

un
nouveau
souffle
dans le
BTP

**LES
PARTICULES
FINES**

Exposition aux fumées de soudage : quel impact sur la santé humaine ?

Pascal ANDUJAR – Créteil

Centre hospitalier Intercommunal de Créteil

Service de Pathologies Professionnelles
et de l'Environnement

Institut Santé Travail Paris-Est ; Université Paris Est Créteil

du 22 au 24
MAI 2019

METZ

Centre des Congrès
Robert Schuman

 **Inserm**
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

 **INSTITUT MONDOR
DE RECHERCHE
BIOMÉDICALE**

 **UPEC**
UNIVERSITÉ PARIS-EST CRÉTEIL

**FACULTÉ
DE MÉDECINE**

Institut Santé-Travail
UNIVERSITÉ
— PARIS-EST



**CENTRE
HOSPITALIER
INTERCOMMUNAL
CRÉTEIL**

SIST
Service Interentreprises
de Santé au Travail
BTP
Lorraine

GNMST BTP
GROUPEMENT NATIONAL MULTIDISCIPLINAIRE
DE SANTÉ AU TRAVAIL DANS LE BTP



Soudage



- ❑ **Principe** : Assemblage de deux pièces métalliques avec ou sans métal d'apport en fusion
 - ✓ Nombreuses techniques de soudage

- ❑ **Difficile d'appréhender le nombre de soudeurs +++**
 - **Dans le monde** :
 - ✓ 11 millions de soudeurs
 - ✓ 110 millions de travailleurs avec une activité partielle de soudage

IARC. Monographs (118), 2018

 - **En France** ≈ 680 000 travailleurs avec une activité de soudage

Enquête SUMER 2010

- ❑ **Nombreuses professions** :
 - ✓ soudeurs, chalumistes, métalliers, serruriers, monteurs en charpentes métalliques, chaudronniers, tuyauteurs, plombiers, chauffagistes, mécaniciens, canalisateurs TP, électromécaniciens...



Compositions des fumées de soudage



Fumées de soudage

Composition variable selon notamment :

- Technique et paramètres de soudage
- Métal soudé et métal d'apport
- Emploi de d'un décapant lors de la préparation
- présence de peinture, graisse, solvants organiques, etc

Phase gazeuse

Décomposition de l'air et des produits soudés

CO et CO₂ - Ozone (O₃)

Nox (oxydes d'azote)

Dioxyde de soufre (SO₂)

Phosgène (COCl₂)

Formaldéhyde (HCHO)

Acide chlorhydrique (HCl)

Cyanure d'hydrogène (HCN)

Colophane

Phase particulaire

Particules micrométriques (< 10 µm)

Particules nanométriques +++ (10 à 100 nm)
(5-15% en masse et > 80% en nombre)

Oxydes métalliques +++ : variables selon les procédés de soudage à base de Ni, Cd, Cr, Al, Cu, Mn, Fe, Ti, Co, Be...



Exposition aux fumées de soudage

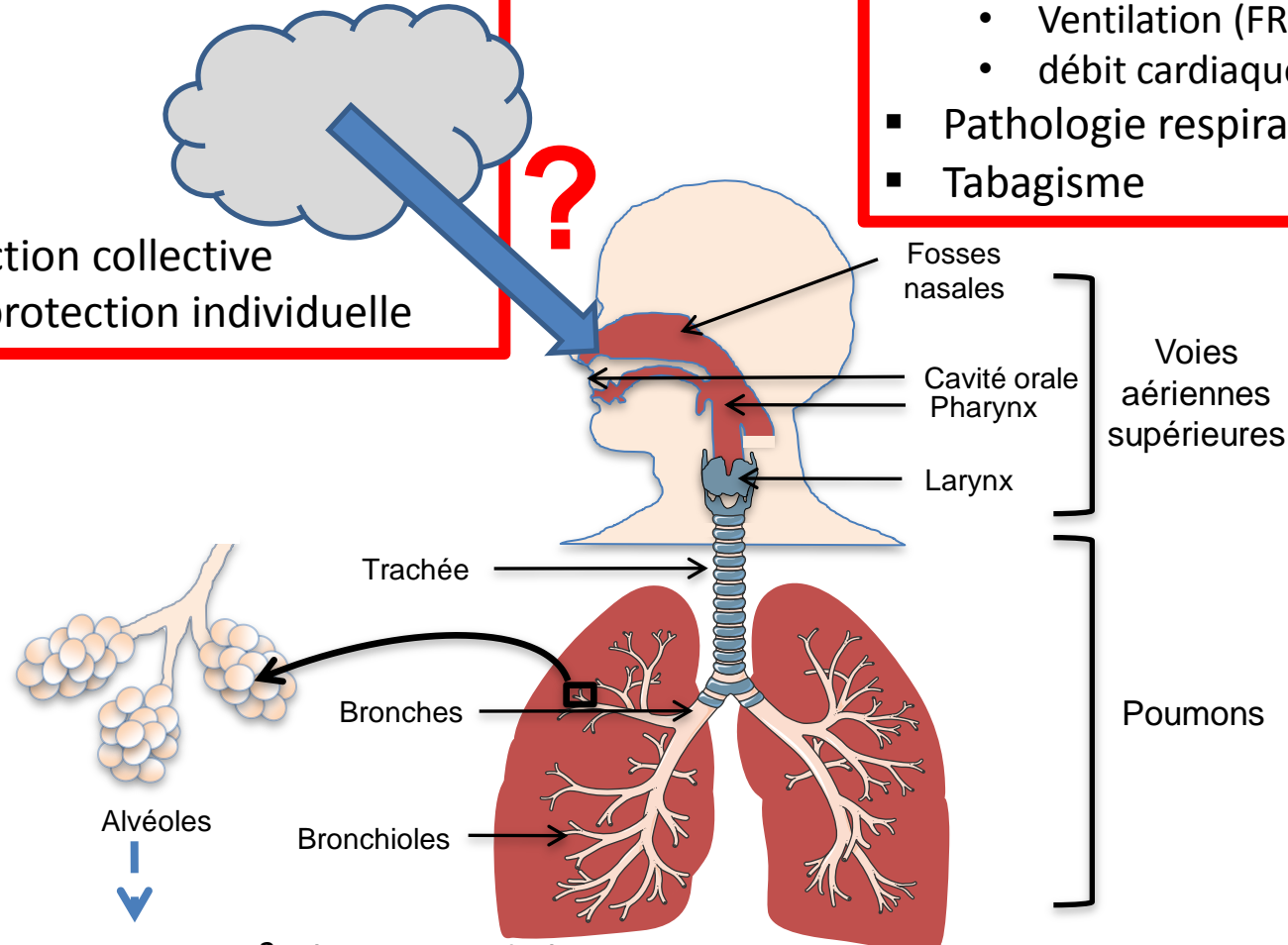


Facteurs liés à la tâche :

- Type de fumée de soudage (chimie, taille des particules...)
- Intensité
- Durée
- Confinement
- Moyens de protection collective
- Equipements de protection individuelle

Facteurs individuels :

- Activité physique :
 - Ventilation (FR, VC)
 - débit cardiaque
- Pathologie respiratoire préexistante
- Tabagisme



Surface d'échange : $\approx 200 \text{ m}^2$ chez un adulte



Pénétration particulaire dans le poumon



Taille des particules :

5 à 100 μm :

Piégeage par impact dans la cavité nasale, le pharynx et le larynx (collision avec les parois)

0,1 à 5 μm :

Déposition par sédimentation dans la trachée, les bronches, les bronchioles et les alvéoles +++

< 0,1 μm (100 nm) = nanoparticules (NP)
Collision avec les parois tout au long de l'arbre respiratoire (mouvement brownien), déposition alvéolaire possible

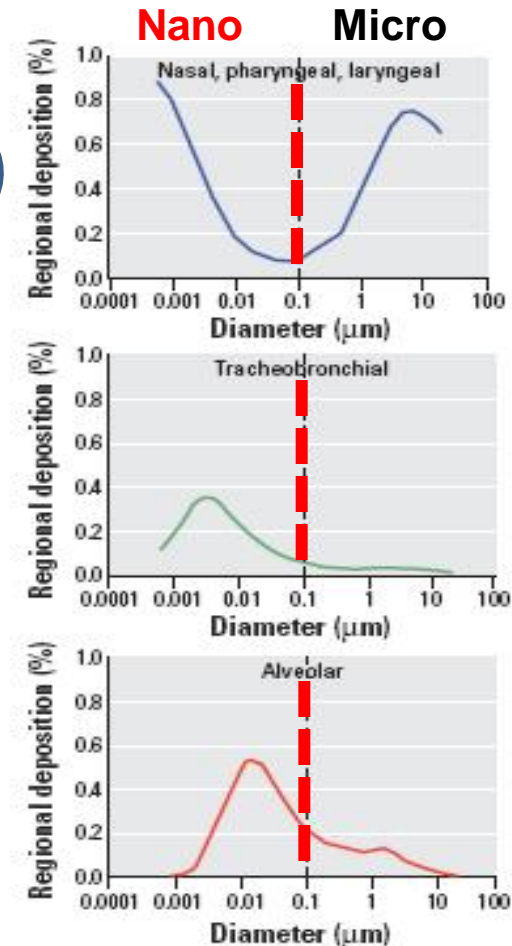
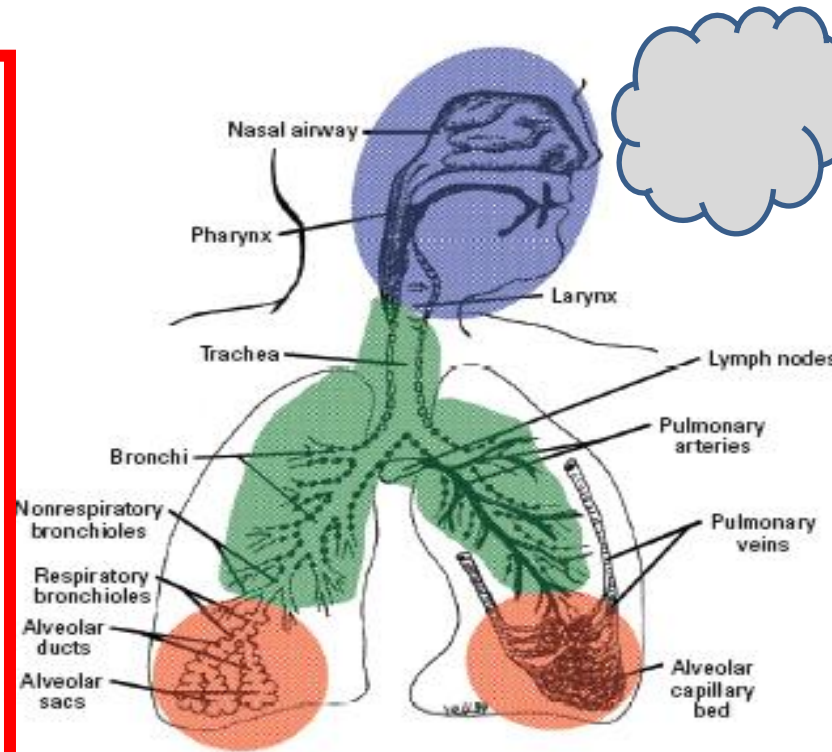
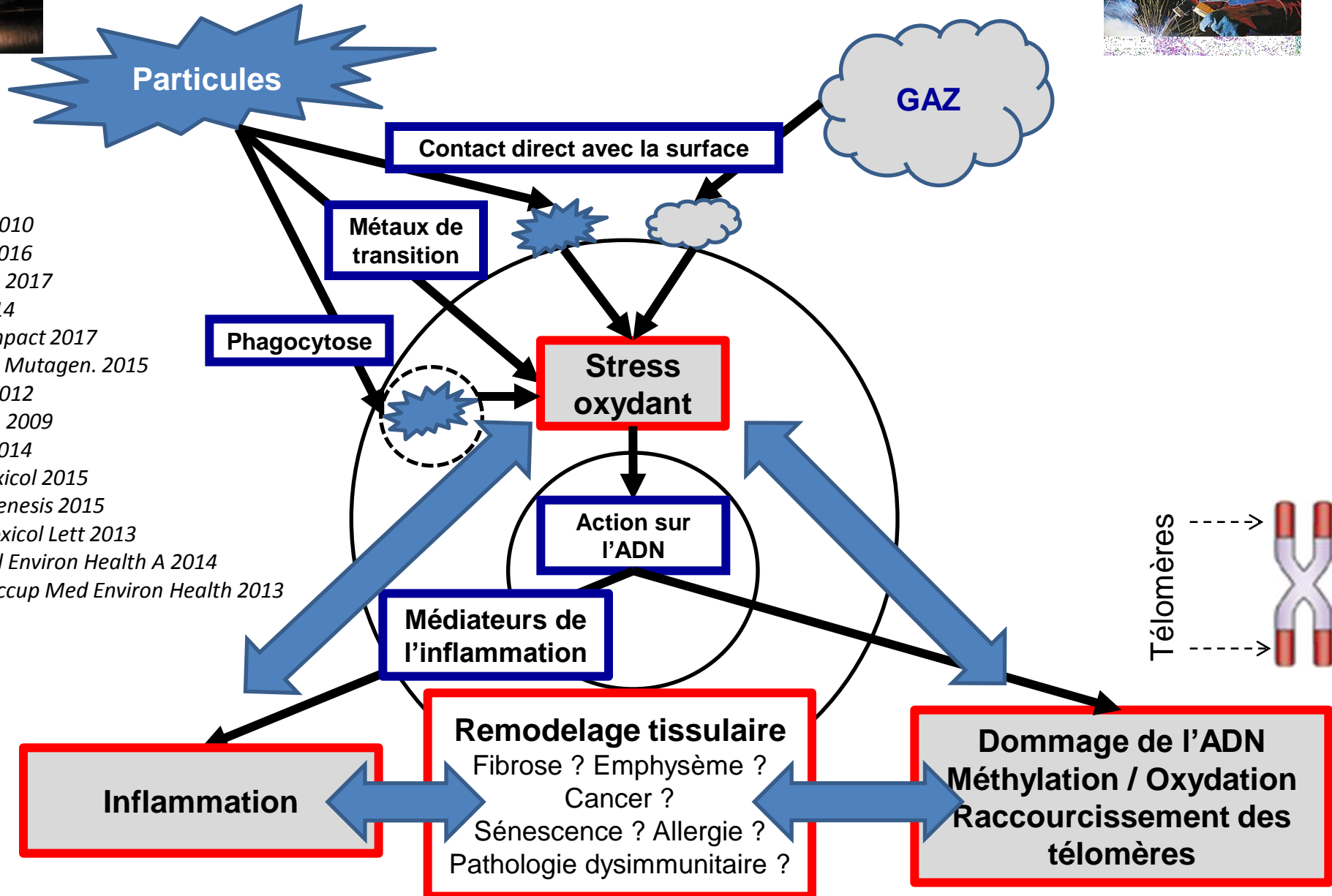


Figure 8. Predicted fractional deposition of inhaled particles in the nasopharyngeal, tracheobronchial, and alveolar region of the human respiratory tract during nose breathing. Based on data from the International Commission on Radiological Protection (1994). Drawing courtesy of J. Harkema.



Principaux mécanismes toxiques



Leonard et al, PFT 2010
Graczyk et al, PFT 2016
Grigg et al, PlosOne 2017
Ederly et al, PFT 2014
Shoeb et al, NanoImpact 2017
Li et al, Environ Mol Mutagen. 2015
Brand et al, JOEM 2012
Stark et al, Cytokine 2009
Andujar et al, PFT 2014
Pesch et al, Arch Toxicol 2015
Peluso et al, Mutagenesis 2015
Stephenson et al, Toxicol Lett 2013
Wong et al, J Toxicol Environ Health A 2014
Järvelä et al, Int J Occup Med Environ Health 2013

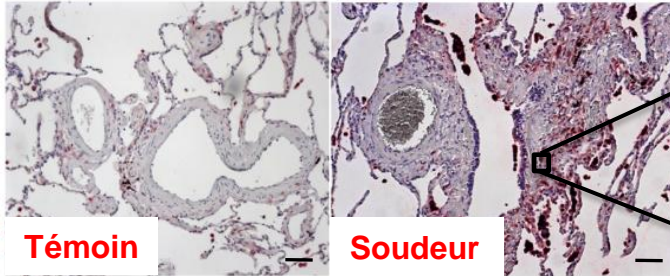


Parenchymes
pulmonaires
de soudeurs
Série chirurgicale

Inflammation pulmonaire *in situ* liées aux NP

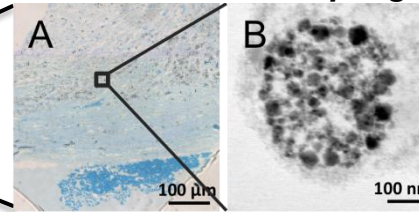


Colocalisation macrophages/particules

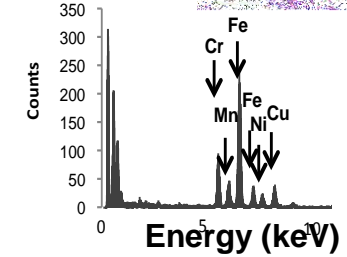


Immunomarquage CD68
des macrophages (rouge)

Particules de taille nanométrique
(Oxydes de Fe, Cr, Mn)

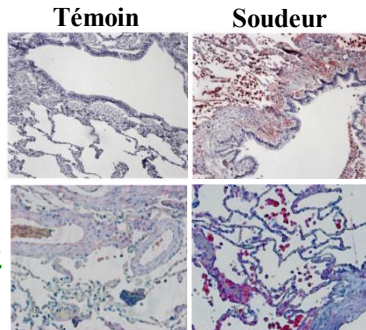
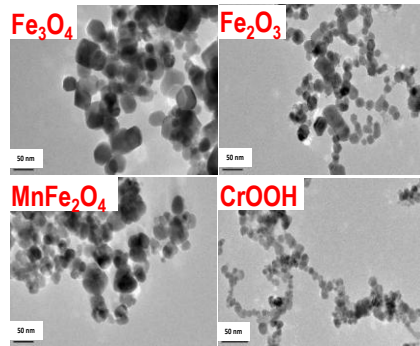


Microscopie électronique
à Transmission



Energy Dispersive
X-Ray (EDX)

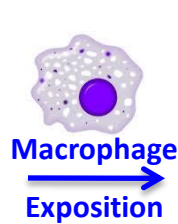
Néo-synthèse
NP représentatives



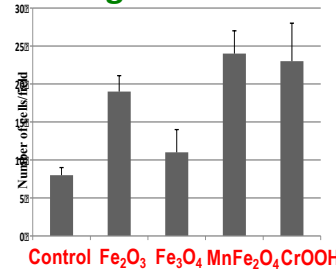
CCL3

TNF-α

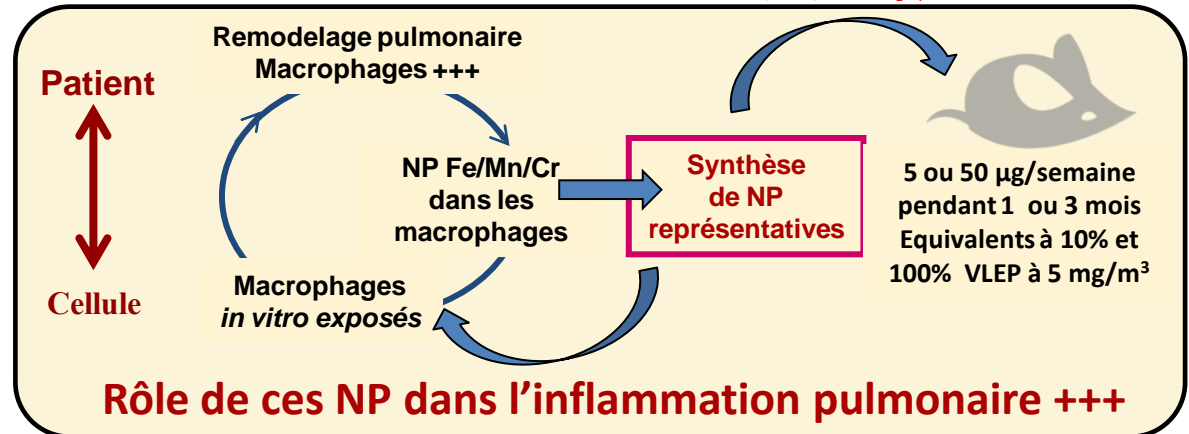
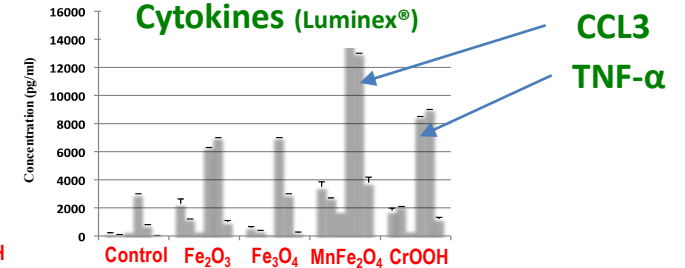
Activation des macrophages *in vitro* par les NP néosynthétisées



Migration cellulaire



Sécrétion de
Cytokines (Luminex®)





Pathologies respiratoires bénignes



Irritation aiguë des voies aériennes supérieures et inférieures

❑ Site déterminé par le degré d'hydrosolubilité et de lipophilie du composé chimique :

- ✓ **très hydrosoluble** → rétention dans les voies aériennes supérieures => Irritation des voies aériennes supérieures ⇒ **risque d'œdème laryngé**

Exemples : NH_3 (ammoniac), SO_2 (dioxyde de soufre), Acides forts (HCl , H_2SO_4 , HNO_3 ...)

- ✓ **lipophile** → pénétration profonde dans l'arbre respiratoire et/ou bonne absorption => **Risque d'œdème aigu pulmonaire lésionnel retardé +++**

Exemples : NO_x , O_3 , COCl_2

- ✓ **intermédiaire** → lésions diffuses +++

Exemple : Aldéhydes

❑ Autres symptômes aigus :

- Irritation bronchique ⇒ **risque de bronchospasme sévère**
- Irritation oculaire et digestive



Pathologies respiratoires bénignes



Effets des expositions répétées à des irritants respiratoires

Antonini et al. Crit Rev Toxicol. 2003

☐ Voies aériennes supérieures :

✓ Rhinite et sinusite chroniques

✓ Hyposmie ou anosmie

Antunes et al, Neurology 2007 ; Bowler et al, Neurotoxicol 2007 ; Mascagni et al, Neurotoxicol 2003

☐ Bronches :

✓ Bronchiolite oblitérante

✓ Bronchectasies (dilatation des bronches)

✓ Hyperréactivité bronchique ⇒ **Syndrome de Brooks**

✓ Inhibition des mouvements ciliaires, puis dégénération des cellules ciliées et réaction inflammatoire ⇒ **bronchite chronique +++**
Gaz, particules , vapeurs plus spécifiquement Cd, Co...

Ould-Kadi et al. J Occup Med Toxicol. 2007



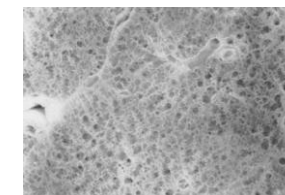
✓ **BPCO ? => Pas de preuve formelle à ce jour entre soudage et BPCO**

El-Zein et al, OEM 2003 ; Meo et al, JOEM 2003 ; Hammond et al, JOEM 2005 ; Ameille et al, RMR 2006 ; Luo et al, Am J Ind Med 2006 ; Christensen et al, J Occup Med Toxicol 2008 ; Lillienberg et al, Ann Occup Hyg 2008 ; Thaon et al, Chest 2012 ; Holm et al, Int J Tuberc Lung Dis 2012 ; Hansell et al, JOEM 2014 ; Koh et al, Occup Med 2015

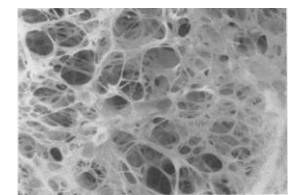
☐ Alvéoles : Destruction ou fusion des alvéoles ⇒ **emphysème**

- **Oxydes de fer** avec association à une sidérose

Nemery. ERJ 1990



Poumon sain



Poumon emphysémateux



Pathologies respiratoires bénignes



Susceptibilité aux infections respiratoires

Coggon et Palmer, Thorax 2016 : Palmer et al, AM J Epidemiol 2003

- ↑ Fréquence, sévérité et durée des pneumonies à pneumocoques *Coggon et al, Lancet 1994*
Marongiu et al, Thorax (sous presse)
- Immunodépression ? *Boshnakova et al, 1989*
- ↑ adhésion des pneumocoques dépendante de la voie PAFR (VAS) *Suri et al, JACI 2016*
- ↑ Taux de mortalité par pneumonie
Wergeland et Iversen, SJWEH 2001
Wong et al, Int J Infect Dis 2010
Toren et al, Thorax 2011

⇒ **Proposition anglo-saxonne : vaccination préventive anti-pneumococcique**

Ewing et al, Vaccine 2017
Coggon et al, Thorax 2015



Pathologies respiratoires bénignes



Rhinite et Asthme allergique

- ❑ **Principaux agents sensibilisants** : Ni, Cr, Co, produits de dégradation thermiques (formol), colophane, diisocyanate de toluène (TDI)...

- ❑ **Rhinite**

Taghiakbari et al, AJRCCM 2018

Castano et Suarhana, Am J Ind Med. 2014

- ❑ **Asthme immunologique**

- ✓ **Soudeurs :**

- aciers inoxydables communs et spéciaux
- aluminium

Keskinen et al., 1980 ; Hannu et al., ERJ 2005

Vandenplas et al., 1998

- ✓ **Etude finlandaise : Développement d'un asthme professionnel**

- RR = 1,91% [95% IC : 1,71-2,14] pour les soudeurs
- RR = 1,60% [95% IC : 1,06-2,41] pour les soudeuses

Karjalainen et al., JOEM 2002

- ✓ **Etudes longitudinales :**

- Incidence = 3% chez des apprentis suivis 15 mois
- **European Community Respiratory Health Survey**

El-Zein et al., ERJ 2003

- ✓ **ECRHS I** : ↑ risque (NS) de la fréquence de l'asthme pour 100 soudeurs comparé aux professions tertiaires

Kogevinas et al., 1999

- ✓ **ECRHS II** : ↑ prévalence (NS) des symptômes ou de la médication chez les soudeurs (acier inox. ou galvanisé)

Lillienberg et al., Ann Occup Hyg 2008



Pathologies respiratoires bénignes



Fièvre des métaux

Malaguarnera et al, Lancet 2014 ; Luo et al, JOEM 2009

- ❑ **Métaux responsables** : Zn, Al, Ag, Cu, Sn, Fe, Mg, Cd, Mn

- ❑ **Clinique** :
 - 4 - 8 heures après le début de l'exposition
 - Goût métallique
 - Céphalées, asthénie
 - Myalgies, arthralgies, Hyperthermie (39 - 40°C), Frissons, hypersudation
 - Sensation d'irritation respiratoire
 - ± Nausées, douleurs abdominales
 - Auscultation thoracique normale

- ❑ **Examens** : Radiographie pulmonaire : normale et NFS : polynucléose neutrophile

- ❑ **Evolution** :
 - Fièvre et hyperleucocytose culminent à H₉-H₁₂ puis guérison en 24 - 48 heures
 - Aucun traitement nécessaire
 - Tachyphylaxie habituelle
 - Tolérance disparaît en cas d'arrêt de l'exposition

- ❑ **Pathogénie discutée** : activation des macrophages et libération de TNF α , IL6 et IL8



Pathologies respiratoires bénignes



Pneumoconioses

Morgan et al, Ann Intern Med 1963; Guidotti et al, Arch Environ Health 1978; Nemery, ERJ 1990
Funahashi et al, Br J Ind Med 1988 ; Abraham et Hull, Hum Pathol 2002 ; Cosgrove, Occup Med 2015 ; Koor et al, Hum Pathol 2016

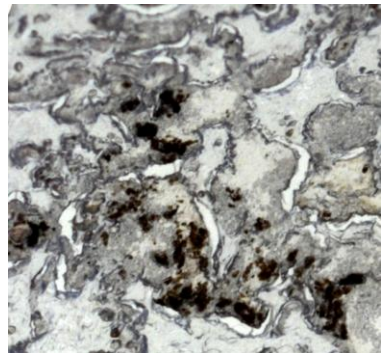
Pathologies pulmonaires liées à une surcharge particulaire

- Sidérose ± emphysème : oxydes de Fe
- Stanose : oxydes d'étain (Sn)
- Aluminose : oxydes d'Al
- Bérylliose : oxydes de Be
- Pneumoconiose au titane
- Fibrose pulmonaire diffuse au Cobalt
- Mixte

SOUDEUR A L'ARC

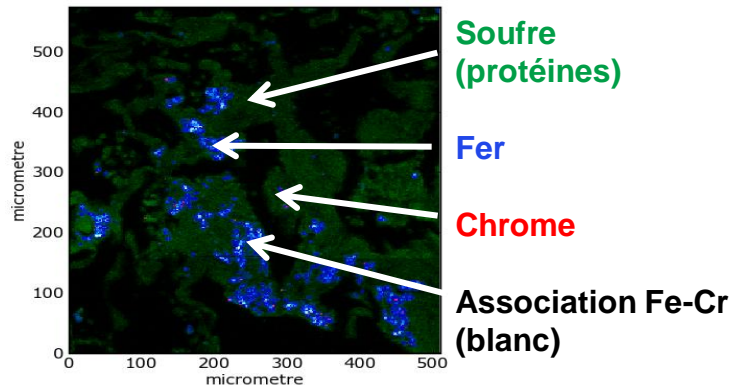
Localisation et caractérisation chimique

Microscopie optique sans coloration



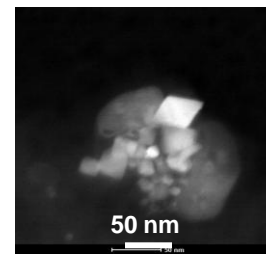
Fibrose périvasculaire et péribronchiolaire

Microfluorescence X



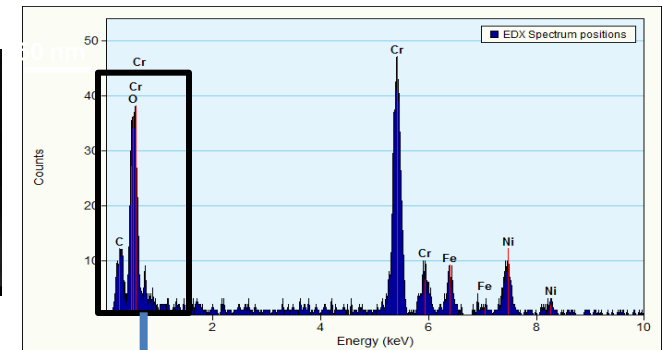
Caractérisation en taille et chimique

STEM



Nanoparticule

EDX



Fe-Cr



Pathologies respiratoires malignes



Fumées de soudage et Cancer broncho-pulmonaire (CBP)

☐ Principales études récentes : Soudage et CBP

✓ Etude internationale - 197 CBP/2295 témoins

- OR (soudeurs) = 1,36 [IC95% : 1,00- 1,86]

t'Mannetje et al, Am J Epidemiol 2012

✓ Etude française ICARE - 2276 CBP/2780 témoins

- OR (soudeurs réguliers) = 1,7 [IC95% : 1,1- 2,5]
- OR (soudage à l'arc) = 2,0 [IC95% : 1,2- 3,3]
- Traitement des pièces (peinture, graisse et autres) : OR = 2,0 [IC95% : 1,2- 3,4]

Matrat et al, OEM 2016

✓ Types histologiques : Associations fortes et significatives avec le cancer épidermoïde et l'adénocarcinome

Kendzia et al, Am J Epidemiol 2013

Paris et al, Lung cancer 2010

☐ CIRC 2B (1989) → 1 (2017) : agent cancérigène certain pour le CBP

IARC. Monographs (49) 1990

IARC. Monographs (118) 2018

Guha et al, Lancet Oncol 2017

☐ Non classé par l'Union Européenne...

Remarques : Autres agents cancérigènes certains pour le CBP pour le CIRC (oxydes de Ni, Cd, Be et CrVI)



Autres pathologies non respiratoires



□ Fumées de soudage :

- Atteintes du système nerveux central : **Oxydes d'Al** (troubles cognitifs) et de **Mn** (Parkinson)

**Translocation
cérébrale
de nanoparticules
via le nerf olfactif ?**

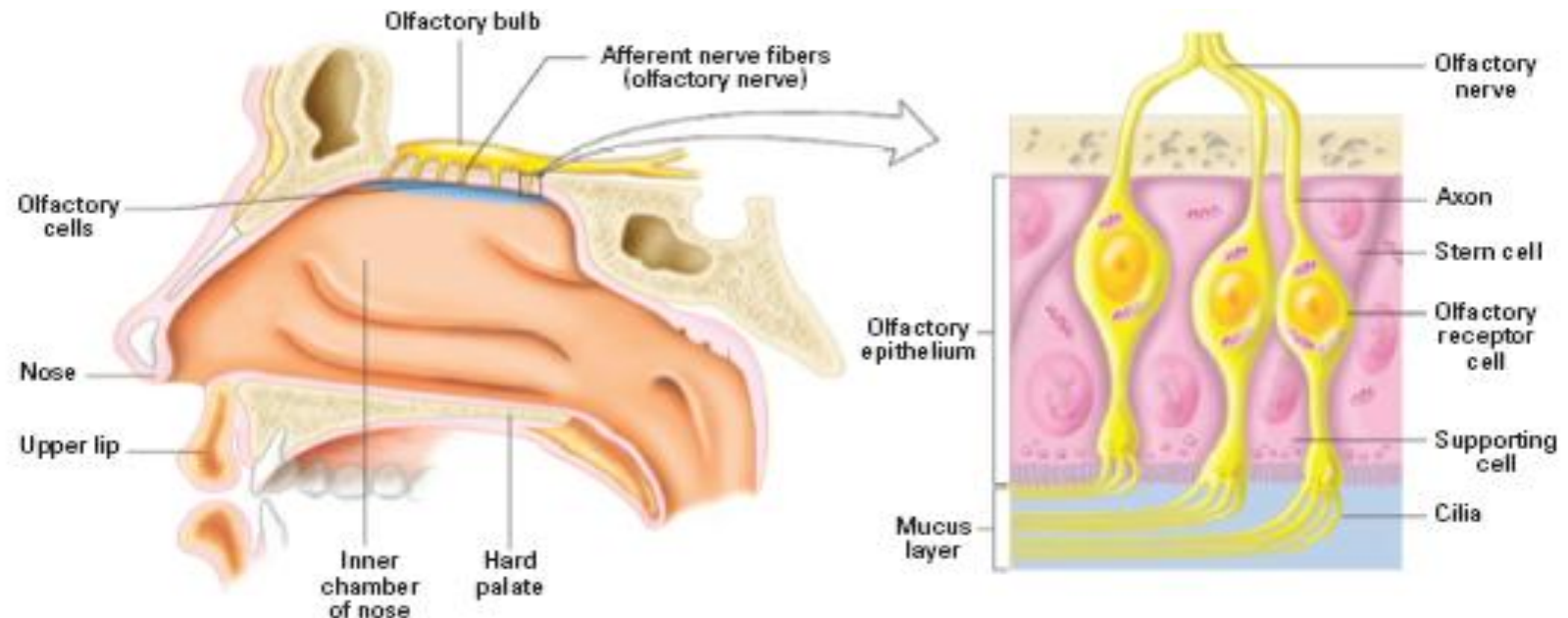


Figure 12. Close proximity of olfactory mucosa to olfactory bulb of the CNS. Inhaled NSP[s], especially below 10 nm, deposit efficiently on the olfactory mucosa by diffusion, similar to airborne "smell" molecules which deposit in this area of olfactory dendritic cilia. Subsequent uptake and translocation of solid NSP[s] along axons of the olfactory nerve has been demonstrated in non-human primates and rodents. Surface chemistry of the particles may influence their neuronal translocation. Copyright © the McGraw-Hill Companies, Inc. Reproduced from Widmaier et al. (2004) with permission from McGraw-Hill.



Translocation cérébrale *via* le nerf olfactif ?

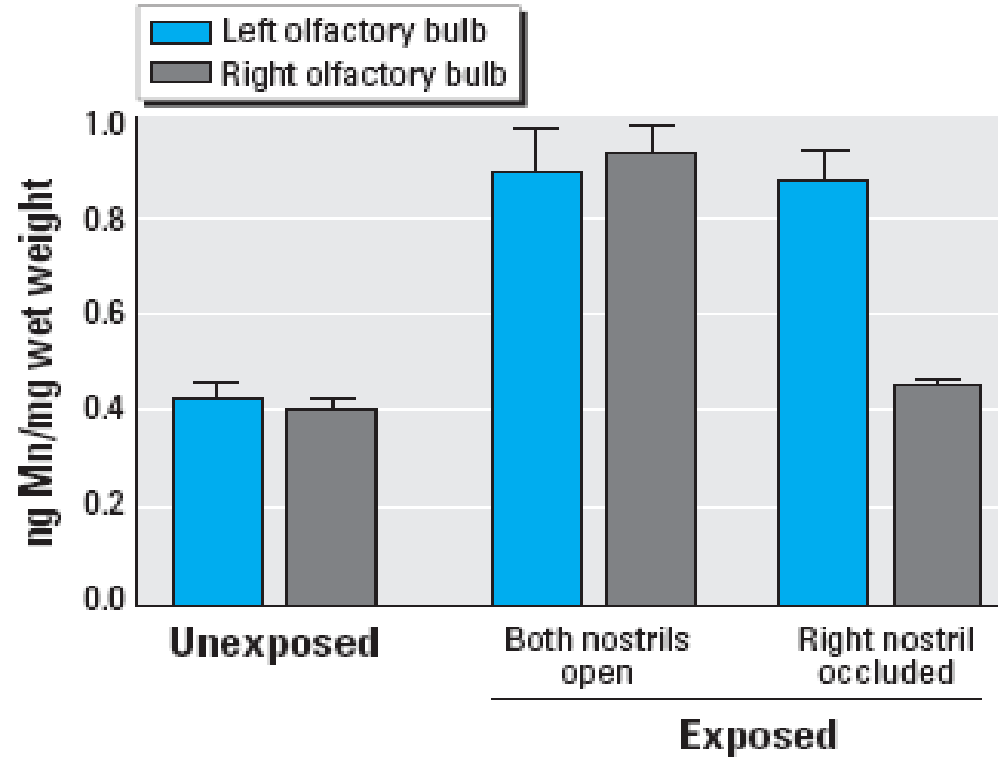


Figure 13. Occlusion of the right nostril of rats during 6-hr inhalation of nanosized MnO_2 particles (~ 30 nm CMD, ~ 450 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) resulted in accumulation of Mn only in the left olfactory bulb only at 24 hr after dosing. Data are mean \pm SD. Data from Feikert et al. (2004).

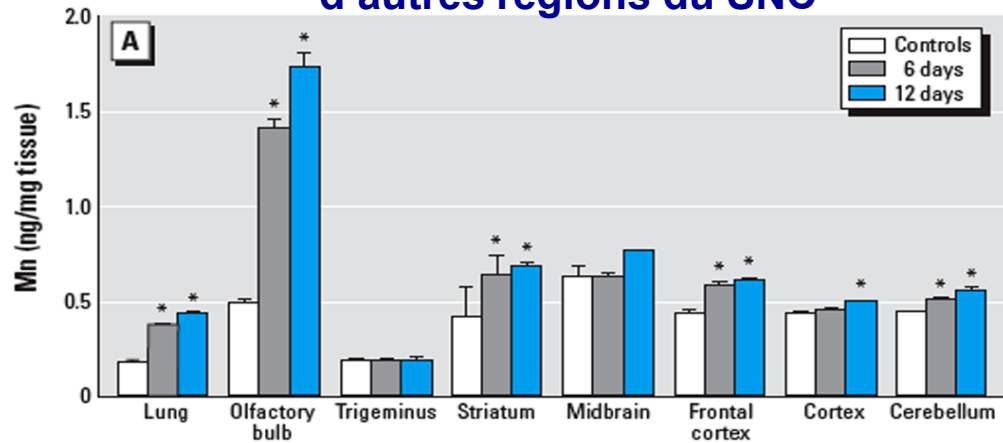


Effets cérébraux du Mn

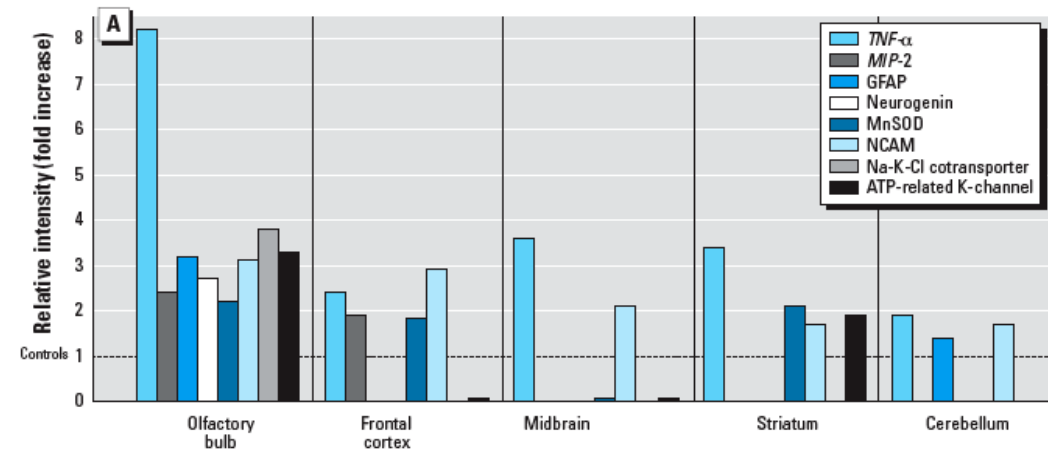


Rats exposés par voie inhalée (pendant 12 jours)
à un aérosol de particules d'oxyde de manganèse (diamètre ± 30 nm, concentration de $500 \mu\text{g}/\text{m}^3$).

Accumulation dans le bulbe olfactif et dans d'autres régions du SNC



Marqueurs de l'inflammation (Jour 11)



Elder et al. Environ Health Perspect 2006

Chez la souris :

- Activation de l'inflammasome (NLRP3) ds la cellule gliale
- Induction de stress oxydant protégé par l'hème-oxygénase (HO-1)
- Induction d'une acétylation des histones de l'ADN

Sarkar et al, Sci Signal. 2019

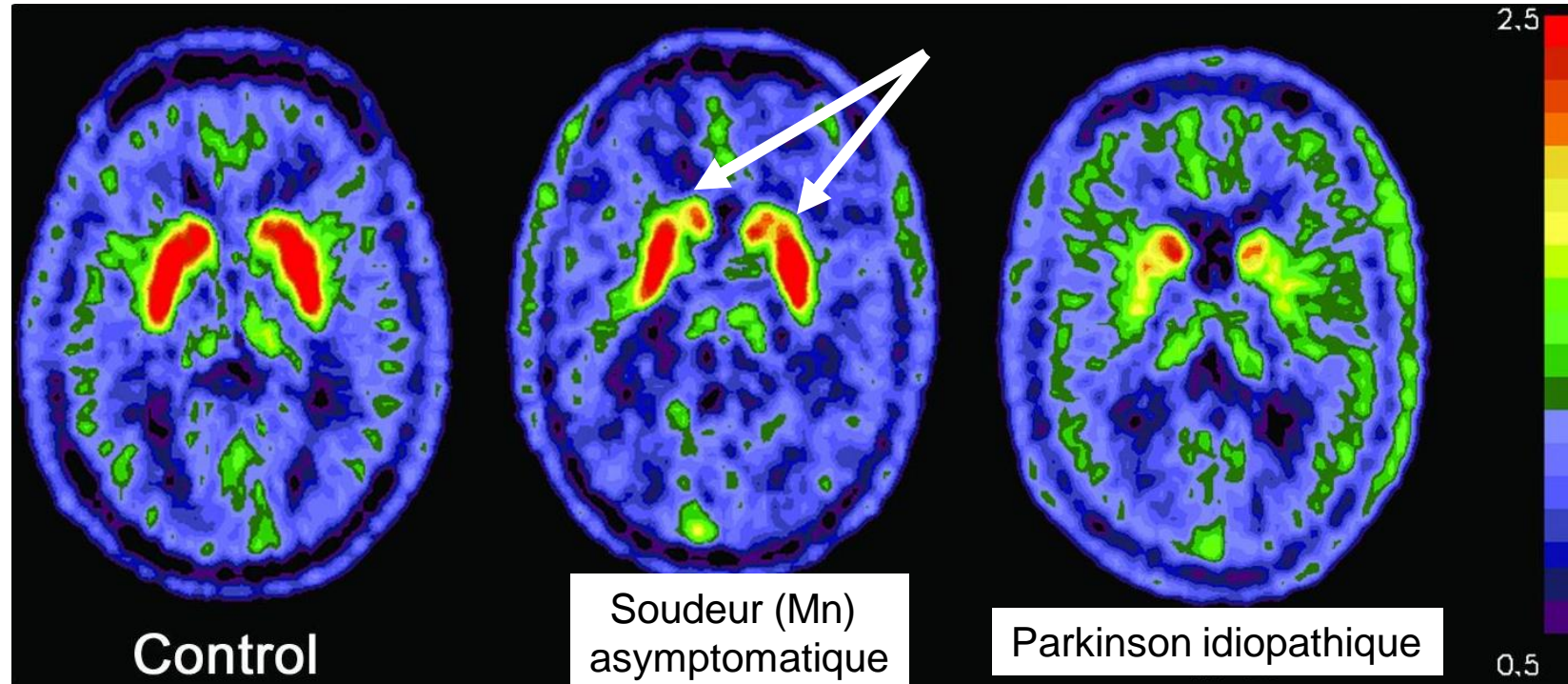
Gorojod et al, Toxicology Letter 2018

Guo et al, Neurotoxicology 2018

Parkinson manganique



[[¹⁸F]FDOPA positron emission tomography PET-Scanner



Diminution de la captation de la fluoro-Dopa au niveau du striatum chez le soudeur par rapport au sujet contrôle



Autres pathologies non respiratoires



☐ Fumées de soudage :

- Atteintes du système nerveux central : **Oxydes d'Al** (troubles cognitifs) **et de Mn** (Parkinson)
- Atteintes rénales :
 - Nécrose tubulaire aiguë : **Oxydes de Cd, Cr, Pb**
 - Néphropathie glomérulaire : **Oxydes de Cd et Pb**
 - Cancer du rein ? = **preuves limitées**
- Saturnisme : **peintures plombifères...**
- Ostéomalacie **au Cd**

Guha et al, Lancet Oncol 2017

☐ Rayonnements ultraviolets :

- Cataracte
- Mélanome oculaire

Vajdic et al, Int J Cancer 2004

Guénel et al, Cancer Causes Control 2001

Holly et al, Epidemiology 1996



Conclusions



- **Génération d'aérosols chimiques complexes et variables selon notamment la technique de soudage et les métaux d'apport employés**
- **Éléments nouveaux concernant les effets respiratoires des fumées de soudage chez l'Homme :**
 - **Susceptibilité aux infections respiratoires => Prévention vaccinale antipneumococcique ?**
 - **Cancer broncho-pulmonaire : Fumées de soudage classée cancérogène certain par le CIRC 1**
- **Importance de la prévention collective et individuelle +++**