC alors même que les tests spirométriques et la mesure de la FeNO restent normaux. Dans le secteur du nettoyage hospitalier, Corradi et *al* (95) ont démontré l'augmentation des concentrations de peroxyde d'hydrogène dans les EBC chez les 40 salariés n'ayant aucun antécédent respiratoire avec une spirométrie et un FeNO normaux. Dans une autre étude récente, Corradi et *al* (96) ont mis en évidence chez des coiffeurs ( $n=35$ ), ayant des paramètres spirométriques normaux et une mesure du FeNO dans les limites des normes, une augmentation du stress oxydatif. Le MDA et le peroxyde d'hydrogène était plus élevés dans les EBC des coiffeurs en fin de poste versus

début de poste. De plus, le peroxyde d'hydrogène était plus élevé dans les EBC un jour de repos versus une population témoin non exposée. L'analyse des biomarqueurs de l'inflammation dans les EBC représenterait selon Mutti et *al* (58), les marqueurs infracliniques de l'effet des pneumotoxiques sur le parenchyme pulmonaire. L'étude des EBC est une approche complémentaire de la mesure du FeNO pour l'évaluation de l'exposition professionnelle.

## **CONCLUSIONS**

Notre travail a permis de démontrer l'intérêt des nouvelles méthodes non invasives dans l'évaluation de l'impact des pneumotoxiques sur le parenchyme pulmonaire. Malgré de petits effectifs, nos travaux retrouvent des concentrations de Mn et de Ni élevés dans les EBC de nos soudeurs. Nous avons pu corrélérer la teneur en Mn et en Ni dans les EBC étudiés à l'intensité de l'exposition professionnelle aux fumées de soudage par la prise en compte d'indice cumulé d'exposition professionnelle sur la semaine de travail et sur l'ancienneté professionnelle (nombre d'années de soudage). L'absence de corrélation avec les concentrations urinaires en Mn et en Ni permet de suggérer que l'analyse des EBC est une approche complémentaire pour l'évaluation de l'exposition professionnelle en apportant des informations toxicocinétiques différentes. L'absence de quantification des biomarqueurs de l'inflammation et du stress oxydant dans le condensat peut être liée à la bonne santé de nos soudeurs et dont la charge pulmonaire en élément métallique n'est pas suffisante pour initier une réaction inflammatoire. Il est possible que les effets de cette exposition soient retardés dans le temps et un suivi longitudinal de nos soudeurs serait intéressant pour permettre de confirmer cette hypothèse.

## ANNEXES

Type d'Exposition	pH EBC	H2O2 EBC	Nitrate EBC	MDA EBC	8Iso EBC	LTB4 EBC	Métal EBC	Auteur (réf)
Fumées de soudage Al,Fe,Cr,Pb,Ni,Cd		+++					Cr et Ni non détecté	Fireman (88)
Fumées soudage			+++					Gube (94)
Fumées soudage tabagisme		+++						Gube (94)
Fumées de soudage tabagisme	---							Boyce (97)
Fumées de soudage Acier doux					+++ fumeur	+ non fumeur	Cr, Ni (fil électrode) Fe (ancienneté d'exposition)	Hoffmeyer (89)
Fumées de soudage Acier doux Acier inoxydable							Ni,Fe Cr non détecté	Hoffmeyer (90)
Fumées de soudage Acier doux MAG fil fourré	---				+++			Hoffmeyer (93)
Fumées de soudage Acier doux MAG fil plein						--- non fumeur		Hoffmeyer (93)
Fumées de soudage Arc manuel /matériau allié			+++					brand (13)
Fumées de soudage Equipement protection			---	---				Gube (94)

Tableau 10 : Synthèse de l'effet des fumées de soudage sur les biomarqueurs des condensats de l'air exhalé

# **BIBLIOGRAPHIE**

1. Syndicat des entreprises de technologie de production. Guide de mise en œuvre des technologies du soudage-coupage. Recommandations sécurité-soudage. Courbevoie : SYMOP ; 2010.
2. Thaon I, Guillemin M, Gonzalez M, Cantineau A. Risques toxiques et pathologies professionnelles liés au soudage métallique. In : Pathologie professionnelle et de l'environnement : Editions Scientifiques et médicales Elsevier ; 2001, 16-538-B-10 : 9p.
3. Alsace Santé au Travail 67. Principaux procédés de soudage : description, démarche d'évaluation et de prévention des risques. Strasbourg : Alsace Santé au Travail ; 2012.
4. Antonini JM. Health effects of welding. Crit Rev Toxicol. 2003;33(1):61-103.
5. Antonini JM, Lawryk NJ, Krishna Murthy GG, Brain JD. Effect of welding fumes solubility on lung macrophage viability and function in vitro. J Toxicol Environ Health A. 1999 Nov 26;58(6):343-63.
6. Sobaszek A, Boulenguez C, Frimat P, Robin H, Haguenoer JM, Edme JL. Acute respiratory effects of exposure to stainless steel and mild steel welding fumes. J Occup Environ Med. 2000 Sep;42(9):923-31.
7. Villaume JE, Wasti K, Liss-Suter D, Hsiao S. In: Effects of Welding on Health : American Welding Society Eds;1979, Volume 1.
8. Akselsson KR, Desaedeleer GG, Johansson TB, Winchester JW. Particle size distribution and human respiratory deposition of trace metals in indoor work environments. Ann Occup Hyg. 1976 Dec;19(3-4):225-38.

9. Lauwerys RR. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. Masson. 5ème édition. Issy les Moulineaux: Masson; 2007.
10. International Agency for Research on Cancer. monographs on the evaluation of the cancerogenic risks to humans. chromium, nickel and welding. Lyon : IARC ; 1990.
11. Ozdemir O, Numanoğlu N, Gönüllü U, Savaş I, Alper D, Gürses H. Chronic effects of welding exposure on pulmonary function tests and respiratory symptoms. *Occup Environ Med.* 1995 Dec;52(12):800-3.
12. Sobaszek A, Edme JL, Boulenguez C, Shirali P, Mereau M, Robin H, Haguenoer JM. Respiratory symptoms and pulmonary function among stainless steel welders. *J Occup Environ Med.* 1998 Mar;40(3):223-9.
13. Brand P, Gube M, Gerards K, Bertram J, Kaminski H, John AC, Kuhlbusch T, Wiemann M, Eisenbeis C, Winkler R, Kraus T. Internal exposure, effect monitoring, and lung function in welders after acute short-term exposure to welding fumes from different welding processes. *J Occup Environ Med.* 2010 Sep;52(9):887-92.
14. Coggon D, Inskip H, Winter P, Pannett B. Lobar pneumonia: an occupational disease in welders. *Lancet.* 1994 Jul 2;344(8914):41-3.
15. Boshnakova E, Divanyan H, Zlatarov I, Marovsky S, Kisyova K, Zanev D, Karev G, Marinova T. Immunological screening of welders. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol.* 1989;33(4):379-82.
16. Tuschl H, Weber E, Kovac R. Investigations on immune parameters in welders. *J Appl Toxicol.* 1997 Nov-Dec;17(6):377-83.

17. Kalliomäki PL, Sutinen S, Kelhä V, Lakomaa E, Sortti V, Sutinen S. Amount and distribution of fume contaminants in the lungs of an arc welder post mortem. *Br J Ind Med.* 1979 Aug;36(3):224-30.
18. Buerke U, Schneider J, Rösler J, Voitowitz HJ. Interstitial pulmonary fibrosis after severe exposure to welding fumes. *Am J Ind Med.* 2002 Apr;41(4):259-68.
19. Rodríguez E, Ferrer J, Martí S, Zock JP, Plana E, Morell F. Impact of occupational exposure on severity of COPD. *Chest.* 2008 Dec;134(6):1237-43
20. Sharifian SA, Loukzadeh Z, Shojaoddiny-Ardekani A, Aminian O. Pulmonary adverse effects of welding fume in automobile assembly welders. *Acta Med Iran.* 2011;49(2):98-102.
21. Holm M, Kim JL, Lillienberg L, Storaas T, Jögi R, Svanes C, Schlünssen V, Forsberg B, Gíslason T, Janson C, Torén K; RHINE Study Group, Northern Europe. Incidence and prevalence of chronic bronchitis: impact of smoking and welding. The RHINE study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012 Apr;16(4):553-7.
22. Sobaszek A, Boulenguez C, Edme JL, Bohard H, Diebold F, Mereau M, Shirali P, Haguenoer JM, Robin H. Étude comparative des effets respiratoires chroniques du soudage inox et acier doux contre témoins. *Archives des maladies professionnelles et de médecine du travail.* 1996 ; 57(8) :580-586.
23. Turaka K, Shields CL, Shah CP, Say EA, Shields JA. Bilateral uveal melanoma in an arc welder. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011 Jan;249(1):141-4.
24. Shah CP, Weis E, Lajous M, Shields JA, Shields CL. Intermittent and chronic ultraviolet light exposure and uveal melanoma: a meta-analysis. *Ophthalmology.* 2005 Sep;112(9):1599-607.

25. El Ghissassi F, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Cogliano V; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens--part D: radiation. *Lancet Oncol.* 2009 Aug;10(8):751-2.
26. Rice MB, Cavallari J, Fang S, Christiani D. Acute decrease in HDL cholesterol associated with exposure to welding fumes. *J Occup Environ Med.* 2011 Jan;53(1):17-21.
27. Rasmussen KH, Jepsen JR. The organic psychosyndrome in electric arc welders. A possible sequela of manganese toxicity. *Ugeskr Laeger.* 1987 Dec 14;149(51):3497-8. Danish.
28. Nelson K, Golnick J, Korn T, Angle C. Manganese encephalopathy: utility of early magnetic resonance imaging. *Br J Ind Med.* 1993 Jun;50(6):510-3.
29. Criswell SR, Perlmutter JS, Videen TO, Moerlein SM, Flores HP, Birke AM, Racette BA. Reduced uptake of [<sup>18</sup>F]FDOPA PET in asymptomatic welders with occupational manganese exposure. *Neurology.* 2011 Apr 12;76(15):1296-301.
30. Tola S, Kalliomäki PL, Pukkala E, Asp S, Korkala ML. Incidence of cancer among welders, platers, machinists, and pipe fitters in shipyards and machine shops. *Br J Ind Med.* 1988; 45(4):209-18.
31. Puntoni R, Merlo F, Borsa L, Reggiardo G, Garrone E, Ceppi M. A historical cohort mortality study among shipyard workers in Genoa, Italy. *Am J Ind Med.* 2001 Oct;40(4):363-70.
32. Steenland K. Ten-year update on mortality among mild-steel welders. *Scand J Work Environ Health.* 2002 Jun;28(3):163-7.

33. Siew SS, Kauppinen T, Kyyrönen P, Heikkilä P, Pukkala E. Exposure to iron and welding fumes and the risk of lung cancer. *Scand J Work Environ Health*. 2008 Dec;34(6):444-50.
34. Wild P, Moulin JJ. Update of a meta-analysis on lung cancer and welding. *Scand J Work Environ Health*. 2006 ; 32(1):22-31.
35. Becker N. Cancer mortality among arc welders exposed to fumes containing chromium and nickel. Results of a third follow-up: 1989-1995. *J Occup Environ Med*. 1999 Apr;41(4):294-303.
36. Gustavsson P, Jakobsson R, Johansson H, Lewin F, Norell S, Rutkvist LE. Occupational exposures and squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, larynx, and oesophagus: a case-control study in Sweden. *Occup Environ Med*. 1998 Jun;55(6):393-400.
37. Mai DH, Suh M, Proctor DM. Occupational exposure to hexavalent chromium and cancers of the gastrointestinal tract: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. 2010 ; 34(4):388-99.
38. Hedenstedt A, Jenssen D, Lidestein B-M, Ramel C, Rannug U, Stern RM. Mutagenicity of fume particles from stainless steel welding. *Scand J Work Environ Health*. 1977 Dec;3(4):203-11.
39. Knudsen LE, Boisen T, Christensen JM, Jelnes JE, Jensen GE, Jensen JC, Lundgren K, Lundsteen C, Pedersen B, Wassermann K, et al. Biomonitoring of genotoxic exposure among stainless steel welders. *Mutat Res*. 1992 May 16;279(2):129-43.
40. Danadevi K, Rozati R, Reddy PP, Grover P. Semen quality of Indian welders occupationally exposed to nickel and chromium. *Reprod Toxicol*. 2003 ; 17(4):451-6.

41. Crucq S. Exposition soudeurs valenciennes [Mémoire]. DES Médecine du Travail : Lille; 2010. 70 p.
42. Keane M, Stone S, Chen B. Welding fumes from stainless steel gas metal arc processes contain multiple manganese chemical species. *J Environ Monit.* 2010 May;12(5):1133-40.
43. Martinez-Finley EJ, Gavin CE, Aschner M, Gunter TE. Manganese neurotoxicity and the role of reactive oxygen species. *Free Radic Biol Med.* 2013 Sep;62:65-75.
44. Andersen ME, Gearhart JM, Clewell HJ 3rd. Pharmacokinetic data needs to support risk assessments for inhaled and ingested manganese. *Neurotoxicology.* 1999 Apr-Jun;20(2-3):161-71.
45. McMillan G. Is electric arc welding linked to manganism or Parkinson's disease?. *Toxicol Rev.* 2005;24(4):237-57.
46. Topham N, Wang J, Kalivoda M, Huang J, Yu KM, Hsu YM, Wu CY, Oh S, Cho K, Paulson K. Control of Cr<sup>6+</sup> emissions from gas metal arc welding using a silica precursor as a shielding gas additive. *Ann Occup Hyg.* 2012 Mar;56(2):233-41.
47. Cohen MD, Kargacin B, Klein CB, Costa M. Mechanisms of chromium carcinogenicity and toxicity. *Crit Rev Toxicol.* 1993;23(3):255-81.
48. Barceloux DG. Chromium. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1999;37(2):173-94.
49. Welinder H, Littorin M, Gullberg B, Skerfving S. Elimination of chromium in urine after stainless steel welding. *Scand J Work Environ Health.* 1983 Oct;9(5):397-403.

50. Sjögren B, Hansen KS, Kjuus H, Persson PG. Exposure to stainless steel welding fumes and lung cancer: a meta-analysis. *Occup Environ Med.* 1994 May;51(5):335-6.
51. Edmé JL, Shirali P, Mereau M, Sobaszek A, Boulenguez C, Diebold F, Haguenoer JM. Assessment of biological chromium among stainless steel and mild steel welders in relation to welding processes. *Int Arch Occup Environ Health.* 1997;70(4):237-42.
52. Werfel U, Langen V, Eickhoff I, Schoonbrood J, Vahrenholz C, Brauksiepe A, Popp W, Norpoth K. Elevated DNA single-strand breakage frequencies in lymphocytes of welders exposed to chromium and nickel. *Carcinogenesis.* 1998 ; 19(3):413-8.
53. Johnson GR, Morawska L. The mechanism of breath aerosol formation. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2009 Sep;22(3):229-37.
54. Effros RM, Casaburi R, Porszasz J, Morales EM, Rehan V. Exhaled breath condensates: analyzing the expiratory plume. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Apr 15;185(8):803-4.
55. Antonini JM, Roberts JR, Schwegler-Berry D, Mercer RR. Comparative Microscopic Study of Human and Rat Lungs After Overexposure to Welding Fume. *Ann Occup Hyg* *Ann Occup Hyg.* 2013 Jun 24.
56. Antonini JM, Roberts JR, Stone S, Chen BT, Schwegler-Berry D, Chapman R, Zeidler-Erdely PC, Andrews RN, Frazer DG. Persistence of deposited metals in the lungs after stainless steel and mild steel welding fume inhalation in rats. *Arch Toxicol.* 2011 May;85(5):487-98.
57. Goldoni M, Caglieri A, Corradi M, Poli D, Rusca M, Carbognani P, Mutti A. Chromium in exhaled breath condensate and pulmonary tissue of non-small

- cell lung cancer patients. *Int Arch Occup Environ Health*. 2008 Feb;81(4):487-93.
58. Mutti A, Corradi M, Goldoni M, Vettori MV, Bernard A, Apostoli P. Exhaled metallic elements and serum pneumoproteins in asymptomatic smokers and patients with COPD or asthma. *Chest*. 2006 May;129(5):1288-97.
59. Falgayrac G, Chérot-Kornobis N, Broucker V de, Hulo S, Edmé J, Sobaszek A, et al. Noninvasive molecular identification of particulate matter in lungs by Raman microspectrometry. *J Raman Spectrosc*. 2011 juin 1;42(6):1484-7.
60. Antonini JM, Taylor MD, Zimmer AT, Roberts JR. Pulmonary responses to welding fumes : role of metal constituents. *J Toxicol Environ Health A*. 2004 Feb 13;67(3):233-49.
61. Goldoni M, Caglieri A, De Palma G, Acampa O, Gergelova P, Corradi M, Apostoli P, Mutti A. Chromium in exhaled breath condensate (EBC), erythrocytes, plasma and urine in the biomonitoring of chrome-plating workers exposed to soluble Cr(VI). *J Environ Monit*. 2010 Feb;12(2):442-7.
62. Corradi M, Gergelova P, Mutti A. Use of exhaled breath condensate to investigate occupational lung diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010 avr;10(2):93-8.
63. Chérot-Kornobis N, Hulo S, de Broucker V, Hassoun S, Lepage N, Edmé JL, Sobaszek A. Induced sputum, exhaled NO, and breath condensate in occupational medicine. *J Occup Environ Med*. 2012 Aug;54(8):922-7.
64. Syslová K, Kacer P, Kuzma M, Najmanová V, Fenclová Z, Vlcková S, et al. Rapid and easy method for monitoring oxidative stress markers in body fluids of patients with asbestos or silica-induced lung diseases. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2009 août 15;877(24):2477-86.

65. Syslová K, Kačer P, Kuzma M, Pankráčová A, Fenclová Z, Vlčková Š, et al. LC-ESI-MS/MS method for oxidative stress multimarker screening in the exhaled breath condensate of asbestosis/silicosis patients. *J Breath Res.* 2010 mar;4(1):017104.
66. Chow S, Campbell C, Sandrini A, Thomas PS, Johnson AR, Yates DH. Exhaled breath condensate biomarkers in asbestos-related lung disorders. *Respir Med.* 2009 Aug;103(8):1091-7.
67. Klusackova P, Lebedova J, Kacer P, et al. Leukotrienes and 8-isoprostane in exhaled breath condensate in bronchoprovocation tests with occupational allergens. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2008; 78 (4–5):281–292.
68. de Broucker V, Hulo S, Cherot-Kornobis N, Lartigau-Sezary I, Matran R, Sobaszek A, Edme JL. Interest of exhaled biomarkers in occupational asthma to latex: a case report. *Arch Environ Occup Health.* 2012;67(3):170-6.
69. Mutti A, Corradi M. Recent developments in human biomonitoring: non-invasive assessment of target tissue dose and effects of pneumotoxic metals. *Med Lav.* 2006 Mar-Apr;97(2):199-206.
70. Chérot-Kornobis N. Evaluation méthodologique et clinique des marqueurs de l'atteinte pulmonaire dans l'air exhalé. Comparaison de sujets présentant une pathologie respiratoire chronique et de sujets sains [Thèse]. Médecine et santé au travail : Lille ; 2012. 133p.
71. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P, Taylor DR. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Feb 15;169(4):473-8.

72. Barbinova L, Baur X. Increase in exhaled nitric oxide (eNO) after work-related isocyanate exposure. *Int Arch Occup Environ Health*. 2006 May;79(5):387-95.
73. Ferrazzoni S, Scarpa MC, Guarnieri G, Corradi M, Mutti A, Maestrelli P. Exhaled nitric oxide and breath condensate pH in asthmatic reactions induced by isocyanates. *Chest*. 2009 Jul;136(1):155-62.
74. Pala G, Pignatti P, Moscato G. The use of fractional exhaled nitric oxide in investigation of work-related cough in a hairdresser. *Am J Ind Med*. 2011 Jul;54(7):565-8.
75. Baatjies R, Jeebhay MF. Sensitisation to cereal flour allergens is a major determinant of elevated exhaled nitric oxide in bakers. *Occup Environ Med*. 2013 May;70(5):310-6.
76. Vizcaya D, Mirabelli MC, Orriols R, Antó JM, Barreiro E, Burgos F, Arjona L, Gomez F, Zock JP. Functional and biological characteristics of asthma in cleaning workers. *Respir Med*. 2013 May;107(5):673-83.
77. Kim JY, Hauser R, Wand MP, Herrick RF, Houk RS, Aeschliman DB, Woodin MA, Christiani DC. Association of expired nitric oxide with urinary metal concentrations in boilermakers exposed to residual oil fly ash. *Am J Ind Med*. 2003 Nov;44(5):458-66.
78. Institut national de recherche et de sécurité. Métaux-métalloïdes - Fiche Metropol 003/V01. Paris : INRS ; 2008.
79. Similowski T, Straus C. Pulmonary function testing: dissemination in French of the European recommendations. *Rev Mal Respir*. 2007 Mar;24(3 Pt 2):2S5-7.
80. American Thoracic Society; European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline

measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Apr 15;171(8):912-30.

81. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, Olin AC, Plummer AL, Taylor DR; American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Sep 1;184(5):602-15.
82. Brand P, Bischof K, Siry L, Bertram J, Schettgen T, Reisgen U, Kraus T, Gube M. Exposure of healthy subjects with emissions from a gas metal arc welding process: part 3--biological effect markers and lung function. *Int Arch Occup Environ Health.* 2013 Jan;86(1):39-45.
83. Goldoni M, Catalani S, De Palma G, Manini P, Acampa O, Corradi M, Bergonzi R, Apostoli P, Mutti A. Exhaled breath condensate as a suitable matrix to assess lung dose and effects in workers exposed to cobalt and tungsten. *Environ Health Perspect.* 2004 Sep;112(13):1293-8.
84. Broding HC, Michalke B, Göen T, Drexler H. Comparison between exhaled breath condensate analysis as a marker for cobalt and tungsten exposure and biomonitoring in workers of a hard metal alloy processing plant. *Int Arch Occup Environ Health.* 2009 Apr;82(5):565-73.
85. Félix PM, Almeida SM, Pinheiro T, Sousa J, Franco C, Wolterbeek HT. Assessment of exposure to metals in lead processing industries. *Int J Hyg Environ Health.* 2013 Jan;216(1):17-24.
86. Caglieri A, Goldoni M, Acampa O, Andreoli R, Vettori MV, Corradi M, Apostoli P, Mutti A. The effect of inhaled chromium on different exhaled breath

- condensate biomarkers among chrome-plating workers. *Environ Health Perspect.* 2006 Apr;114(4):542-6.
87. Taube F. Manganese in occupational arc welding fumes--aspects on physiochemical properties, with focus on solubility. *Ann Occup Hyg.* 2013 Jan;57(1):6-25.
88. Fireman E, Lerman Y, Stark M, Schwartz Y, Ganor E, Grinberg N, Frimer R, Landau DA, Zilberberg M, Barenboim E, Jacovovitz R. Detection of occult lung impairment in welders by induced sputum particles and breath oxidation. *Am J Ind Med.* 2008 Jul;51(7):503-11.
89. Hoffmeyer F, Raulf-Heimsoth M, Weiss T, Lehnert M, Gawrych K, Kendzia B, Harth V, Henry J, Pesch B, Brüning T; WELDOX Study Group. Relation between biomarkers in exhaled breath condensate and internal exposure to metals from gas metal arc welding. *J Breath Res.* 2012 Jun;6(2):027105.
90. Hoffmeyer F, Weiss T, Lehnert M, Pesch B, Berresheim H, Henry J, Raulf-Heimsoth M, Broding HC, Bünger J, Harth V, Brüning T. Increased metal concentrations in exhaled breath condensate of industrial welders. *J Environ Monit.* 2011 Jan;13(1):212-8.
91. Nicolas G, Vaulont S. Deciphering the action mechanism of hepcidin. *Med Sci (Paris).* 2005 Jan;21(1):7-9.
92. Ganz T. Hepcidin--a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005 Jun;18(2):171-82.
93. Hoffmeyer F, Raulf-Heimsoth M, Lehnert M, Kendzia B, Bernard S, Berresheim H, Düser M, Henry J, Weiss T, Koch HM, Pesch B, Brüning T; Weldox Group. Impact of different welding techniques on biological effect

- markers in exhaled breath condensate of 58 mild steel welders. *J Toxicol Environ Health A*. 2012;75(8-10):525-32.
94. Gube M, Ebel J, Brand P, Göen T, Holzinger K, Reisgen U, et al. Biological effect markers in exhaled breath condensate and biomonitoring in welders: impact of smoking and protection equipment. *Int Arch Occup Environ Health*. 2010 oct;83(7):803-11.
95. Corradi M, Gergelova P, Di Pilato E, Folesani G, Goldoni M, Andreoli R, Selis L, Mutti A. Effect of exposure to detergents and other chemicals on biomarkers of pulmonary response in exhaled breath from hospital cleaners: a pilot study. *Int Arch Occup Environ Health*. 2012 May;85(4):389-96.
96. Corradi M, Sanchez Mdel M, Acampa O, Caglieri A, Goldoni M, Andreoli R, Manini P, Mutti A. Non-invasive assessment of lung pathobiology in hairdressers. *Med Lav*. 2008 Jan-Feb;99(1):49-57.
97. Boyce PD, Kim JY, Weissman DN, Hunt J, Christiani DC. pH increase observed in exhaled breath condensate from welding fume exposure. *J Occup Environ Med*. 2006 Apr;48(4):353-6.

**AUTEUR : Nom : CRUCQ**

**Prénom : SEBASTIEN**

**Date de Soutenance : 31 Octobre 2013**

**Titre de la Thèse :** *Utilité du condensat d'air exhalé chez des soudeurs pour la quantification de l'imprégnation en particules métalliques et l'évaluation de l'inflammation de leur parenchyme pulmonaire*

**Thèse - Médecine - Lille 2013**

**Cadre de classement : Médecine du Travail**

**Mots-clés :** Condensat d'air exhalé, métaux, biomarqueurs, inflammation pulmonaire, soudeur.

**Introduction :** Le condensat d'air exhalé est une technique non invasive qui apparaît prometteuse pour déterminer la teneur en métaux dans le parenchyme pulmonaire et évaluer l'inflammation qui en résulte chez des salariés exposés.

**Objectif :** Le but principal était d'évaluer la charge en métaux du parenchyme pulmonaire d'une population de soudeurs après une semaine de travail en quantifiant certains métaux dans leurs EBC. Les objectifs secondaires de notre étude étaient de corrélérer l'imprégnation métallique pulmonaire à la concentration atmosphérique des éléments métalliques contenus dans les fumées de soudage et de déterminer les effets précoces sur le parenchyme pulmonaire par le dosage dans le condensat de biomarqueurs de l'inflammation.

**Matériels et méthodes :** Une étude transversale exposé/non exposé a été réalisée chez 17 soudeurs d'une entreprise de construction de transport ferroviaire exposés de façon homogène aux fumées de soudage issues du procédé MIG. Les concentrations de différents métaux ainsi que certains marqueurs de l'inflammation ont été dosés dans les condensats recueillis après 1 semaine de travail.

**Résultats :** Les concentrations de manganèse et de nickel dans les EBC des soudeurs étaient significativement plus élevées que dans les EBC des sujets témoins. Ces concentrations étaient corrélées avec les indices cumulés d'exposition professionnelle sur la semaine de travail et sur l'ancienneté professionnelle (nombre d'années de soudage). Aucune corrélation n'a pu être établie entre les concentrations de Mn-EBC et de Mn-U ainsi qu'entre les concentrations de Ni-EBC et de Ni-U. La mesure de la FeNO et le dosage des biomarqueurs de l'inflammation n'étaient pas différents des sujets témoins.

**Conclusions :** Le condensat semble être une matrice utile à la détermination de la charge pulmonaire en élément métallique lors d'une exposition aux fumées de soudage. L'imprégnation métallique pulmonaire révélée ne semblait pas suffisante pour initier une réponse inflammatoire sur le parenchyme pulmonaire de nos soudeurs.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Paul FRIMAT**

**Assesseurs : Madame le Professeur Sophie FANTONI-QUINTON**

**Monsieur le Docteur Jean Louis EDME**

**Directeur de Thèse : Docteur Sébastien HULO**