

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche
scientifique.

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID-TLEMCCEN



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et
de l'Univers

Département de Biologie

Laboratoire de TOXICOMED, Faculté de Médecine de Tlemcen

Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de Master

Option : Toxicologie Industrielle et Environnementale

THEME :

Variation des biomarqueurs glomérulaires et tubulaires chez des
ouvriers exposés aux fumées de soudage

Présentée par :

BRAHMI Mohammed Et TCHOUAR Samia Nesrine

Soutenu le 22/06/2017

Devant le jury composé de :

Présidente : M^{me} Loukidi Bouchra Grade Université d'origine Maitre assistance de classe A.

Encadreur : Dr HADDAM Nahida Grade Université d'origine Maitre assistance de classe A.

Examinatrice : Dr Sakkal Samira Grade Université d'origine Maitre assistance de classe A.

Année universitaire : 2016-2017.

Avant-propos

Cette étude exposés/non –exposés a été menée au laboratoire de TOXICOMED, sous la direction du Docteur HADDAM Nahida. Qu'elle soit persuadée de notre sincère gratitude.

L'objectif spécifique de cette étude était d'évaluer l'efficacité des biomarqueurs néphrotoxiques dans la détection précoce des dysfonctionnements tubulaires et glomérulaires chez des ouvriers de la région de Tlemcen exposés professionnellement aux fumées de soudage.

L'enquête est réalisée pour chaque travailleur dans son entreprise. Les prélèvements et les dosages complémentaires sont réalisés au niveau du laboratoire du service de néphrologie du CHU de Tlemcen, laboratoire de TOXICOMED de la Faculté de Médecine de Tlemcen et le laboratoire de toxicologie de Lille2.

Enfin, le présent mémoire comprend huit principales parties : Introduction (motifs d'études), revue de littérature, matériels et méthodes, résultats et interprétations, discussion, conclusion et perspectives, bibliographie et les annexes. Il s'inscrit dans le cadre de notre formation Universitaire pour l'obtention du grade de master II en Toxicologie Industrielle et Environnementale.

Remerciements :

Nous tenons à remercier très sincèrement :

Docteur HADDAM Nahida.

M^{elle} AMRANI Imane.

Professeur TALEB Abdessalam chef de laboratoire de TOXICOMED.

Professeur BENMANSOUR Mustapha chef de service de néphrologie CHU de Tlemcen.

Professeur SARI-HAMIDOU Rawda Djamila professeur en Néphrologie CHU de Tlemcen.

Aux responsables au laboratoire de toxicologie Lille 2.

Les membres de : laboratoire de service de néphrologie CHU de Tlemcen ; laboratoire de TOXICOMED de l'université de Tlemcen ; le laboratoire de Toxicologie de Lille 2.

Les Honorables jurys : M^{me} Loukili Bouchra MCA Et Dr Sakkal Samira MCA qui ont accepté d'examiner ce présent travail.

Dédicaces :

À mes chers parents, à mes frères et sœurs, à toutes les personnes qui me sont chères, à tous ceux qui m'ont encouragé, à mon encadreur, à mes enseignants, et à mes amis. *Brahmi*

Je voudrais remercier tout particulièrement :

Mon encadreur Dr HADDAM Nahida , qui m'a guidé tout au long de ce travail , je la remercie pour ses conseils , et son aide.

Je voudrais également lui témoigner ma gratitude pour sa patience et son soutien qui m'ont été précieux afin de mener notre travail a bon port.

A mes très chers parents :

Vous représentez pour moi le symbole de la bonté et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager ...aucun terme et aucune langue ne peut exprimer mon amour et mes estime envers vous.

Et enfin a toutes les personnes qui me sont chères.

TCHOUAR

Tables des matières :

Motifs d'études.....	1
I. Les biomarqueurs.....	3
I.1 Aperçu sur les biomarqueurs.....	3
I.1.1 Définition d'un biomarqueur.....	3
I.1.2 Classification des biomarqueurs.....	3
I.1.2.1 Biomarqueurs d'exposition.....	3
I.1.2.2 Biomarqueurs d'effet.....	4
I.1.2.3 Biomarqueurs de susceptibilité.....	4
I.1.3 Intérêt.....	4
I.2 Les biomarqueurs rénaux.....	5
I.2.1 les biomarqueurs de routine.....	5
A- Créatinine.....	5
B- Urée.....	5
C- Estimation du Clairance rénal.....	5
I.2.2 Protéinurie tubulaire et glomérulaire.....	6
I.2.3 les biomarqueurs précoces (infracliniques).....	6
I.2.3.1 Protéinurie de haut poids moléculaire (HPM).....	6
• Micro-albuminurie.....	7
I.2.3.2 Protéinurie de faible poids moléculaire (FPM).....	7
• RBP.....	7
II. Les fumées de soudage et métaux lourds.....	9
II.1 Définition.....	9
II.2 Type de soudage.....	9

II.3 Composition chimique des fumées de soudages.....	10
II.4 Risque d'exposition à des métaux lourds lors du soudage.....	11
III. Néphrotoxicité des fumées de soudage.....	12
III.1 Définition de néphrotoxicité.....	12
III.2 Manifestation du plomb et du cadmium.....	12
III.2.A. Manifestation du cadmium.....	12
III.2.B. Manifestation du plomb.....	12
IV. Matériels et méthodes.....	13
IV.1 But.....	13
IV.2 Objectifs.....	13
IV.3 Type de l'étude.....	13
IV.4 Méthodologie.....	13
IV.4.1 Une enquête initiale.....	13
Critères d'inclusion.....	13
Critères d'exclusion.....	13
IV.4.2 Soumission des questionnaires.....	13
IV.4.3 Un examen clinique.....	14
IV.4.4 Mesure des paramètres anthropométriques.....	14
IV.4.5 Investigation toxicologiques et biologiques.....	14
• Prélèvements.....	14
• Les dosages.....	14
A. Marqueurs d'exposition au plomb et cadmium.....	14
A.1 Dosage du cadmium urinaire par ICP-MS.....	14
A.1.1 Principe.....	14
A.1.2 Mode opératoire.....	15

A.2 Dosage du plomb sanguin et cadmium sanguin par absorption atomique.....	15
A.2.1 Principe.....	15
A.2.2 Mode opératoire.....	15
B. Analyse biochimique.....	16
B.1 Dosage de Créatinine sanguin.....	16
B.2 Estimation de La clairance de la créatinine.....	16
B.3 Dosage de la créatinine urinaire.....	17
B.4 Dosage d'Urée.....	17
B.5 Dosage de glycémie.....	17
B.6 Dosage de l'albumine.....	17
B.7 Dosage du cholestérol.....	17
B.8 Dosage de triglycérides.....	17
B.9 Dosage de phosphore.....	17
C- Dosage des biomarqueurs glomérulaires et tubulaires.....	18
Dosage de microalbuminurie et RBP urinaire	18
Principe de la technique LIA (<i>Latex Immunoassay</i>).....	18
Etapas de la technique LIA.....	18
IV.5 Analyses statistiques.....	18
V. Résultats et interprétations	19
V.1 Caractéristiques générales.....	19
V.2 Etude de l'exposition au plomb et cadmium sanguin.....	20
V.3 Description de Formulation Numérique Sanguin (FNS), fonction hépatique et quelques paramètres biochimiques.....	21
V.4 Etude de fonction rénale.....	22
V.5 Prévalences des valeurs élevées de microalbuminurie et RBP U en fonction de l'exposition.....	24

VI. Discussion	25
VII. Conclusion et perspective.....	28
VIII. Bibliographie.....	29
IX. Annexe.....	34

Liste des tableaux :

Tableau 01 : quelques valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP).....	11
Tableau 02 : caractéristiques générales des ouvriers exposés et non exposés aux fumées de soudage.....	19
Tableau 03 : exposition au plomb et cadmium chez les ouvriers exposés et non exposés aux fumées de soudage.....	20
Tableau 04 : caractéristiques de FNS, protéines totales, fonction hépatique, protéines et lipides, glycémie et phosphatémie chez les ouvriers exposés et non exposés.....	21
Tableau 05 : Etude des paramètres rénaux cliniques chez les ouvriers exposés et non exposés aux fumées de soudage.....	22
Tableau 06 : Etude des paramètres rénaux infracliniques chez les ouvriers exposés et non exposés aux fumées de soudage.....	24
Tableau 07 : prévalences des valeurs supérieur au seuil pour les biomarqueurs infracliniques.....	24
Tableau 08 : répartition des ouvriers exposés aux fumées de soudage sur les différentes entreprises.....	36

Liste des figures :

Figure 01 : soudage à l'électrode enrobée ou MMA (<i>Manuel Metal Arc</i>).....	9
Figure 02 Soudage MIG (<i>Metal Inert Gas</i>) ou MAG (<i>Metal Active Gas</i>).....	9
Figure 03 Soudage plasma.....	9
Figure 04 Coupage plasma.....	9
Figure 05 Arc submergé (<i>SAW</i>).....	10
Figure 06 Soudage TIG (<i>Tungsten Inert Gas</i>).....	10
Figure 07 Soudage et coupage à la flamme.....	10
Figure 08 : Variation de la cadmiémie en fonction du statut tabagique chez les exposés et les non exposés.....	20
Figure 09 : Corrélation entre âge et Clairance rénale chez les ouvriers exposés aux fumées de soudage.....	23
Figure 10 : Corrélation entre ancienneté de travail et Clairance rénale chez les ouvriers exposés aux fumées de soudage.....	23

Liste des abréviations :

$\alpha 1$ M : $\alpha 1$ microglobuline ou protéine HC

$\beta 2$ M : Beta 2 micro-albuminurie

Ac : Anticorps

Ag : Antigène

Ag: Argent

Al: Aluminium

Alb: Albumine

ALB-U: Albumine urinaire

ALT: Alanine amino transférase (TGP)

As: Arsenic

AST: aspartate amino transférase (TGO)

Ba: Beryllium

BSA: Bovine Sérum Albumine

Ca: Calcium

Cd: Cadmium

Cd S: Cadmium sanguine

Cd U : Cadmium urinaire

CHU: Centre hospitalo-universitaire

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

Cl : Chlore

Cr: Chrome

Créat : Créatinine

Cu: Cuivre

ES : Erreur standard

F: Fluor

Fe: Fer

FNS : Formule numérique sanguine

FPM : Faible poids moléculaire

GFR : Taux de filtration glomérulaire

HDL: high density lipoprotein

HNO₃ : acide nitrique

HPM : Haut poids moléculaire

HTA : Hypertension Artérielle

IMC: indice de masse corporelle

K: Potassium

Kg: kilogramme

LDL: low density lipoprotein

LIA : Latex immunoassay

M : mètre

Max: Maximum

Mg: Magnésium

Min: Minimum

Mn: Manganèse

Mo: Molybdène

Mt: Métallothionine

Na: Sodium

NaCl: chlorure de sodium

Nb: Niobium

nm : nanomètre

O: Oxygène

Pb: Plomb

Pb S: Plomb sanguine

Rb: Rubidium

RBP : Protéine transporteuse du rétinol

RBP-U : RBP urinaire

Sb: Antimoine

Si : Silicium

Sn : Etain

Sr: Strontium

Ti: Titane

Zn: Zinc

Zr: Zirconium

Motifs de l'étude (problématique) :

La soudure est une des activités professionnelles très importantes et très utiles dans la vie quotidienne. C'est un processus dans lequel deux ou plusieurs métaux sont fixés par l'utilisation de la chaleur, et dans certains cas la pression (Aminian *et al.*, 2011). Elle présente une série de risques : chimiques, physiques et électriques... Néanmoins le risque toxique de ces fumées demeure le plus dangereux et une des principales préoccupations de santé ; notamment pour son classement comme 2B cancérigène possible pour la santé par le centre international de recherches contre le cancer (CIRC) [Bonthoux, 2016 ; Iarmarcovai *et al.*, 2007]. Aussi du fait que plusieurs de ces composants sont classés comme cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction par la réglementation européenne (Iarmarcovai *et al.*, 2007). Ainsi, les études récentes montrent que ces fumées déclenchent des effets neurologiques, l'asthme professionnel, diminution de la fonction pulmonaire, cytotoxicité, stress oxydatif, susceptibilité d'infection respiratoire (Miettinen *et al.*, 2016), la Sidérose pulmonaire et la fibrose (Koh *et al.*, 2014) et des altérations génétiques (Iarmarcovai *et al.*, 2007). En plus, certains présents dans les fumées de soudage induisent une dysfonction rénale (Ding *et al.*, 2011).

Théoriquement, les reins sont les plus fréquemment lésés à cause de leurs fonctions de filtration, transport, réabsorption, métabolisme et élimination des substances chimiques (Yann *et al.*, 2012). Les études sur le dysfonctionnement rénale des fumées de soudage sont très limités d'où l'entait de ce présent travail.

En pratique, les risques engendrés par les fumées de soudage peuvent être évalués par deux approches complémentaires : l'échantillonnage atmosphérique et le dosage des biomarqueurs rénaux. Ces derniers grâce à leur pertinence et leur sensibilité, peuvent détecter les différents dysfonctionnements rénaux à un stade réversible, ou au moins suffisamment non avancé pour entraîner des troubles progressifs. Il s'agit principalement des protéines de haut poids moléculaire, utilisées pour évaluer l'intégrité du glomérule, ou des protéines de faible poids moléculaire pour évaluer celle du tubule rénal. Ce qui constitue un élément clé dans le processus de prévention qui est le but ultime de notre étude.

Les biomarqueurs sont plus fréquemment concentrés dans l'urine, le sang ou autres tissus corporels, y compris les cheveux et les ongles (National Academy of Sciences, 1995). Nous nous intéressons dans cette présente étude à deux matrices : sang et urine.

Le but de ce présent travail est d'évaluer l'efficacité des biomarqueurs néphrotoxiques dans la détection précoce des dysfonctionnements tubulaires et glomérulaires chez des ouvriers de la région de Tlemcen exposés professionnellement à des fumées de soudage. Les objectifs sont les suivants :

1. Evaluer le risque des expositions aux fumées de soudage, en précisant les niveaux d'expositions internes au plomb et cadmium.

2. Déterminer les impacts sanitaires de l'exposition et leurs prévalences, sur l'appareil rénal.
3. Etudier la variation des biomarqueurs rénaux chez les soudeurs.
4. Proposer une stratégie de prévention (surtout biologique) pour réduire le risque sur la santé des travailleurs exposés.

Pour cela l'étude est basée sur le dosage de :

- Cadmium sanguin et urinaire et le plomb sanguin (biomarqueurs d'expositions).
- la microalbuminurie urinaire comme biomarqueur d'atteinte glomérulaire.
- la RBP-U comme biomarqueur d'atteinte tubulaire.

Pour cette étude 27 échantillons urinaires et sanguins ont été prélevés chez des soudeurs mâles de 13 entreprises de la wilaya de Tlemcen (ouest d'Algérie). Puis ils ont été comparés à des travailleurs non exposés professionnellement aux fumées de soudage. Cette population témoins provenant de la même région que la population exposée, appartenait au même sexe et âge. Toute la partie épidémiologique (questionnaire et prélèvements) a été réalisée au service de médecine du travail du CHU de Tlemcen. Les dosages biochimiques complémentaires ont été réalisés au niveau du laboratoire de service de néphrologie du CHU de Tlemcen. Les dosages des biomarqueurs d'effets rénaux ont été réalisés dans le laboratoire de TOXICOMED de l'université de Tlemcen. Les dosages des biomarqueurs d'exposition aux Pb et Cd ont été réalisés dans le laboratoire de TOXICOLOGIE de Lille 2 entre Novembre 2016 et Mai 2017, sous la direction du docteur HADDAM.N.

Deuxième partie : revue de littérature

I. Les biomarqueurs :

I.1 Aperçu sur les biomarqueurs :

I.1.1 Définition d'un biomarqueur :

Selon la Comité sur les marqueurs biologiques (*the Committee on Biological Markers*), les biomarqueurs montrent des événements dans les systèmes biologiques et sont des variations dans le nombre, la structure ou la fonction des composants cellulaires ou biochimiques des tissus et organes. Ils offrent un moyen d'identifier les premiers stades de la maladie et de comprendre les mécanismes fondamentaux des réponses biologiques aux substances présentes dans l'environnement [National Academy of Sciences, 1995].

Un biomarqueur dans sa simple définition est une chose qui peut être mesurée pour extraire des informations sur un état biologique ou processus. Le NIH (*National Institute of Health*) l'a défini comme « Une caractéristique qui est objectivement mesurée et évaluée comme un indicateur de processus biologiques normaux, des processus pathogènes ou des réponses pharmacologiques à une thérapeutique intervention » (Bennett et Devarajan, 2010).

I.1.2 Classification des biomarqueurs

On peut les classer comme suit:

- Biomarqueurs diagnostiques (qui révèlent l'anomalie)
- Biomarqueurs pronostiques (qui prédisent le cours et/ou la gravité de la maladie)
- Biomarqueurs pharmacodynamiques (qui surveillent si une thérapie fonctionnera ou fonctionnera lorsque ce marqueur est modifié au cours de la récupération thérapeutique)
- Biomarqueurs de toxicité (qui surveillent l'effet toxique chez l'organisme en raison de la maladie ou le médicament lui-même) [Devasena, 2017].

On peut les classer théoriquement dans une autre classification plus simple et plus utile en biomarqueurs d'exposition, d'effet ou de sensibilité [National Academy of Sciences, 1995].

I.1.2.1 Biomarqueurs d'exposition :

Un biomarqueur d'exposition est un xénobiotique chimique ou son métabolite ou un produit d'une interaction entre le produit chimique et de quelques cellules cibles. Ils sont plus fréquemment concentrés dans l'urine, le sang ou autres tissus corporels, y compris les cheveux et les ongles [National Academy of Sciences, 1995].

La dose interne reflète la quantité de produits chimiques présentes dans les sites d'action, en même temps, elle peut signifier pour les toxiques cumulatifs la quantité d'un produit chimique stockée dans un ou plusieurs compartiments du corps (Amrani, 2012).

Bernard et Lauwerys ont classé les biomarqueurs de l'exposition en deux sous-groupes, sélectifs et non sélectifs. Cette classification est basée sur la mesure directe des produits chimiques inchangés ou de leurs métabolites biologiques. Les tests non-sélectifs sont utilisés comme indicateurs de l'exposition à un groupe de produits chimiques (Amrani, 2012).

I.1.2.2 Biomarqueurs d'effet :

Un biomarqueur d'effet est une altération cellulaire, physiologique ou biochimique mesurable au sein d'un organisme à la suite de l'exposition à un xénobiotique. Ils peuvent être des signaux biochimiques ou cellulaires de la dysfonction des tissus, de l'activité enzymatique accrue, de l'apparition excessive de déchets dans l'urine ou des autres compartiments et des signes physiologiques de fonction anormale, telles que l'hypertension artérielle ou la présence du sang dans l'urine. Les effets pourraient ne pas être directement préjudiciables, mais plutôt indiquer un risque d'altération de la santé (National Academy of Sciences, 1995). Les biomarqueurs idéaux devraient être détectés et être en mesure de démontrer des effets néfastes avant qu'ils ne soient irréversibles (Amrani, 2012).

Un biomarqueur d'effet de dysfonctionnement rénal inclut des changements dans les composants de l'urine elle-même et des changements dans le volume ou la composition des autres fluides corporels (National Academy of Sciences, 1995).

I.1.2.3 Biomarqueurs de susceptibilité:

Un biomarqueur de susceptibilité est un indicateur d'une limitation intrinsèque ou acquis de la capacité de l'organisme à résister aux effets de l'exposition à une substance spécifique de xénobiotique. Un biomarqueur de la sensibilité peut être une caractéristique intrinsèque de la génétique ou autre, ou une maladie préexistante qui se traduit par une augmentation de la quantité d'une matière absorbée, une altération de son métabolisme, soit une augmentation de la réponse de tissu-cible (National Academy of Sciences, 1995).

I.1.3 Intérêt :

Les biomarqueurs sont des outils d'origine biologiques permettant d'étudier les effets sur la santé de l'exposition aux substances toxiques industrielles ou environnementales. Les cliniciens peuvent les utiliser pour la détection précoce de la maladie, les épidémiologistes peuvent les utiliser comme indicateurs de l'exposition pour déterminer la dose interne, et les toxicologues peuvent les utiliser pour estimer les relations dose-réponse et pour faciliter l'évaluation du risque lié à l'exposition. On espère qu'ils vont clarifier la relation entre l'exposition et les maladies humaines et qu'ils vont aider à

prévenir ces risques. [National Academy of Sciences, 1995]. Ils s'agissent aussi d'une procédure efficace de diagnostic des manifestations cliniques et infra cliniques (Haddam, 2010).

I.2 Les biomarqueurs rénaux :

I.2.1 les biomarqueurs de routine :

Les biomarqueurs plasmatiques de néphrotoxicité, essentiellement la créatinine et l'urée étaient jusqu'à présent classiquement utilisés lors d'études précliniques, cliniques ainsi qu'en suivi du traitement de routine à l'hôpital (Yann *et al.*, 2012).

A- Créatinine :

La Créatinine est une petite molécule de 113 daltons. Elle est générée dans les muscles de la conversion non enzymatique de la créatine et la phosphocréatine. Elle est librement filtrée par le glomérule sans réabsorption (Edelstein et Faubel, 2010). Elle est très utile dans le diagnostic d'une altération de la fonction rénale, mais elle ne devient un bon marqueur de l'insuffisance rénale qu'après une dégradation de plus de 50 % de la fonction rénale (Amrani, 2012). Mais c'est un biomarqueur non sensible et non spécifique à cause de :

1. Leur variation par l'âge, le sexe, la race, le statut nutritionnel, la masse musculaire, la nutrition parentérale totale et les infections.
2. Certains médicaments, par exemple, triméthoprime, cimétidine et salicylates, altèrent la sécrétion tubulaire de créatinine conduisant à des changements de créatinine sérique (Edelstein et Faubel, 2010).

B- Urée :

L'urée ou carbamide est un composé organique de formule chimique $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$ et de 60 Da [Kacimi et Mesli, 2014]. Il n'est également pas un biomarqueur sensible ou spécifique à cause de son changement avec l'apport protéique, l'état catabolique, les saignements digestifs, le volume et le traitement avec des doses élevées de stéroïdes (Edelstein et Faubel, 2010).

C- Estimation du Clairance rénal :

C'est une approche de base pour évaluer la fonction rénale. La clairance urinaire (C) est le virtuel volume de plasma qui est éliminé par unité de temps par l'excrétion dans l'urine, elle est exprimée en $C_x = V U_x / P_x$

Où ($U_x V$) est la quantité de substance x excrétée par unité de temps et (P_x) est la concentration plasmatique de la substance x [National Academy of Sciences, 1995].

La clairance rénale baisse avec l'âge, ce point est réglé par l'estimation de Cockcroft et Gault (1976) :

$$\text{Clairance de créatinine (ml/min)} = \frac{K \times (104 - \text{âge}) \times \text{poids}}{\text{créatininémie}}$$

Age en années ; poids en Kg ; Créatinémie en $\mu\text{mol/L}$; K= 1,23 pour homme et 1,04 pour femme (Coquerel et lamaire-hurtel, 2012).

Plus récemment, les cliniciens utilisent la méthode MDRD (2000) (*Modification of Diet in Renal Disease*) :

$$eDFG = 186,3 \times \text{créatininémie}^{-1,154} \times \text{Âge}^{-0,203} \times (0,742 \text{ si femme}) \times K$$

eDFG estimation de débit de filtration glomérulaire en mL/min/1,73 m² ; Créatininémie en mg/dL ; Âge en années ; K=1,21 pour les sujets subsaharienne ou afro-américains ; K=1 pour tous les autres sujets (Coquerel et lamaire-hurtel, 2012).

I.2.2 protéinurie tubulaire et glomérulaire :

Dans les conditions physiologiques, la barrière de filtration glomérulaire (BFG) sépare le sang qui se trouve dans les capillaires glomérulaires de l'urine filtrée dans l'espace de Bowman. Elle a deux fonctions : d'une part, elle est perméable à l'eau et aux solutés de faible poids moléculaire (PM) et d'autre part, elle restreint le passage des molécules de haut PM (au delà de 60 kDa) et des éléments figurés du sang. Le tubule rénal proximal participe à la réabsorption des protéines de petite taille et à la fraction d'albumine qui passe cette barrière. Des anomalies de la BFG et du tubule peuvent engendrer l'apparition d'une albuminurie et d'une protéinurie (une protéinurie significative se définit par une excrétion urinaire de protéines supérieure à 150 mg/jour) [Isaza et al., 2012].

I.2.3 les biomarqueurs précoces (infracliniques) :

Du fait du manque de sensibilité et de spécificité pour les biomarqueurs de routine, il est nécessaire de définir d'autres biomarqueurs (Yann et al., 2012). Au cours de ces 25 dernières années plusieurs marqueurs non invasifs ont été mis au point dans le but de détecter des atteintes fonctionnelles ou structurelles rénales à un stade précoce éventuellement réversible. Les marqueurs rénaux sont généralement classés selon le siège de la lésion sur le néphron, au niveau glomérulaire ou tubulaire (Amrani, 2012).

I.2.3.1 Protéinurie de HPM

L'atteinte glomérulaire résulte d'une fuite des protéines plasmatiques de hauts poids moléculaires (HPM \geq 69kDa) à travers la barrière de filtration glomérulaire. On retrouvera dans ce cas une protéinurie majoritaire d'albumines et de gammaglobulines (Isaza et al., 2012).

- **Micro-albuminurie :**

L'albumine est une macromolécule de polyanioniques 69 kilodaltons. En urine, elle est considérée comme une protéine de poids moléculaire élevé. Une certaine quantité d'albumine est normalement filtrée par les glomérules avec des protéines de faible poids moléculaire. L'augmentation de l'excrétion d'albumine est généralement le résultat de lésions glomérulaires. Une protéinurie supérieure à 1 g/g de créatinine ou 1 g/jour chez un adulte, est presque toujours révélatrice de blessure glomérulaire (William et Chairman, 1995).

Le terme de microalbuminurie est apparu pour la première fois en 1982. La microalbuminurie désigne une excrétion urinaire d'albumine en quantité très faible, intermédiaire entre les valeurs physiologiques et les protéinuries franches, détectables par les bandelettes réactives classiques. La microalbuminurie est un marqueur de néphropathie débutante à un stade précoce, elle témoigne d'une atteinte glomérulaire. La microalbuminurie est définie comme une excrétion urinaire d'albumine, de 30 mg/24h ou 20 à 200 µg/min ou 30 mg/g créatinine (Amrani, 2012). Les normes physiologiques sont inférieures à 30mg/g de créatinine (Haddam, 2010).

I.2.3.2 Protéinurie de FPM :

L'atteinte tubulaire résulte d'un défaut de réabsorption tubulaire de protéines plasmatiques de faible poids moléculaire (PFM < 69 KDa) qui sont normalement filtrées, puis réabsorbées et métabolisées par les cellules épithéliales tubulaires. Il s'agit habituellement d'une protéinurie avec albumine normale (Isaza et al., 2012). La dysfonction tubulaire caractérisée par une excrétion urinaire accrue de protéines de FPM comme protéine liant le rétinol (RBP), la β 2-microglobuline et α 1 microglobuline ou augmentation urinaires des enzymes intracellulaires comme la N-acétyl- β -glucosaminidase (NAG) (European Chemicals Bureau, 2007).

- **RBP:**

Retinol-binding protein urinaire (RBP-U) est dérivé de RBP plasmatique la protéine de transport du rétinol, elle est constituée de 181 acides aminés en longueur, produit protéique du gène HGNC:9922, du poids moléculaire de 21 067 da, synthétisée par le foie, est responsable du transport de « la vitamine A » vers les autres tissus. L'histoire de RBP-U est intimement liée avec la toxicologie, en particulier les effets toxiques des métaux lourds en premier lieu le cadmium. Il y a une grande « plage dynamique » d'excrétion élevée de RBP-U dans le syndrome rénal de Fanconi. RBP-U, contrairement à d'autres biomarqueurs de la maladie tubulaire proximale tels que les *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL), N-acétyl-b-D-glucosaminidase ou la molécule de lésion rénale 1 est un biomarqueur fonctionnel. Elle constitue un marqueur très sensible et précoce de dysfonction tubulaire et serait détectable, même dans l'urine acide, dès l'apparition d'une diminution mineure de la fonction

tubulaire. Elle est filtrée par le glomérule rénal, Leur augmentation dans l'urine est un biomarqueur de l'atteinte du tubule rénal proximal, elle occupe une place importante dans le dépistage des patients à risque et en faire un diagnostic (**Anthony et al., 2014 ;Gueguen et al.,2012**). La RBP-U dans l'état physiologique ne dépasse pas 300µg/g de créatinine (**Haddam, 2010**).

II- Les fumées de Soudage et métaux lourds

II.1 Définition :

Le soudage est un procédé d'assemblage de deux ou plusieurs métaux avec un léger bond en utilisant la chaleur ou la pression avec force, élasticité et résistance approchant celle du métal de base (Aminian *et al.*, 2011).

II.2 Type de soudage :

IL y a plus de 80 différentes méthodes de soudage et des processus connexes. Les types les plus largement utilisés de soudage sont : soudage à l'électrode enrobée ou *Manuel Arc Welding (MAW)* [Figure 01], soudage à l'arc fourré ou *Flux-Cored Arc Welding (FCAW)*, soudage à l'arc submergé et arc gazeux ou *Gasshielded Arc (GAW)* ou soudage sous protection gazeuse (MIG-MAG) [Figure 02] (Stepanova *et al.*, 2015 ;Iarmarcovai *et al.*, 2007).



Figure 01 : soudage à l'électrode enrobée ou MMA
(Manuel Metal Arc)



Figure 02 Soudage MIG (Metal Inert Gas) ou MAG
(Metal Active Gas)

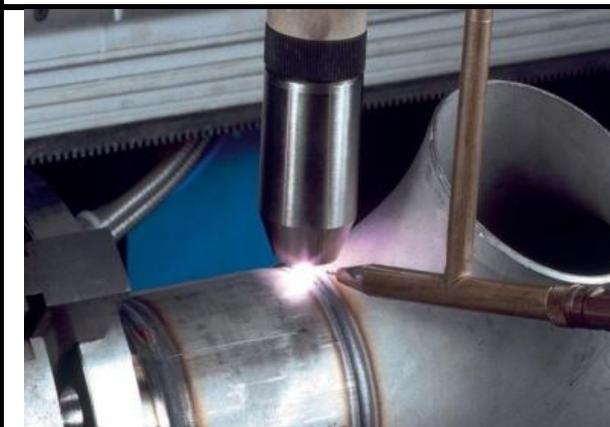


Figure 03 Soudage plasma



Figure 04 Coupage plasma



Figure 05 Arc submergé (SAW)



Figure 06 Soudage TIG (Tungsten Inert Gas)



Figure 07 Soudage et coupage à la flamme

Figures 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7 (<https://www.airliquide.com/fr/soudage/procedes>)

Dans ces types on trouve comme métaux; l'acier noir qui est largement utilisé, l'acier galvanisé qui est recouvert d'une mince couche de zinc pour la protection contre l'oxydation, acier allié au chrome, acier allié au nickel, l'acier inoxydable, aluminium, alliage de fer et de carbone ([Iarmarcovai et al., 2007](#)).

II 3 Composition chimique des fumées de soudages :

Les soudeurs sont exposés aux gaz qui provient de la décomposition de l'air et les solvants employés, mais aussi aux fumées et poussières (<1µm) où plus de 90 % des particules se forment au cours de l'évaporation du métal d'apport, le métal de l'électrode et son revêtement, et seulement une petite partie se forme à la suite de la projection des particules du liquide de soudure ([Stepanova et al., 2015](#) ; [Iarmarcovai et al., 2007](#)).

Ces fumées représentent un système dispersé d'une phase à des fines particules solides et d'une phase gazeuse. Le mécanisme de formation de phase solide est décrite par l'évaporation des composantes de l'électrode et métal parent à la sortie de la zone haute température de l'arc, puis se condensent pour former de fines particules oxydées. Essentiellement sous forme d'oxydes simples ou complexes des

principaux éléments (Mn, Fe, Si, K, Na, Ca, Ti, Al, Mg, F, O et Cr) et impuretés (As, Cu, Rb, Sn, Zr, Sr, Nb, Mo, Ag, Sb, Ba et Pb). Ils sont variés en fonction des conditions et de composition des matériaux de soudage (Stepanova *et al.*, 2015).

II.4 Risque d'exposition à des métaux lourds lors du soudage :

Malgré l'utilisation des protections respiratoires collectives comme l'aspiration des fumées de soudage au point d'émission, la troche aspirante, le bras d'aspiration, aspiration mobile ou individuelle comme les masques à ventilation assistée, les ouvriers sont exposés aux gaz protecteurs, les gaz émis et les poussières métalliques. Ces derniers sont classés en 2B ; cancérogènes possibles pour l'homme selon le Centre Internationale de Recherche sur le Cancer (CIRC), autre fois certains sels des métaux sont Cancérogènes, Mutagènes ou Reprotoxiques (CMR) dans la classification réglementaire européenne ; en plus le plomb est reprotoxique de catégorie 1 et le nickel est cancérogène de catégorie 3 (Iarmarcovai *et al.*, 2007).

La concentration moyenne de Cr, Zn, Na, Mn et Fe dans l'organisme des soudeurs est respectivement, 50, 22, 12, 10 et 8 fois plus élevée que chez les autres travailleurs (Stepanova *et al.*, 2015).

Tableau1 : quelques valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) [Iarmarcovai *et al.*, 2007]:

métaux	VLEP (mg/m ³)	métaux	VLEP (mg/m ³)	métaux	VLEP (mg/m ³)
Fe	5	Se	$2 \cdot 10^{-1}$	Co	$2 \cdot 10^{-2}$
Zn	1	Cd	$5 \cdot 10^{-2}$	Cr	$5 \cdot 10^{-2}$
Ni	1	Pb	10^{-1}	Fumées	5

III Néphrotoxicité des fumées de soudage :

III.1 Définition de Néphrotoxicité:

C'est l'ensemble des altérations fonctionnelles ou structurelles rénales, induites directement ou indirectement par les xénobiotiques. L'endommagement rénal est progressif, étant silencieux au départ ou infraclinique, puis une cascade d'événements s'en suit, allant du dysfonctionnement à la maladie cliniquement décelable. Les effets rénaux peuvent aller d'une enzymurie ou protéinurie infraclinique à une nécrose tubulaire aiguë, ou un dommage rénal chronique (Amrani, 2012).

III.2 Manifestation du plomb et du cadmium:

Les fumées de soudage contiennent plus de 14 différents métaux (Aminian et al, 2011), les plus dangereux pour la fonction rénale sont le plomb et le cadmium en premier lieu parce que la demi-vie biologique de ces deux métaux est longue, donc l'exposition chronique à des faibles doses entraîne l'accumulation excessive dans les reins (Gonick, 2008).

III.2.A. Manifestation du cadmium :

Il a été démontré que l'exposition chronique au cadmium provoque la protéinurie tubulaire, avec une prédominance des protéines de FPM. La RBP est maintenant utilisée pour le dépistage précoce de ce type de protéinurie (Bernard et Lauwerys, 1991).

L'atteinte tubulaire est réversible à des taux de cadmium urinaire (Cd U) de 10µg/g de créatinine et des taux de microprotéinurie variant entre 300 et 1500µg/g de créatinine. D'autres études récentes ont montré un dysfonctionnement tubulaire à des taux d'exposition environnementaux puisque de l'ordre de 1.2.3 µg/g de créatinine et des niveaux de cadmium sanguin (Cd S) de 0,78µg/l [Gonick, 2008].

Les travaux qui portent sur l'étude de l'impact des fumées de soudage sur la fonction rénale sont très limités. Plusieurs études ont rapporté une augmentation de la protéinurie tubulaire à des taux de Cd U entre 3 et 5 µg/g de créatinine (Ding et al., 2011).

III.2.B. Manifestation du plomb :

Dans un premier temps, les premières recherches sur l'exposition excessive au plomb ont montré un effet sur le rein de type néphrite interstitielle chronique. Plus tard d'autres travaux ont rapporté une augmentation urinaire des protéines de hauts poids moléculaires : albumine, signe d'une atteinte de la fonction glomérulaire (Bernard et Lauwerys, 1991). Cette atteinte glomérulaire pourrait être secondaire à l'atteinte tubulo-interstitielle à des taux de plombémie (Pb S) entre 60 et 100µg/dl (Haddam, 2010).

IV. Matériels et méthodes :

IV.1 But :

Evaluation des effets précoces néphrotoxiques liés à une exposition chronique aux fumées de soudage.

IV.2 Objectifs :

- 1- Estimation de l'exposition interne (sang et urine) au plomb et cadmium chez les soudeurs.
- 2- Etude de la variation des biomarqueurs infracliniques de néphrotoxicité chez les ouvriers exposés par rapport aux non exposés.
- 3- Détermination des marqueurs cliniques chez les travailleurs exposés.

IV.3 Type de l'étude :

La présente étude est descriptive transversale de type exposé/non exposé.

IV.4 Méthodologie:

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

IV.4.1 Une enquête initiale:

• Critères d'inclusion :

- **Un premier groupe exposé aux toxiques industriels**, était composé de 27 ouvriers, de sexe masculin, d'âge moyen de $36,19 \pm 9,65$ ans (Min=21ans ; Max=60 ans) avec une ancienneté de travail moyenne de $13,31 \pm 8,91$ ans (Min= 0,166 ans ; Max= 38 ans) et provenant de 13 différentes entreprises de soudage ou travaux publics de l'ouest Algérien (Tlemcen) [Annexe].
- **Un deuxième groupe non exposé**, constitué de 30 travailleurs non exposés professionnellement aux fumées de soudage, de même sexe et même âge que la population exposée (moyenne $35,67 \pm 1,57$ ans ; Min = 21 ans ; Max = 54 ans), et de la même région, avec une ancienneté de travail moyenne de $10,589 \pm 1,494$ ans (Min= 0,25 ; Max= 29 ans).

• Critères d'exclusion :

- Les sujets refusant de participer à l'enquête.
- Les sujets atteints d'un dysfonctionnement rénal ou de toutes maladies affectant cet organe.

IV.4.2 Soumission des questionnaires :

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

Un questionnaire général : portant sur les caractéristiques du sujet : âge, statut marital, niveau d'instruction, antécédents médicaux et chirurgicaux, série de questions sur le tabagisme, consommation d'alcool, consommation de médicaments.

Le questionnaire permet aussi de connaître : Le nombre d'années de travail de chaque sujet dans l'entreprise et ses antécédents professionnels.

IV.4.3 Un examen clinique: associé à une auscultation thoracique, et mesure de la pression artérielle.

IV.4.4 Mesure des paramètres anthropométriques.

IV.4.5 Investigations toxicologiques et biologiques :

1. Prélèvements:

➤ Du sang :

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

Par la suite la formule de numération sanguine sera déterminée.

➤ De l'urine :

Pour le dosage des différents biomarqueurs rénaux, les spécimens d'urine sont récoltés fraîchement le matin, dans des flacons stériles, puis conservées à -40°C, jusqu'à l'analyse.

2. Les dosages :

Dosage des métaux au niveau sanguin et urinaire. Toutes les analyses reflétant l'exposition interne au Pb et Cd ont été réalisées au laboratoire de toxicologie de Lille 2.

A. Marqueurs d'exposition au plomb et cadmium

A.1 Dosage du cadmium urinaire par ICP-MS (Haddam, 2010) :

A.1.1 Principe : Il s'agit d'une technique instrumentale d'analyse reposant sur la séparation, l'identification et la quantification des éléments constitutifs d'un échantillon en fonction de leurs masses. Elle est basée sur le couplage d'une torche à plasma générant des ions et d'un spectromètre de masse quadripolaire qui sépare ces ions en masse

L'échantillon est mis en solution. Un passeur automatique d'échantillon couplé à une pompe péristaltique introduit la solution dans une chambre de vaporisation où le nébulisateur la transforme en un aérosol liquide composé de micro gouttelettes de quelques μm à l'aide d'argon gazeux. L'aérosol ainsi formé est envoyé dans une torche à plasma d'argon (15L/mn) à très haute température (entre

6.000 et 10.000 °C) suffisante pour vaporiser, dissocier, atomiser, ioniser complètement la plupart des éléments.

Un système de vide différentiel accélère les ions du plasma vers un ensemble de lentilles électrostatiques qui extrait les ions chargés positivement et les transporte vers un filtre de masse quadripolaire.

Le principe du spectromètre est basé sur la séparation des éléments en fonction de leurs charges et leurs masses (Haddam, 2010).

A.1.2 Mode opératoire (Haddam, 2010) : Le Cd U a été déterminé à partir d'échantillons d'urines récoltés fraîchement et conservés jusqu'à l'analyse à -18°C. Le cadmium a été analysé en utilisant un mode sans gaz. Les urines ont été diluées (1+9ml) dans un diluant contenant une solution de base (solution A) et des standards internes. La solution A contient du HCl supra pur 30% à 0.5% et du HNO₃ supra pur 65% à 0.1%. Les standards internes étaient : scandium 1.000 ppm, germanium 1.000 ppm, rhodium 1.000 ppm et indium 1.000 ppm. 50 µl de chaque standard interne ont été mis dans un litre de solution A. La droite d'étalonnage est entre 0 et 500 ppb. Cette méthode a été validée après comparaison des résultats obtenus avec plusieurs laboratoires : Médecine professionnelle, Environnementale et Sociale de l'Université d'Erlangen, Allemagne (programme, G-EQUAS) et par l'institut national de Santé Publique, Québec (PCI et des programmes de QMEQUAS).

Les concentrations sont exprimées en µg/100ml. La concentration est généralement inférieure à 0.5 mg/g créât

A.2 Dosage du plomb sanguin et cadmium sanguin par absorption atomique (Haddam, 2010):

A.2.1 Principe : Les solutions sont pulvérisées dans un four graphite où elles se transforment en vapeurs atomiques.

On envoie sur ces vapeurs une radiation caractéristique des atomes à doser qui est produite par la lampe à cathode. La radiation est absorbée par des atomes non excités.

L'absorption est convertie par l'appareil en absorbance qui est proportionnelle à la concentration de l'élément à doser.

On trace donc une droite d'étalonnage en fonction de la concentration connue de la solution étalonnée. On reporte ensuite sur cette droite, l'absorbance obtenue pour la solution étudiée, ce qui permet d'en déterminer la concentration.

A.2.2 Mode opératoire (Haddam, 2010):

Les dosages de Pb S et Cd S ont été déterminés à partir d'échantillons sanguins récoltés sur tube EDTA et conservés jusqu'à l'analyse à -18°C.

➤ Le dosage du cadmium dans le sang total a été effectué suivant une méthode modifiée par Perry *et al* (1975). Les échantillons et les contrôles (au nombre de 3) sont dilués 11 fois avec une solution de travail de HNO₃ 0.05N (5volumes) et de Triton TX-100 à 0.2% (4 volumes) dans un volume final de 1100µL. Lors de chaque analyse, une courbe standard est établie (0 ; 10 ; 20 ; 30 µg Cd /L de HNO₃ 0.05N). Le Cd est dosé par spectrophotométrie d'absorption atomique modèle Perkin Elmer, équipé d'un four graphite avec plate forme de l'VOV et d'un correcteur de Zeeman/3030. Des aliquotes de 20 µL sont injectés dans le four et le programme suivant est appliqué:

- Séchage: 5 secondes à 90-120°C.
- Température-programme : Élévation progressive de la température de 120 à 550°C.
- Minéralisation: 30 secondes à 550°C.
- Atomisation: 3 secondes à 1700°C.

Le contenu de chaque godet est mesuré deux fois, l'ordinateur calcule automatiquement la moyenne des deux résultats. La concentration de Cd dans le sang est exprimée en µg/100mL. La limite inférieure de détection est de 0.05 µg/100ml.

➤ Le dosage du plomb dans le sang total a été effectué suivant la méthode de Fernandez *et al* (1975). Les échantillons et les contrôles sont dilués 11 fois avec une solution de travail de HNO₃ 0.05N (5 volumes) et de Triton TX-100 à 0.2% (4volumes) dans un volume final de 1100µL. Lors de chaque analyse, une courbe standard est établie (0 ; 400 ; 800 ; 1200 µg Pb/L de HNO₃ 0.05N). Le Pb est dosé par spectrophotométrie d'absorption atomique avec correction de Zeeman de marque Perkin Elmer. Les échantillons sont injectés dans un four graphite avec plate forme de l'VOV. Des aliquotes de 10 µL sont injectés dans le four et le programme suivant est appliqué :

Séchage : 5 secondes à 90-120°C.

- Température-programme : Élévation progressive de la température de 120 à 550°C.
- Minéralisation : 30 secondes à 550°C.
- Atomisation : 3 secondes à 1700°C.

La concentration de Pb dans le sang est exprimée en µg/100mL. La limite inférieure de détection est de 1 µg/100mL.

Le dosage des métaux lourds (plomb et cadmium) se fait sur du sang (5ml) récolté dans un tube EDTA conservé jusqu'à l'analyse à -18° C (Haddam, 2010).

B- Analyse biochimique :

B .1 Dosage de Créatinine sanguin :

La créatinine réagit avec le picrate en milieu alcalin pour donner un complexe coloré; jaune- rouge. La concentration en créatinine dans l'échantillon est mesurée à 492 nm (Azzaoui, 2013).

B .2 Estimation de La clairance de la créatinine

La clairance de la créatinine est calculée à partir des résultats des dosages de créatinine dans le sang, en connaissant l'âge et le poids du patient.

Elle est calculée par la formule de Cockcroft et Gault (**Coquerel et lamaire-hurtel, 2012**).

B.3 Dosage de la créatinine urinaire :

La technique fondée sur la réaction de Jaffé, elles donnent une coloration rouge-orangé en milieu alcalin peut être mesurée à 505 nm (**Haddam, 2010**).

B.4 Dosage d'Urée : (Méthode enzymatique colorimétrique de Berthelot modifiée)

Les ions ammonium produits par l'action de l'uréase réagissent en milieu alcalin en présence de salicylate et d'hypochlorite de sodium en formant un composé de couleur verte (Dicarboxy - lindophenol) dont l'intensité mesurée à 580nm est proportionnelle à la concentration en urée (**Azzaoui, 2013**)

B.5 Dosage de glycémie :

La méthode est colorimétrique enzymatique selon l'équation :

Par oxydation : $\text{Glucose} + \text{O}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Acide gluconique} + \text{H}_2\text{O}_2$

Puis par peroxydation : $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{phénol} + 4\text{aminoantipyrine} \rightarrow 4 \text{H}_2\text{O} + \text{quinonimine rose}$.

L'intensité de la coloration rose développée est proportionnelle à la concentration en glucose. Elle est mesurée à 505nm par photométrie (**Redouane, 2011**).

B.6 Dosage de l'albumine : (méthode colorimétrique BCG)

En milieu tamponné à pH 4,2 le vert de bromocrésol combine à l'albumine pour former un complexe coloré dont l'absorbance mesurée à 630 nm (**Redouane, 2011**).

B.7 Dosage du cholestérol : (méthode enzymatique CHOD-PAP)

Les esters de cholestérol sont hydrolysés enzymatiquement par le cholestérol estérase qui les décompose en cholestérol et en acide gras libres. Le cholestérol est ensuite oxydé par le cholestérol oxydase pour former du cholesténone et peroxyde d'hydrogène. Le peroxyde d'hydrogène se combine avec l'acide hydroxybenzoïque (phénol) et 4-aminoantipyrine pour former Quinonimine rose mesuré à 500 nm par spectrophotométrie (**Redouane, 2011**).

B.8 Dosage de triglycérides : (Méthode enzymatique GPO – PAP)

Les triglycérides sont hydrolysés rapidement et complètement en glycérol et acides gras à une lipoprotéine-Lipase. Le glycérol formé est ensuite transformé en glycérol-3- phosphate, puis oxydé en dihydroxyacétone- phosphate avec formation d'eau oxygénée. En présence de peroxydase, l'eau oxygénée formée réagit avec L'amino-4-antipyrine et le chloro-4-phénol avec formation d'un dérivé coloré rose. L'intensité de la coloration du complexe (Quinonimine) mesurée à 500 nm, est proportionnelle à la concentration en triglycérides (**Redouane, 2011**).

B.9 Dosage de phosphore: (Méthode colorimétrique ; *Phosphomolybdate/UV*) :

Le phosphore inorganique réagit avec le molybdate d'ammonium en milieu acide pour former un complexe coloré ; le phosphomolybdate d'ammonium est quantifié par spectrophotométrie. La mesure de l'absorbance à 340 nm est proportionnelle à la concentration en ions phosphates (Redouane, 2011).

C- dosage des biomarqueurs glomérulaires et tubulaires :

- Dosage de microalbuminurie et RBP urinaire

Principe de la technique LIA (Latex Immunoassay) (Haddam, 2010) : pour le dosage de microalbuminurie et RBP urinaire, deux réactions successives peuvent être rencontrées :

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

Le système de lecture permet électroniquement de ne compte que des particules libres.

Étapes de la technique LIA (Haddam, 2010):

- 1- Préparation de latex.
- 2- Dilution : courbes standards, urines contrôles et échantillons. Ceux-ci sont dilués en double c'est-à-dire qu'il y'a deux dilution différentes pour même échantillon (si la différence entre les deux valeurs est importante, l'analyse est refaite).
- 3- Mise en présence du latex/ Ac+ Ag.
- 4- Incubation à 37°C.
- 5- Blocage de la réaction par dilution avec du Na Cl – tween 0,1%.
- 6- Comptage des particules libres. Après le compteur de particules, se situe un enregistreur qui permet d'obtenir un graphique d'un ensemble de pics.
- 7- Calcul des résultats.

IV.5 Analyses statistiques :

Le logiciel SPSS 22.0 a été utilisé pour toutes les analyses statistiques. La comparaison de moyennes entre exposé et non exposé a été réalisée par le test-*t* de Student. Les données ont été présentées sous forme de valeurs \pm erreur standard de la moyenne. La relation entre deux variables a été effectuée par le test de Pearson ou Spearman. La valeur de $p < 0,05$ a été considérée statistiquement significative.

V. Résultats et interprétation :**V.1 Caractéristiques générales****Tableau 02 :** caractéristiques générales des ouvriers exposés et non exposés aux fumées de soudage.

Paramètres	Exposés (N=27) moyenne ± Ecart type (Min ; Max)	Non Exposés (N=30) moyenne ± Ecart type (Min ; Max)	P	
Age (ans)	36,19± 9,656 (21 ; 60)	35,67 ± 8,59 (21 ; 54)	0,831	
Ancienneté de travail totale (ans)	13,31 ± 8,91 (0,166 ; 38)	10,59 ± 8,05 (0,250 ; 29)	0,235	
Poids (kg)	75,30 ± 11,65 (55 ; 97)	74,28 ± 18,87 (31 ; 115)	0,810	
Taille (m)	1,77 ± 0,08 (1,59 ; 2,00)	1,728 ± 0,08 (1,54 ; 1,95)	0,069	
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	24,05 ± 3,08 (18,078 ; 29,284)	24,78 ± 5,73 (10,726 ; 37,618)	0,561	
Tabagisme	Non Fumeurs (%)	8 (29,6)	12 (40,0)	0,295
	Fumeur (%)	4 (14,8)	4 (13,3)	
	(<10cigarette/jour)	2,75± 0,95	5,5±2,38	0,076
	Paquet /an	36,43±12,68	72,87±31,54	
	Ex fumeur (%)	15 (55,6)	14 (46,7)	
	(≥10 cigarette/jour)	21.07±12.65	16,79± 4,64	0,244
	Paquet /an	279,13 ± 167,63	222,41±61,51	

Les résultats sont représentés en moyenne ±Ecart-type (minimum ; maximum), Les valeurs de P indiquent les niveaux de signification de SPSS (P <0.05 : différence significative).

Le tableau 02 reprend les caractéristiques générales de la population étudiée. Ce tableau montre qu'aucune différence significative n'est enregistrée entre les deux groupes pour l'âge, l'ancienneté de travail, le poids, la taille, l'indice de masse corporelle et les habitudes tabagiques.

V.2 Etude de l'exposition au plomb et cadmium sanguin :

Tableau 03 : exposition au plomb et cadmium chez les ouvriers exposés et non exposés aux fumées de soudage.

métaux	normes	Exposés	Non Exposés	P
Cd-S (µg/l)	0,4 à 1 µg/L (Meulenbelt, 2016)	0,76 (0,45-0,85)	0,60 (0,30-0,70)	0,09
Pb-S (µg/l)	Non exposés <100µg/L exposés<400µg/L	100 (70-116)	55 (44-58)	<0,001*
Cd-U (µg/g créatinine)	< 1µg/g créatinine (Meulenbelt, 2016)	0,74 (0,67-0,90)	0,65 (0,37-0,68)	0,37

Les résultats sont représentés en moyenne (min- max). Les valeurs de P indiquent les niveaux de signification (p <0.05 : différence significative).

Le tableau 03 décrit l'exposition interne récente au cadmium et au plomb (Cd-S et Pb-S) et l'exposition chronique au cadmium (Cd-U). Ce tableau montre que les trois paramètres sont dans les normes, sans différence significative entre les deux groupes pour la cadmiémie et la cadmiurie mais avec différence significative pour la plombémie.

Influence de tabagisme sur la Cadmiémie :

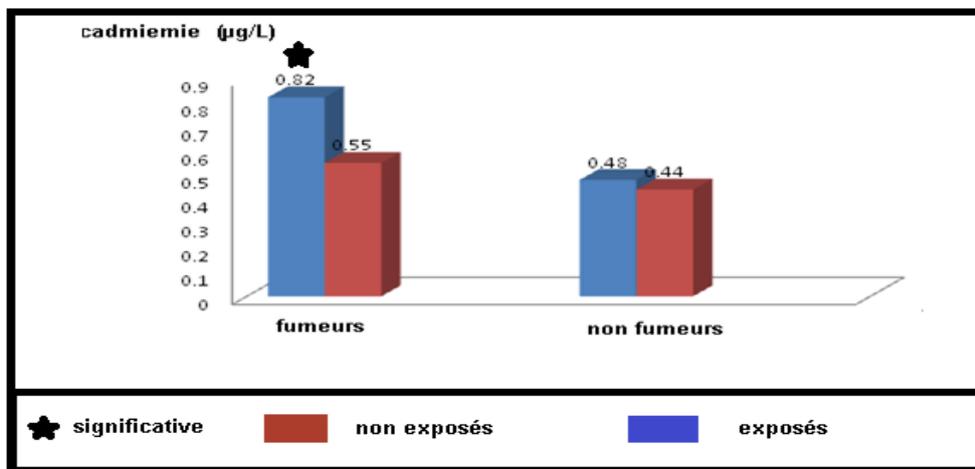


Figure 08 : Variation de la cadmiémie en fonction du statut tabagique chez les exposés et les non exposés.

La figure 08 montre l'effet tabac sur les moyennes de cadmiémie. Les taux de Cd S chez les fumeurs exposés sont significativement plus élevés par rapport fumeurs non exposés ($P=0,04$) sans dépasser les normes physiologiques.

V.3 Description de Formulation Numérique Sanguine (FNS), fonction hépatique et quelques paramètres biochimiques:

Tableau 04 : caractéristiques de FNS, protéines totale, fonction hépatique, protéines et lipides, glycémie et phosphatémie chez les ouvriers exposés et non exposés.

paramètres	normes	Exposés Moyenne \pm ES	Non exposés Moyenne \pm ES	P
Globules rouges (Million/mm ³)	4.2 à 5.7	4,84 \pm 0,09	4,91 \pm 0,12	0,495
Hématocrite (%)	42 à 52 %	44,83 \pm 0,64	45,44 \pm 0,78	0,545
Hémoglobine (g/dL)	14 à 18	14,15 \pm 0,22	14,70 \pm 0,24	0,617
Protéine totale (g/l)	65 à 80	67,45 \pm 1,087	65.32 \pm 1.0278	0.658
Cholestérol (mmol/l)	4 à 7	3,717 \pm 0,154	2.54 \pm 0.258	0.29
Triglycéride (mmol/l)	0,5 à 1,5	1,2858 \pm 0,09267	1,3698 \pm 0,0267	0.32
LDL (mmol/l)	3,37 à 4,12	2,0609 \pm 0,12192	2,5987 \pm 0,2824	0.37
HDL (mmol/l)	0,5 à 1,5	0,7442 \pm 0,02936	0,7897 \pm ,03856	0.48
AST (U/l)	4 à 40	27,12 \pm 2,422	25,12 \pm 1,422	0.25
ALT (U/l)	4 à 40	15,45 \pm 1,874	12,78 \pm 1,987	0.56
Glycémie (mmol/l)	3,6 à 6,0	4,813 \pm 0,0892	4,542 \pm 0,01	0.41
Phosphatémie (mmol/l)	0,6 à 1,8	0,797 \pm 0,03371	0,657 \pm 0,071	0.64

Les résultats sont représentés en moyenne \pm erreur standard. Les valeurs de P indiquent les niveaux de signification ($p < 0.05$: différence significative).

Ce tableau montre que tous les paramètres biochimiques (les globules rouges, hématoците, hémoglobine, protéine totale, triglycéride, LDH, HDL, AST, ALT, Glycémie et Phosphatémie) sont dans les normes physiologiques dans les deux groupes exposés – non exposés.

V.4 Etude de fonction rénale

Tableau 05 : Etude des paramètres rénaux cliniques chez les ouvriers exposés et non exposés aux fumées de soudage.

paramètres	normes	Echantillons Moyenne ± ES	Témoins Moyenne ± ES	P
albuminémie (g/l)	35 à 50	39,67 ± 2,04	35.78±3.02	0.84
Urée (mmol/l)	3 à 9	4,89 ± 0,21	4.22±0.11	0.55
Créatinine (µmol/l)	50 à 120	72,17 ± 3,02	70.08±2.01	0.87
Clairance rénale (ml/min)	100 à 130	135,18 ± 7,27	133.02±5.18	0.77
créatinine urinaire (mmol/l)	--	36,47 ± 9,11	36.89±8.35	0.80
créatinine urinaire (g/l)	--	4,13 ± 1,03	4.17 ± 0.94	0.80
Albuminurie (mg/l)	--	27,68 ± 13,64	27.05±12.68	0.68

Les résultats sont représentés en moyenne ± erreur standard. Les valeurs de P indiquent les niveaux de signification (p <0.05 : différence significative).

Aucune altération clinique de fonction rénale n'a été retrouvée. Les moyennes des différents paramètres chimiques sont comparables entre les deux groupes.

Influence d'âge sur la fonction rénale:

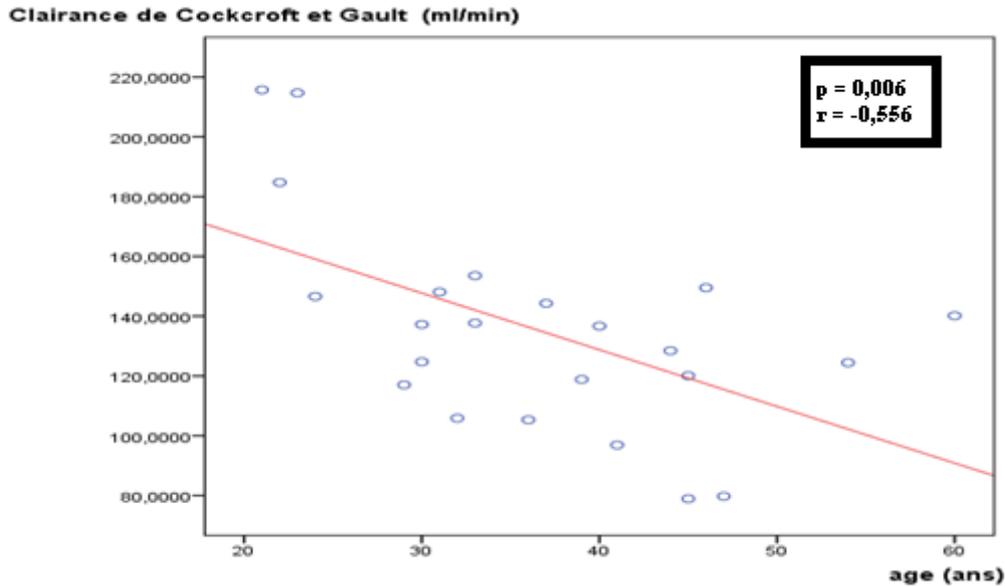


Figure 09 : Corrélation entre âge et Clairance rénale chez les ouvriers exposés aux fumés de soudage.

La figure 09 indique l'existence d'une relation inverse entre âge et Clairance rénale chez les ouvriers exposés aux fumés de soudage ($p = 0,006$; $r = -0,556$).

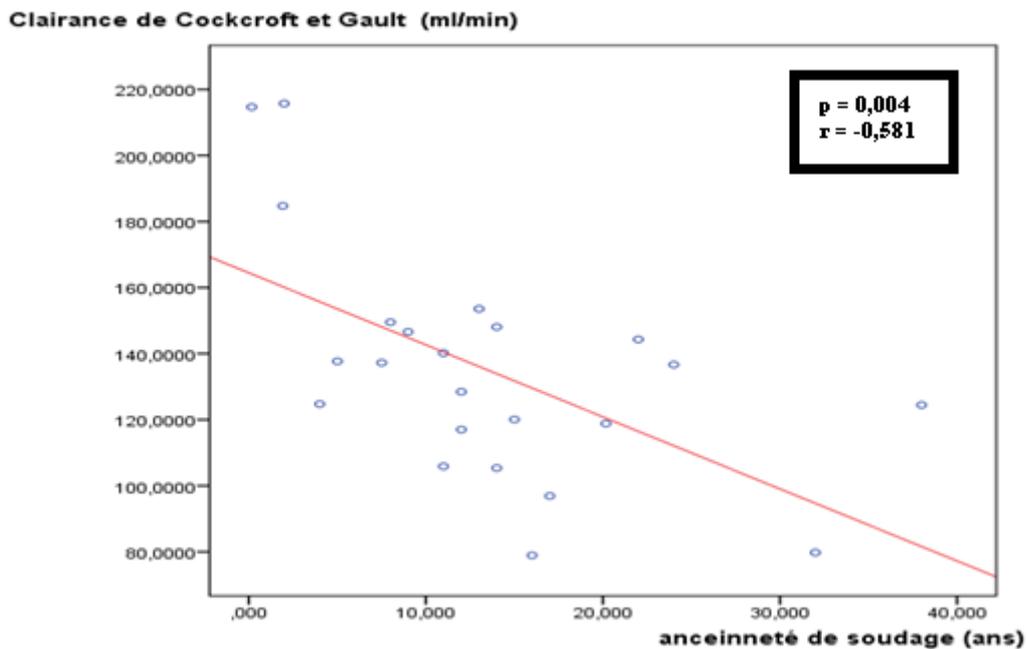


Figure 10 : Corrélation entre ancienneté de travail et Clairance rénale chez les ouvriers exposés aux fumés de soudage.

La figure 10 indique l'existence d'une relation inverse entre ancienneté de travail et Clairance rénale chez les ouvriers exposés aux fumés de soudage ($p = 0,004$; $r = -0,581$).

Tableau 06 : Etude des paramètres rénaux infracliniques chez les ouvriers exposés et non exposés aux fumées de soudage.

paramètres	normes	Echantillons Moyenne ± ES	Témoins Moyenne ± ES	P
Micro ALB-U (mg/g créatinine)	2 à 30	7.8 (4.7-29.3)	5.6 (4.0-25.6)	0.09
RBP-U (µg/g créatinine)	< 300	172 (41-210)	168 (44.7-207)	0.74

Les résultats sont représentés en moyenne ± erreur standard. Les valeurs de P indiquent les niveaux de signification ($p < 0.05$: différence significative).

Ce tableau démontre que les paramètres infracliniques sont dans les normes. La RBP urinaire ne représente aucune différence significative statistique entre les deux groupes par contre la microalbuminurie est dans la limite de signification.

V.5 Prévalences des valeurs élevées de microalbuminurie et RBP U en fonction de l'exposition :

Tableau 07 : prévalences des valeurs supérieures au seuil pour les biomarqueurs infracliniques.

Marqueurs	Cut off	Exposés		Non Exposés		P
		N	%	N	%	
Micro-albuminurie	>23	15	55,55	10	37.07	0,47
RBP U	>205	9	33,33	8	29.62	0,26

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

Le tableau 07 reprend les effectifs (N) et le pourcentage (%) des ouvriers qui présentent un dépassement de *Cut-off* pour la microalbuminurie et la RBP urinaire chez les exposés et non exposés. Ce tableau ne montre aucune différence significative pour le pourcentage de dépassement des seuils entre les deux groupes.

VI. Discussion :

La présente étude a été réalisée chez des sujets exposés aux fumés de soudage, intervenant dans quelques entreprises de travaux publiques de la wilaya de Tlemcen (ouest Algérien). Le but était d'évaluer l'efficacité des biomarqueurs infracliniques néphrotoxiques dans la détection précoce des atteintes glomérulaires ou tubulaires. L'étude est réalisée entre Novembre 2016 et Mai 2017 au laboratoire TOXICOMED et au service néphrologie de CHU Tlemcen. Dans cette étude Nous avons estimé :

- L'exposition interne: dosage du plomb et cadmium sanguin et urinaire par spectrométrie d'absorption atomique.
- La modification infraclinique de la fonction rénale : dosage de Microalbuminurie marqueurs d'effet glomérulaires et Retinol Binding Protéine urinaire marqueurs d'effet tubulaire.
- L'altération de la fonction rénale, en étudiant la variation des paramètres cliniques : créatinine, urée et estimation de la clairance rénale

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

- Dans le présent travail, nous n'avons pas pris en considération les différents procédés de soudage.
- Absence d'informations métrologiques (estimation de l'exposition externe).
- L'effectif des ouvriers ne dépassant pas les 27 travailleurs.

La présente étude est de type exposé non exposé, divisée en deux parties, dans la première nous avons estimé l'exposition professionnelle au plomb et au cadmium. Dans la deuxième partie, nous avons estimé la néphrotoxicité en utilisant les biomarqueurs d'effet glomérulaires et tubulaires.

Les exposés sont des soudeurs de 13 entreprises de la wilaya de Tlemcen, les non exposés sont des ouvriers qui n'ont aucune exposition au plomb, cadmium ou les fumés de soudage. Les deux populations sont plutôt homogènes par rapport à l'âge, le sexe, l'ancienneté de travail, l'alcoolisme et le tabagisme.

Les niveaux d'exposition au cadmium retrouvés chez les exposés sont proches de ceux rencontrés dans l'environnement. En effet aucune différence significative n'est enregistrée pour les marqueurs d'exposition au cadmium (Cadmémie et cadmiurie) entre les exposés et les non exposés. La cadmiémie des ouvriers exposés est plus basse que la valeur de référence établie pour les non fumeurs (0,4 à 1,4 µg/L) ou les fumeurs (1,4 à 4µg/L) [Meulenbelt, 2016]. La cadmiurie aussi est dans les normes physiologiques [$< 1\mu\text{g/g}$ de créatinine (Meulenbelt, 2016)].

Par contre, le niveau de la plombémie présente une différence significative entre les exposés et les non exposés mais reste toujours dans les normes physiologiques [$< 400\mu\text{g/L}$ chez les exposés et $< 100\mu\text{g/L}$ chez les non exposés].

Ces résultats d'exposition au plomb et cadmium (Pb S, Cd S et Cd U) sont similaires aux résultats d'Ellingsen *et al.*, .En effet dans ce dernier travail (population d'étude : 96 soudeurs males Russes avec un âge et une ancienneté de travail identique à notre groupe exposés), les niveaux d'exposition au plomb et cadmium étaient très proches des niveaux d'exposition des populations générales (Ellingsen *et al.*, 2006). Les moyennes d'exposition au début et fin de semaine de Pb S, Cd S et Cd U sont aussi similaires à une population française de 60 soudeurs avec un âge moyen plus élevé que celui de notre population d'étude (Iarmarcovai *et al.*, 2005). La plombémie est similaire aussi pour une population de 35 soudeurs Pennsylvanien (USA) qui présente une moyenne d'ancienneté de travail supérieure à 25 ans (Lee *et al.*, 2015), et pour 37 soudeurs Chinois avec une ancienneté de 22 ans (Guojun *et al.*, 2004).

Ces faibles niveaux d'exposition au cadmium et au plomb enregistrés chez les ouvriers exposés s'expliquent par la composition des fumés de soudage, où la concentration de cadmium et plomb est minoritaire par rapport au Mn, Fe, Si, K, Na, Ca, Ti, Al, Mg, F, O , Cr (Stepanova *et al.*, 2015). Parallèlement, les huit heures de travail par jour sont dispersés entre d'autres tâches moins polluantes que le soudage (préparation, pointage, découpe, pliage, transfert de pièces,...) [enquête dans lieu de travail].

Le tabagisme constitue un apport important de cadmium. En effet, une cigarette contient environ 1 μg de cadmium (Andujar *et al.*, 2010). Ce paramètre augmente légèrement la cadmiemie chez les fumeurs.

L'exposition au plomb interfère avec la synthèse de l'hème, par inhibition de l'acide delta-aminolévulinique déshydratase et hème synthétase provoquant l'anémie saturnine et diminution du taux d'hémoglobine (Garnier, 2005). La légère augmentation de la plombémie chez nos ouvriers exposés n'exerce aucun effet sur les paramètres de FNS .En effet, les taux des globules rouges, hématocrite et l'hémoglobine sont normaux et sans différence significative entre les exposés et les non exposés. Ces résultats sont comparables aux 16 soudeurs Turcs avec une ancienneté de travail de 10 ans (Dasdag *et al.*, 2002), aux 192 soudeurs Allemands avec une ancienneté de plus de 20 ans (Casjens *et al.*, 2014) et 42 soudeurs d'USA avec une ancienneté de plus de 25 ans (Lee *et al.*, 2016).

L'intoxication massive au plomb provoque des effets hépatiques plus ou moins dangereux (Garnier, 2005). La légère augmentation de plombémie ne modifie pas la TGO et TGP qui demeurent dans les normes et sans différence significative entre les deux groupes.

Cliniquement il n'y a aucune modification des paramètres biochimiques chez les exposés, où les moyennes de protéine totale, HDL, LDL, triglycérides, cholestérol, urémie, créatininémie, créatinine urinaire, et la clairance rénale sont dans les normes et comparables aux non exposés.

L'organe cible lors d'une exposition chronique au cadmium est le rein, les premiers stades de la néphrotoxicité au Cd impliquent des changements spécifiques dans l'adhérence des cellules du tubule proximal (Rani *et al.*, 2014). Selon les études, les premiers signes d'une altération de la fonction rénale peuvent survenir à partir d'une cadmiurie supérieure à 2 ou 10 µg/g de créatinine (Andujar *et al.*, 2010). Cependant, au cours de ces dernières années en Belgique et en Suède, plusieurs travaux ont décrit des signes de néphrotoxicité induite par le Cd à des niveaux de cadmiurie très bas (cadmiurie de 1 à 2µg/g créatinine) [Haddam, 2010].

Les études épidémiologiques les plus récentes indiquent que la première manifestation de la néphrotoxicité au Cd chez sujet exposé est habituellement le dysfonctionnement tubulaire associé à une augmentation de l'excrétion urinaire des protéines de faible poids moléculaire comme la RBP (European Chemicals Bureau, 2007). Cette protéine est normalement filtrée par le glomérule et réabsorbée dans les tubules proximaux, leur excrétion dans les urines indique donc des lésions des tubules proximaux (Rousselet., 2007). Nos résultats montrent que la RBP-U ne présente aucune modification significative entre les exposés et les non exposés. Elle témoigne de l'absence d'une atteinte tubulaire. Mais, Il est difficile d'estimer le seuil d'apparition des effets tubulaire à cause de nombreuses difficultés et biais d'analyse ; comme la taille réduite des échantillons, l'influence du tabagisme et la demi-vie longue de cadmium.

La lésion glomérulaire est caractérisée par l'augmentation de l'excrétion des protéines de haut poids moléculaire comme l'albumine (European Chemicals Bureau, 2007). Nos résultats présentent une augmentation dans la limite de signification (P= 0,09) de la microalbuminurie chez les exposés même si les concentrations demeurent dans les normes physiologiques .Rappelons qu'un dépassement du cut-off de la micro-albuminurie a été enregistré chez 15 soudeurs (55 ,55%). Ces résultats témoignent d'une atteinte glomérulaire précoce induite soit par le Pb ou moins probablement par le Cd. Rappelons aussi qu'une diminution de la clairance rénale a été constatée en fonction de l'âge. Une altération de la fonction rénale liée à l'âge est aussi suggérée. L'hypothèse alternative qu'une insuffisance rénale liée à l'âge et non du diabète soit à l'origine de la plombémie n'est pas exclue.

VII. Conclusion et perspective:

Afin d'étudier les effets rénaux clinique et infracliniques glomérulaires et tubulaires possibles d'une exposition chronique aux fumées de soudages, nous avons estimé l'exposition au plomb et au cadmium, la RBP urinaire, la microalbuminurie et la clairance rénale chez des soudeurs de l'ouest Algérien.

Les résultats que nous avons obtenus montrent que :

- 1- la cadmiémie et la cadmiurie des soudeurs sont inférieures aux valeurs tolérables pour une population professionnellement exposée.
- 2- L'exposition au cadmium est proche de celle rencontrée dans l'environnement.
- 3- La plombémie reste dans la limite des valeurs de référence sans effet sur la synthèse de l'hème.
- 4- La clairance de la créatinine reste dans les normes. Cependant une diminution de ce paramètre a été enregistrée avec d'une part l'augmentation de l'ancienneté au soudage et d'autre part l'âge.
- 5- La microalbuminurie présente une augmentation légère signe d'une probable atteinte glomérulaire précoce liée soit à l'âge soit à l'exposition au plomb.
- 6- La RBP-U ne présente aucune modification, ce qui témoigne de l'absence d'une atteinte tubulaire.
- 7- Les paramètres lipidiques et protéiques sont normaux.

Perspective :

Notre étude est de type descriptif transversal des soudeurs exposés aux fumées de soudage. Il s'agit d'une photographie de la population d'étude. Il est souhaitable de réaliser dans le futur une étude sur le long terme en explorant une population avec un effectif plus large.

Les taux de Cadmium sont influencés par le tabagisme, donc une politique de prévention est conseillée pour les fumeurs.

Ce travail a souligné encore une fois la pertinence et la sensibilité des biomarqueurs rénaux (RBP-U et Microalbuminurie) : il est hautement conseillé de les utiliser en prévention biomédicale lors des visites périodiques principalement pour les soudeurs présentant une modification précoce de la fonction glomérulaire.

VIII. Bibliographie :

Amrani .I, (2012). Étude des biomarqueurs pneumotoxiques et néphrotoxiques chez des sujets exposés aux poussières de silice, Thèse de magister, université du Tlemcen.

Aminian Omid, Eftekhari Saeid, Mazaheri Maria, Akbar Sharifian Seyed, et Sadeghniaat-Haghighi Khosro (2011). Urinary β_2 Microglobulin in Workers Exposed to Arc Welding Fumes, *Acta Medica Iranica*, 2011; 49(11), PP: 748-752.

Andujar P, Bensefa-Colas L, Descatha A (2010). Intoxication aiguë et chronique au cadmium, le revue de médecine interne volume 31 PP 107-115

Anthony G.W. Norden, Marta Lapsley, Robert J. Unwin, (2014).Urine Retinol-Binding Protein 4: A Functional Biomarker of the Proximal Renal Tubule, *Advances in Clinical Chemistry*, Volume 63, PP 85-122.

Azzaoui Amina (2013). Etude des biomarqueurs précoces de la néphropathie diabétique chez des patients atteints du diabète de type 1 au niveau de la wilaya de Tlemcen. Mémoire de Master II en biochimie appliquée, option alimentation et nutrition. Université de Tlemcen.

Bernard. A, Vyskočil. A et Lauwerys. R, (1981). Determination of β_2 microglobulin in human urine and serum by latex immunoassay, *CLIN. CHEM*, 27/6, PP 832-837.

Bernard Alfred et Lauwerys Robert R, (1991). Proteinuria: Changes and mechanisms in toxic nephropathies. *Critical Reviews in toxicology*, volume 21, issue 5, PP: 373-405.

Bennett Michael R, Devarajan Prasad (2010). Biomarkers in Kidney Disease, Chapitre 01: Characteristics of an Ideal Biomarker of Kidney Diseases, ISBN 978-0-12-375672-5, doi:10.1016/B978-0-12-375672-5.10001-5.

Bonthoux Francis (2016). Factors Affecting the Capture Efficiency of a Fume Extraction Torch for Gas Metal Arc Welding. *Ann. Occup. Hyg.*, 2016, Vol. 60, No. 6, 761–770.

Casjens Swaantje, Henry Jana, Rihs Hans-Peter, Lehnert Martin, Raulf-Heimsoth Monika, Welge Peter, Lotz Anne, Van Gelder Rainer, Hahn Jens-Uwe, Stiegler Hugo, Eisele Lewin, Weiss Tobias, Hartwig Andrea, Bruning Thomas et Pesch Beate (2014). Influence of Welding Fume on Systemic Iron Status, *Ann. Occup. Hyg.*, 2014, vol.58, No.9,PP: 1143-1154.

Coquerel A, Lemaine-Hurtel A.-S. (2012). *Traité de toxicologie médico-judiciaire ; chapitre 1 : Devenir d'un xénobiotique dans l'organisme*, pages 3-49 ; 2^{ème} édition ; © 2012, Elsevier Masson SAS. ISBN : 978-2-294-71561-7.

Cosgrove M. P, (2015). Pulmonary fibrosis and exposure to steel welding fume, *Occupational Medicine* 2015;65:PP706–712.

Dasdag Suleyman, Sert Cemil, Akdag Zulkuf et Batun Sabri (2002). Effects of Extremely Low Frequency Electromagnetic Fields on Hematologic and Immunologic Parameters in Welders, *Archives of Medical Research* 33 (2002) PP: 29–32.

Devasena T (2017). Chapitre 03: Biomarkers. *Therapeutic and Diagnostic Nanomaterials*, PP: 29-40. DOI 10.1007/978-981-10-0923-5_3

Ding. X, Zhang. Q, Wei. H, Zhang. Z, (2011). Cadmium-induced renal tubular dysfunction in a group of welders, *Occupational Medicine*, 2011, 61, PP 277–279.

Edelstein Charles L et Faubel Sarah (2010). *Biomarkers in Kidney Disease*, Chapitre: 05 Biomarkers in Acute Kidney Injury, ISBN 978-0-12-375672-5, doi:10.1016/B978-0-12-375672-5.10005-2. PP:177-232.

Ellingsen Dag G, Dubeikovskay Larisa, Dahl Kari, Chashchin Maxim, Chashchin Valery, Zibarev Evgeny et ThomassenYngvar (2006). Air exposure assessment and biological monitoring of manganese and other major welding fume components in welders, *Journal of environmental monitoring*, 2006, 8 PP 1078-1086.

European Chemicals Bureau (2007). Cadmium metal part II- human health, *European Union Risk Assessment Report*, Vol: 74 cas No 7440-43-9.

Garnier R (2005). Toxicité de plomb et de ses dérivés, *EMC- Toxicologie Pathologie* 2 (2005) PP : 67-88.

Gonick .H.C (2008). Nephrotoxicity of cadmium & lead, *Review Article Indian J Med Res* 128, October 2008, PP 335-352.

Goullé J. -P, Sausserreau E, Lacroix C, Guerbet M, (2012) 24 : Métaux, pages 733-767 ; *Traité de toxicologie médico-judiciaire*. 2^{ème} édition, Elsevier Masson SAS. ISBN : 978-2-294-71561-7.

Gueguen Yann, Rouas Caroline, François A. Leblond, (2012). Les biomarqueurs d'atteinte rénale, *Néphrologie & Thérapeutique* 8 (2012), PP 146–155.

Guojun Jane Li, Long-Lian Zhang, Ling Lu, Ping Wu et Wei Zheng (2004). Occupational Exposure to welding fume among welders: Alterations of manganese, iron, zinc, copper, and lead in body fluids and the oxidative stress status, *J Occup Environ Med* 2004 March, 46(3) PP 241-248.

Haddam Nahida (2010). Etude des marqueurs de toxicité respiratoire et rénale chez des ouvriers d'une usine d'électrolyse de zinc. Thèse du doctorat en biologie cellulaire et moléculaire. Université de Tlemcen.

<https://www.airliquide.com/fr/soudage/procedes>.

Iarmarcova G, Sari-Minodier I, Chaspoul F, Botta C, Méo M.De, Orsière T, Bergé-Lefranc J.L, Gallice P, et Botta A (2005). Risk assessment of welders using analysis of eight metals by ICP-MS in blood and urine and DNA damage evaluation by the comet and micronucleus assays; influence of XRCC1 and XRCC3 polymorphisms, *Mutagenesis* vol. 20 no. 6 PP. 425-432.

Iarmarcova. G, Sari-Minodier. I, Fassi .R, Pittilloni. A, vvigneron. B, Catani. J, Botta. A (2007). Caractérisation de l'exposition aux fumées de soudage en atelier dans le secteur du BTP, Elsevier Masson SAS, *Arch Mal Prof Env*, PP 233-243.

Isaza Camila, Martin Pierre-Yves, De Seigneux Sophie (2012). Protéinurie : rappel physiologique et applications pratiques, *Revue Médicale Suisse – www.revmed.ch – 29 février 2012* PP :466-472.

Kacimi Samia et Mesli Imène (2014). Place des biomarqueurs rénaux précoces dans le suivi de la chimiothérapie anticancéreuse. Mémoire de fin des études pour L'obtention du diplôme de docteur en pharmacie. Université Abou Bekr Belkaïd-Tlemcen.

Koh D.-H, Kim J.-I, Kim K.-H. And Yoo S.-W, on behalf of the Korea Welders Cohort Group, (2015). Welding fume exposure and chronic obstructive pulmonary disease in welders, *Occupational Medicine*. 2015; 65, PP: 72–77.

Lee Eun-Young, Flynn Michael R, Du Guangwei, Lewis Mechelle M, Fry Rebecca, Herring Amy H, Van Buren Eric, Van Buren Scott, Smeester Lisa, Kongjj Lan, Yang Qing, Mailman Richard B, et Huang Xuemei (2015). T1 Relaxation Rate (R1) Indicates Nonlinear Mn Accumulation in Brain Tissue of Welders with Low-Level Exposure, *Toxicological Sciences* 146(2) PP 281-289.

Lee Eun-Young, Flynn Michael R., Du Guangwei, Li Yunqing, M. Lewis Mechelle, H. Herring Amy, Van Buren Eric, Van Buren Scott, Kong Lan, C. Fry Rebecca, M. Snyder Amanda, R. Connor James,

X. Yang Qing, B. Mailman Richard, et Huang Xuemei (2016). Increased R2* in the Caudate Nucleus of Asymptomatic Welders, *TOXICOLOGICAL SCIENCES*, 150(2), 2016, PP:369–377.

Meulenbelt Jan (2016). Cadmium. National Institute for Public Health and the Environment, Utrecht, The Netherlands, Springer International Publishing AG 2016, J. Brent et al. (eds.), *Critical Care Toxicology*, DOI 10.1007/978-3-319-20790-2_45-2.

Miettinen Mirella, Torvela Tiina et Leskinen Jari T, (2016). Physicochemical Characterization of Aerosol Generated in the Gas Tungsten Arc Welding of Stainless Steel, *Ann. Occup. Hyg.*, 2016, 1–9 doi:10.1093/annhyg/mew039

National Academy of Sciences (1995). Biologic Markers in Urinary Toxicology Subcommittee on Biologic Markers in Urinary Toxicology, National Research Council ,WASHINGTON, D.C. 1995, <http://www.nap.edu/catalog/4847.html>

Rani Anju, Kumar Anuj, Lal Ankita et Pant Manu (2014). Cellular mechanisms of cadmium induced toxicity: a review. *International Journal of Environmental Health Research*, 2014 Vol. 24, No. 4, PP: 378–399.

Redouane Salah Azzedine (2011). Etude de quelques paramètres biologiques et physiologiques de la Néphropathie Diabétique, Mémoire en vue de l'obtention du diplôme: Magister en Biologie et Physiopathologie Cellulaire, Université Mentouri Constantine Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie Département de Biologie Animale

Rousselet Estelle (2007). Réponses cellulaires vis-à-vis de l'exposition au cadmium chez les animaux, Biologie cellulaire. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2007. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00584238>.

Stepanova T. V, Korzhova E. N, Smagunova A. N et Nesterenko N. A, (2015). Processes of formation and physical-chemical properties of welding fumes, Selected from *Svarochnoe Proizvodstvo*, 2015, 68 (10) PP12–20.

Sträub Jan P, Baardt Michel A, Hans A. du Jour, Verplanke Anton J. W et Herber Robert F. M, (1995). The Determination of α_1 Microglobulin by Means of an Automated Latex Immunoassay, *Eur J Clin Chem Clin Biochem*, 1995; issu 33, PP 425-431.

William F. Finn, M.D Chairman, (1995); *Biologic Markers in Urinary Toxicology*, chapitre 04: biologic makers of effect subcommittee on *Biologic Markers in Urinary Toxicology*, National Research Council, and national academy press washington, d.c. ISBN: 0-309-58779-4, PP 81-152.

Yann Gueguen, Caroline Rouas, François A. Leblond, (2012). Les biomarqueurs d'atteinte rénale, *Néphrologie & Thérapeutique* 8 (2012), PP 146–155.

IX. Annexes:**Annexe A:****Questionnaire**

Date de l'enquête : | | | |

Numéro de série : | | | |

1- Données démographiques et anthropométrie

Non : Prénom : sexe : M=1, F=2..... | |

Adresse actuelle :

Age (ans) : | | | |

Poids (kg): | | | |

Taille (cm): | | | |

Indice de masse corporelle : | | | |

2- Habitudes particulières

Tabagisme : Oui(1), Non (2)..... | |

Nombre de cigarettes par jour : | |

Combien fumez-vous de cigarettes par jour ? | |

Alcoolisme : Oui(1), Non (2), Sans réponse (3)..... | |

Si oui Durée de consommation : | |

3- Antécédents médicaux :

1. Souffrez-vous d'une maladie chronique ? (1) oui, (2) non..... | |

2. Si oui la quelle..... | | | |

3. Antécédents familiaux : (1) oui, (2) non..... | |

4. Si oui la quelle..... | | | |

5. Vous avez une de ces maladies ou ces symptômes?**A.** Allergies : Oui(1), Non (2)..... | |**B.** Si oui quelle type d'allergie..... | | | |**C. La toux**

Est-ce que vous toussiez habituellement le matin en hiver?..... | |

Touchez-vous habituellement pendant la journée ou la nuit(1), en hiver (2)?..... | |

D. Essoufflement

Êtes-vous troublé par l'essoufflement en vous dépêchant sur un terrain plat ou en remontant une légère colline? Oui(1), Non (2)..... | |

E. Respiration sifflante

Avez-vous eu des crises de sifflements dans votre poitrine à tout moment au cours des 12 derniers mois?..... |__|

Avez-vous déjà eu des crises d'essoufflement avec respiration sifflante?..... |__|

F. Maladie de la peau : Oui(1), Non (2).....|__|

Si oui la quelle : |_____|

5. Antécédents professionnels :

1. Poste de travail actuel :|_____|

2. Entreprise :..... |_____|

3. Date d'installation :..... |__| |__| |__|

4. Ancienneté dans le poste actuel :..... |__|ans

5. Ancienneté dans le soudage avant le poste actuel..... |__|ans

6. Combien d'heures travaillez-vous par jour :..... |__|

7. Equipement de protection :

Protection individuelle : Oui(1), Non (2)..... |__|

Les quelles : |_____|

Protection collectif : Oui(1), Non (2)..... |__|

(Les quelle)..... |_____|

Date :

signature d'ouvrier :

Référence :

1. QUESTIONNAIRE CONFIDENTIEL SUR LES SYMPTOMES RESPIRATOIRES (1986), Interview ; Le questionnaire respiratoire du British Medical Research Council.

Annexe B**Tableau 08 : répartition des ouvriers exposés aux fumées de soudage sur les différentes entreprises :**

Entreprise	Fréquence	Pourcentage (%)
Condotte	8	29,6
Charpente-Maghnia	4	14,8
SARL Metal	2	7.4
ETP Douzi Abed	2	7.4
EMM	2	7.4
Trans canal	2	7.4
ETP Rahoui	1	3.7
ORANO	1	3.7
Arab Contracteur	1	3.7
Tadjertila	1	3.7
Hôpital	1	3.7
Barrage Beni-Bahdel	1	3.7
ETP TABBAL	1	3.7
Total	27	100,0

Résumé :

Introduction :

Les soudeurs sont exposés chroniquement aux fumées de soudage. Ces fumées présentent un grand danger pour la santé car ils contiennent des métaux lourds. Ces derniers, en premier lieu le plomb et le cadmium sont néphrotoxiques. Les biomarqueurs d'effet rénaux infracliniques sont très utiles et pertinent puisqu'ils permettent de mettre en évidence des effets précoces néphrotoxiques.

Objectif :

Le but principal est d'évaluer l'efficacité des biomarqueurs néphrotoxiques dans la détection précoce des dysfonctionnements tubulaire et glomérulaire chez des soudeurs de la région de Tlemcen exposé professionnellement aux fumées de soudage. Les objectifs sont:

- 1) Etudier la variation des biomarqueurs d'exposition aux métaux lourds.
- 2) Etudier la variation des biomarqueurs rénaux infracliniques chez les soudeurs.
- 3) Proposer une approche préventive précoce, basée sur l'utilisation des marqueurs biologique tubulaires et glomérulaires.

Matériels et méthodes :

Une étude exposé/non exposé a été réalisée chez 27 soudeurs des entreprises de Tlemcen exposés professionnellement aux fumées de soudage par rapport à 30 ouvriers non exposés. Les concentrations sanguines et urinaires de plomb et cadmium sont estimés par spectrométrie d'absorption atomique, parallèlement à l'évaluation des biomarqueurs glomérulaire et tubulaire par *latex immunoassay*.

Résultats :

Les concentrations de plomb et cadmium ne dépassent pas les valeurs de références. Cependant, le plomb sanguin présente une différence significative entre les exposés et les non exposés ($P < 0,01$).

Les biomarqueurs rénaux sont dans les normes: la RBP-U ne présente pas de différence significative entre les exposés et les non exposés, mais la microalbuminurie était à la limite de la signification.

Conclusions :

Nos résultats soulignent la pertinence et la sensibilité des biomarqueurs rénaux (RBP-U, microalbuminurie) pour la mise en évidence des modifications infracliniques rénales.

Abstract:

Introduction:

Welders are chronically exposed to the fumes. These fumes pose a great danger to health because they contain heavy metals. These, in the first place the lead and cadmium are nephrotoxic. Subclinical Biomarkers of effect kidney are very useful and relevant because they highlight early nephrotoxic effects.

The objectives:

The main aim was to evaluate the effectiveness of nephrotoxic biomarkers in early detection of tubular and Glomerular dysfunction among welders exposed professionally to welding fumes in Tlemcen region. The objectives are:

- (1) Studying the change in biomarkers of exposure to heavy metals.
- (2) Studying the change in biomarkers kidney subclinical in welders.
- (3) Propose a preventive approach, based on the use of tubular and Glomerular biological markers.

Materials and methods:

This study is the type exposed /no exposed, was done in 27 welders of Tlemcen professionally exposed to welding fumes compared with 30 workers not exposed. The concentrations of blood and urinary lead and cadmium are estimated by atomic absorption spectrometry, parallel to the evaluation of Glomerular and tubular biomarkers by latex immunoassay.

Results:

Cadmium and lead concentrations do not exceed the reference values. However, the blood lead represents a significant difference between the exposed and non exposed ($P < 0, 01$).

The Kidney biomarkers are in standards: the PBR - U shows no significant difference between the exposed and non exposed, but Microalbuminuria was at the limit of the meaning.

Conclusions:

Our results highlight the relevance and sensitivity of renal biomarkers (PBR - U, Microalbuminuria) for highlighting of subclinical renal changes.

ملخص

مقدمة:

الحامون يتعرضون بصفة مزمنة إلى دخان التلحيم ، هذا الدخان يشكل خطرا كبيرا على صحتهم لأنه يحتوي على المعادن الثقيلة وفي مقدمتها الرصاص والكاديوم كعناصر سامة للكلى. المؤشرات الحيوية للخلل الكلوي قبل السريرية تعد مفيدة جدا وذات صلة في الحكم على الوظيفة الكلوية للعمال المعرضين لهذا الدخان

الهدف:

الهدف الرئيسي هو تقييم فعالية المؤشرات الحيوية للخلل الكلوي في الكشف المبكر للخلل الوظيفي الأنثوي والكبيبي عند العمال المعرضين مهنيًا لدخان التلحيم في منطقة تلمسان، تحديداً:

(1) دراسة تغير المؤشرات الحيوية للتعرض للمعادن الثقيلة.

(2) دراسة تغير المؤشرات الحيوية للخلل الكلوي قبل السريرية.

(3) اقتراح نهج وقائي، استناداً إلى استخدام الواسمات البيولوجية الأنثوية والكبيبية.

الوسائل والطرق:

لقد استعملنا دراسة مقارنة بين 27 لحام يتعرضون لدخان اللحام بصفة مزمنة وبين 30 عامل غير معرض بصفة مهنية لهذا الدخان من منطقة تلمسان. ولذلك قمنا بتقدير تركيز الرصاص والكاديوم في الدم والبول عن طريق قياس طيف الامتصاص الذري وفي نفس الوقت قمنا بدراسة تغير مستوى الواسمات البيولوجية الأنثوية والكبيبية عن طريق التقدير المناعي

النتائج:

لا تتجاوز مستويات الرصاص والكاديوم القيم المرجعية. ومع ذلك، مستوى الرصاص في الدم يسجل فارق ملموس بين العمال المعرضين لدخان اللحام والعمال غير المعرضين ($P < 0, 01$)

في نفس الوقت المؤشرات الحيوية للخلل الكلوي لا تتجاوز المعايير المعمول بها: بحيث مستوى البروتين الناقل للريتينول لا يشكل فارق إحصائي معبر بين المعرضين وغير المعرضين. لكن سجلنا إختلافاً في حدود التعبير الإحصائي للميكروالبيومين البولي.

الاستنتاجات:

النتائج التي توصلنا إليها تسلط الضوء على مدى أهمية وحساسية المؤشرات الحيوية الكلوية - البروتين الناقل للريتينول و الميكروالبيومين - تسليط الضوء على التغيرات الكلوية تحت الاكلينيكي .