

**RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

**MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAID  
TLEMCCEN**



**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la Terre et de l'Univers  
Département d'Agronomie**

**Laboratoires de recherche :**

**TOXICOMED**

**Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition**

Thèse présentée par :

**AMRANI IMENE**

En vue de l'obtention du Diplôme de :

**DOCTORAT**

En Agronomie, Option : Nutrition

**THÈME**

**Exposition aux particules métalliques, variation du miR-21,  
miR-146a et miR-155 circulants, et altération rénale, chez des  
soudeurs de la région de Tlemcen (étude pilote)**

**Soutenue publiquement le : 23/09/2020**

**Membres du jury :**

**Présidente :** M<sup>me</sup> MERZOUK Hafida Professeur, Université de Tlemcen

**Directrice de thèse :** M<sup>me</sup> HADDAM Nahida MCA, Université de Tlemcen

**Membre Invité :** M<sup>r</sup> GHEZLAOUI Sidi-Mohammed Baha-Eddine Professeur, Université de Tlemcen

**Examineur :** M<sup>r</sup> TALEB Abdesselam Professeur, Université de Tlemcen

**Examineur :** M<sup>r</sup> ABI-AYAD Sidi-Mohammed El-Amine Professeur, Université d'Oran

**Examineur :** M<sup>r</sup> LO GUIDICE Jean-Marc CR1 INSERM, Université de Lille, France

**Année universitaire : 2019-2020**

*«La recherche procède par des moments distincts et durables, intuition,  
Aveuglement, exaltation et fièvre. Elle aboutit un jour à cette joie, et connaît Cette joie  
celui qui a vécu des moments singuliers»*

*Albert Einstein, Comment je vois le monde.*

*À  
Mes chers parents,  
Mon frère et mes sœurs,  
Avec tout mon Amour*

## REMERCIEMENTS

Ce travail n'a pu être mené à bien qu'avec le soutien de plusieurs personnes que je voudrais, à travers ces quelques lignes, remercier du fond du cœur.

Mes remerciements les plus sincères et ma profonde gratitude vont tout d'abord  
À ma Directrice de Thèse, Madame HADDAM. N, Maître de conférences classe A,  
Département de Biologie, Université Abou Bekr Belkaid, Tlemcen,  
Pour l'aide compétente qu'elle m'a apportée, l'attention avec laquelle elle a dirigé ce travail,  
le soutien moral qu'elle a manifesté à mon égard, ainsi que la quantité impressionnante de  
travail qu'elle a abattue pour m'aider dans cette thèse.  
Ce n'était pas gagné, mais elle m'a fait finir ce travail. Qu'elle trouve à travers ces lignes  
l'expression de mon attachement et de mon éternelle reconnaissance

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements et toute ma gratitude aux membres de jury :

À Madame MERZOUK .H, Professeur à l'Université Abou Bekr Belkaid, Tlemcen,  
Directrice du Laboratoire PPBIONUT,  
De m'avoir fait l'honneur de présider ce jury.

À Monsieur ABI-AYAD. SM, Professeur à l'Université d'Oran 1 : Ahmed Ben Bella,  
À Monsieur GUEZLAOUI .SM, Professeur à l'Université Abou Bekr Belkaid, Tlemcen,  
De m'avoir fait l'honneur d'accepter de participer au jury et d'examiner ce travail.

Au Professeur TALEB. A, Chef de Service de Médecine du Travail du CHU de Tlemcen,  
De m'avoir accueillie dans son Service, pour l'aide précieuse qu'il m'a apportée lors du  
recrutement de la population de l'étude et pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Hommages respectueux.

À Monsieur le Docteur LO GUIDICE .JM, CR1, INSERM, de l'Université de Lille 2,  
Droit et Santé, Directeur du Laboratoire IMPECS EA 4483,  
Qu'il trouve à travers ces quelques lignes l'expression de ma plus haute considération,  
De m'avoir accueillie dans son laboratoire, pour l'intérêt qu'il a porté à mon travail,  
Et pour m'avoir initié au monde des miRNAs.

Je salue son amabilité, sa disponibilité, sa souplesse d'esprit et son savoir.

Je ne saurais oublier tous ceux qui m'ont apporté leurs savoirs faire et leurs aides techniques pour la réalisation de ce travail :

Mes sincères remerciements vont aux membres du Service de Médecine du Travail du CHU Tlemcen, pour leur aide précieuse lors du recrutement de la population de l'étude.

Je tiens aussi à remercier tous ceux qui m'ont aidé et épaulé au niveau du Laboratoire TOXIMED, qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude.

Je remercie l'Université de Lille 2, Droit et Santé, et le Laboratoire IMPECS EA 4483, Ainsi que tous ceux qui m'ont aidé pendant de mon séjour à Lille, particulièrement :

Monsieur EDMÉ .JL, Maître de Conférences des Universités, Praticien(ne) Hospitalier, Laboratoire de Medecine du travail, Université de Lille, Responsable de l'UF Explorations Fonctionnelles en Pathologie Professionnelle et de l'Environnement,  
Pour tout le temps qu'il m'a accordé, pour ses conseils avisés et son permanent soutien. Son œil critique et ses habiletés en statistiques m'ont été très précieux pour structurer ce travail. Qu'il trouve à travers ces quelques lignes l'expression de ma plus haute considération et de ma profonde reconaissance.

Madame ALLORGE .D, Professeur des Universités - Praticien(ne) Hospitalier, Responsable UF de Toxicologie, Centre de Biologie-Pathologie-Génétique,  
Madame GARAT. A, Maître de Conférences des Universités, Praticien(ne) Hospitalier,  
De m'avoir accueillie dans le Laboratoire de Toxicologie,  
Pour leur aide précieuse et leur disponibilité,  
Mes vifs remerciements.

Monsieur ZERIMECH. F, Praticien(ne) Hospitalier, CHRU de Lille  
Pour son soutien permanent, sa disponibilité et ses encouragements.

Madame SCHRAEN. S Maître de Conférences des Universités, Praticien(ne) Hospitalier, Responsable UF 8833 Pathologie des protéines, Centre de Biologie-Pathologie-Génétique  
Madame ONRAED.B, Praticien(ne) Hospitalier, CHRU de Lille  
Pour leur collaboration et leur soutien.

Un hommage à tous ceux que j'ai côtoyé au quotidien dans l'EA 4483 et qui ont rendu Mon séjour agréable, malgré les hauts et les bas : Guillaume, Cristelle, Sébastien, Charles, Yara ...

À l'agréable équipe des métaux (Service de Toxicologie) qui m'a beaucoup appris,  
À Sylvain, Aurore, Delphine, Jeremy et Valéry,  
Pour leur accueil chaleureux, leur sympathie et leur aide.

Enfin à tous ceux qui ont fait un bout de chemin avec moi, qui m'ont aidé de près ou  
de loin à accomplir ce travail, qu'ils trouvent ici le témoignage de ma sincère  
reconnaissance.

# VALORISATION DES TRAVAUX DE THÈSE

Les travaux réalisés durant cette thèse de Doctorat ont fait l'objet d'une publication scientifique et ont été présentés par des communications lors des manifestations scientifiques nationales et internationales.

## ▪ Publication internationale:

**Imene Amrani.** Nahida Haddam. Anne Garat. Delphine Allorge. Farid Zerimech. Susanna Schraen. Abdessalam Taleb. Hafeda Merzouk. Jean-Louis Edme. Jean-Marc Lo-Guidice, Exposure to metal fumes and circulating miRNAs in Algerian welders. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2019. 10.1007/s00420-019-01509-1.

## ▪ Communications Nationales :

**Amrani.I.** Haddam.N, Garat.A, Allorge.D, Taleb.A, Edmé .JL, Lo Guidice.JM. Étude des effets des particules métalliques présentes dans les fumées de soudage sur les niveaux de miR-21, miR-146a et miR-155 circulants. *1er Colloque National de Biotoxicologie et Bioactivité*. Oran, le 27 Novembre 2019.

**Amrani.I.** Haddam.N, Schraen.S, Garat.A, Allorge.D, Taleb.A, Edmé .JL, Lo Guidice. JM. Dosage de l'albumine urinaire chez des soudeurs de l'ouest algérien. Séminaire National de Biodiversité, *Biologie Médicale et Ecotoxicologie Environnementale* .Skikda, le 30-31 Octobre 2019.

**Amrani.I.** Haddam.N, Garat.A, Allorge.D, Zerimech.F, Schraen.S, Taleb.A, Edmé .JL, Lo Guidice.JM. Étude de l'imprégnation aux métaux chez un groupe de soudeurs de la région de Tlemcen. *Les Doctoriales des Sciences de la Nature et de la Vie*. Tlemcen, le 08 Décembre 2018.

## ▪ Communications Internationales :

**Amrani.I.** Haddam.N, Taleb.A, Edmé.JL, Lo Guidice.JM. La biologie moléculaire en santé professionnelle. *Colloque International Biosciences 2018 « Génie enzymatique et production de métabolites »*. Oran, le 28 et 29 Octobre 2018.

**Amrani. I.** Haddam.N, Garat.A, Allorge.D, Zerimech.F, Schraen.S, Taleb.A, Edmé .JL, Lo Guidice.JM. Exposition professionnelle aux fumées de soudage et risque d'altération épigénétique. *7ème Congrès International de Toxicologie*. Rabat, du 11 au 13 Octobre 2018.

# SOMMAIRE

Liste des abréviations .....	12
Liste des tableaux .....	15
Liste des figures .....	17

<b>INTRODUCTION – PROBLÉMATIQUE .....</b>	<b>19</b>
---	-----------

## REVUE BIBLIOGRAPHIQUE : ÉTAT ACTUEL SUR LE SUJET

### Première partie : Procédés de soudage, composition des fumées de soudage et impacts sur la santé

<b>I- DÉFINITION .....</b>	<b>27</b>
<b>II- PROCÉDÉS DE SOUDAGE .....</b>	<b>28</b>
2-1 Le soudage à l'arc électrique .....	29
2-1-1 Le soudage à l'électrode réfractaire .....	29
2-1-2 Le soudage semi-automatique MIG et MAG .....	29
2-1-3 Le soudage à électrode enrobée .....	29
2-2 Le soudage oxyacétylénique .....	30
<b>III- COMPOSITION DES FUMÉES DE SOUDAGE .....</b>	<b>31</b>
<b>IV- EFFET DU SOUDAGE SUR LA SANTÉ .....</b>	<b>33</b>
4-1 Effets sur la fonction pulmonaire .....	33
4-1-1 Irritation des voies respiratoires .....	33
4-1-2 Altération de la fonction ventilatoire .....	34
4-1-3 Fièvre des métaux .....	34
4-1-4 La broncho-pneumopathie chronique obstructive.....	34
4-1-5 Asthme professionnel .....	34
4-1-6 Pneumoconiose .....	34
4-1-7 Pneumopathie et œdème pulmonaire.....	35
4-1-8 Cancer pulmonaire .....	35
4-2 Effets sur la fonction neurologique .....	35
4-3 Effets sur la fonction reproductrice.....	35
4-4 Effets sur la fonction rénale.....	35
4-5 Effets cancérigènes .....	38
4-6 Autres effets .....	38
<b>V- TOXICITÉ DES FUMÉES DE SOUDAGE .....</b>	<b>39</b>
5-1 Toxicité des gaz .....	39
5-2 Toxicité des particules .....	39
5-2-1 Toxicité du plomb (Pb) .....	40
5-2-2 Toxicité du cadmium (Cd) .....	41
5-2-3 Toxicité du chrome (Cr).....	43
5-2-4 Toxicité du nickel (Ni) .....	45

## Deuxième partie : Les biomarqueurs

<b>I- LES BIOMARQUEURS</b> .....	48
1-1 Les biomarqueurs d'exposition .....	48
1-2 Les biomarqueurs d'effet .....	48
1-3 Les biomarqueurs de susceptibilité .....	49
<b>II- LA SURVEILLANCE DE L'EXPOSITION</b> .....	49
2-1 La métrologie atmosphérique .....	49
2-2 La biométrologie .....	52
2-3 La surveillance de la santé rénale .....	53
<b>III- LE STRESS OXYDANT</b> .....	58
3-1 Définition .....	58
3-2 Sources du stress oxydant .....	59
3-3 Les antioxydants .....	60
3-4 Mesure du stress oxydant .....	62
3-4-1 Mesure du système pro-oxydant .....	63
3-4-2 Mesure des capacités de défense .....	63
3-4-3 Mesure des produits d'oxydation des biomolécules .....	64

## Troisième partie : Les miRNAs

<b>I- LES miRNAs</b> .....	66
1-1 Découverte .....	66
1-2 Nomenclature .....	67
1-3 Biogenèse des miRNAs : Aperçu général .....	68
1-3-1 Localisation des miRNAs dans le génome .....	68
1-3-2 Les protéines impliquées dans la biogenèse des miRNAs .....	68
1-3-3 Biogenèse canonique des miRNAs .....	69
1-3-4 Biogenèse non-canonique des miRNAs .....	70
1-4 Mécanismes d'action .....	71
<b>II- LES miRNAs CIRCULANTS</b> .....	71
2-1 Généralités .....	71
2-2 Les miRNAs et expositions professionnelles /environnementales.....	73
2-3 Les miRNAs en néphrologie .....	75
<b>III- LES miRNAs DE L'ÉTUDE</b> .....	78
3-1 miR-21 .....	78
3-2 miR-146a .....	79
3-3 miR-155 .....	80

## MATÉRIEL & MÉTHODES

<b>I- TYPE ET PÉRIODE DE L'ÉTUDE</b> .....	86
<b>II- POPULATION DE L'ÉTUDE</b> .....	86
2-1 Critères d'inclusion .....	86
2-2 Critères d'exclusion .....	86

<b>III- PROTOCOLE DE L'ÉTUDE</b> .....	87
3-1 Enquête initiale .....	88
3-2 Enquête épidémiologique .....	88
3-3 Examen médical .....	88
3-4 Investigations toxicologiques et biologiques.....	88
3-4-1 Les prélèvements .....	88
3-4-2 Les dosages .....	89
3-4-2-1 Détermination de la formule de numération sanguine .....	89
3-4-2-2 Dosage des métaux .....	89
3-4-2-3 Dosage de la créatinine urinaire.....	90
3-4-2-4 Dosage des PPZ dans le sang.....	91
3-4-2-5 Dosage de l'acide δ-aminolévulinique .....	91
3-4-2-6 Dosage des paramètres du stress oxydant .....	92
3-4-2-7 Dosage de l'albuminurie .....	93
3-4-2-8 Dosage des miRNAs .....	94
3-5 Analyses statistiques .....	96

## **RÉSULTATS**

<b>I- CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION DE L'ÉTUDE</b> .....	98
<b>II- RÉPARTITION DE LA POPULATION EXPOSÉE</b> .....	98
<b>III- ANALYSES BIVARIÉES</b> .....	99
3-1 Imprégnation aux métaux .....	99
3-1-1 Au niveau sanguin .....	99
3-1-1-1 Dosage des métaux sanguins dans la population de l'étude.....	99
3-1-1-2 Étude de la variation des marqueurs d'exposition au niveau sanguin.....	101
a- Variation des métaux sanguins en fonction de l'âge.....	101
b- Variation des métaux sanguins en fonction de l'IMC .....	103
c- Variation des métaux sanguins en fonction du statut tabagique .....	105
d- Variation des métaux sanguins en fonction de l'ancienneté au travail .....	107
3-1-2 Au niveau urinaire .....	109
3-1-2-1 Dosage des métaux urinaires dans la population de l'étude .....	109
3-1-2-2 Étude de la variation des marqueurs d'exposition au niveau urinaire.....	111
a- Variation des métaux urinaires en fonction de l'âge .....	111
b- Variation des métaux urinaires en fonction de l'IMC .....	113
c- Variation des métaux urinaires en fonction du statut tabagique.....	115
d- Variation des métaux urinaires en fonction de l'ancienneté au travail .....	117
3-2 Système hématologique .....	119
3-2-1 Les paramètres hématologiques dans la population de l'étude.....	119
3-2-2 Impacts du plomb sur la synthèse de l'hème .....	120
3-3 Stress oxydant .....	120
3-4 Fonction glomérulaire .....	121
3-5 Les miRNAs .....	121
3-5-1 Les miRNAs dans la population de l'étude.....	121
3-5-2 Variation des miRNAs en fonction des facteurs confondants.....	122
3-5-2-1 Variation des miRNAs en fonction de l'âge .....	122

3-5-2-2	Variation des miRNAs en fonction de l'IMC .....	122
3-5-2-3	Variation des miRNAs en fonction du statut tabagique .....	123
3-5-2-3	Variation des miRNAs en fonction de l'ancienneté au travail.....	124
<b>IV-</b>	<b>ANALYSES CORRÉLATIVES .....</b>	<b>124</b>
4-1	Corrélation entre les miRNAs et les métaux an niveau sanguin.....	124
4-2	Corrélation entre les miRNAs et les métaux au niveau urinaire .....	125
<b>V-</b>	<b>ANALYSES MULTIVARIÉES .....</b>	<b>126</b>

## **DISCUSSION**

<b>I-</b>	<b>IMPRÉGNATION AUX MÉTAUX, MARQUEURS D'EXPOSITION INTERNE, ET PARAMÈTRES HÉMATOLOGIQUES .....</b>	<b>130</b>
<b>II-</b>	<b>STRESS OXYDANT .....</b>	<b>134</b>
<b>III-</b>	<b>FONCTION RÉNALE .....</b>	<b>135</b>
3-1	L'albuminurie.....	136
3-2	Les miRNAs.....	137
<b>IV-</b>	<b>FORCES ET FAIBLESSES DE L'ÉTUDE.....</b>	<b>140</b>

## **CONCLUSION GÉNÉRALE & PERSPECTIVES**

<b>I-</b>	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>142</b>
<b>II-</b>	<b>PERSPECTIVES .....</b>	<b>145</b>

<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>146</b>
--	------------

## **ANNEXES**

<b>I-</b>	<b>LES PROCÉDÉS DE SOUDAGE .....</b>	<b>168</b>
<b>II-</b>	<b>PHYSIOLOGIE DU REIN .....</b>	<b>169</b>
2-1	Structure macroscopique .....	169
2-2	Structure microscopique .....	170
<b>III-</b>	<b>MÉTABOLISME ET TOXICITÉ DES MÉTAUX .....</b>	<b>172</b>
3-1	Le Manganèse (Mn).....	172
3-2	Le Cuivre (Cu).....	173
3-3	Le Zinc (Zn) .....	174
3-4	L'Aluminium (Al).....	175
<b>IV-</b>	<b>QUESTIONNAIRE GÉNÉRAL .....</b>	<b>176</b>
<b>V-</b>	<b>QUESTIONNAIRE DE RECHERCHE DE L'UNION SUR LES SYMPTÔMES RESPIRATOIRES (1986) .....</b>	<b>178</b>

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

<b>ABTS:</b> 2,2' azino di [3 ethylbenzthiazoline sulphonate]	<b>CXCL8 :</b> interleukine 8
<b>ACGIH:</b> American Conference of Governmental Industrial Hygienists	<b>DE :</b> gaz d'échappement des moteurs diesel
<b>ADN:</b> acide désoxyribonucléique	<b>DGCR8:</b> Di George Critical Region 8
<b>Ago:</b> argonaute	<b>EDTA :</b> Éthylènediaminetétraacétique
<b>Al:</b> aluminium	<b>eGFR :</b> Taux de filtration glomérulaire
<b>ALA U:</b> acide δ-aminolévulinique	<b>ERO,ROS :</b> espèces réactives oxygénées
<b>ARN:</b> acide ribonucléique	<b>ERA, RNS :</b> espèces azotées
<b>ARNm :</b> ARN messenger,	<b>F :</b> fluor
<b>ARNr :</b> ARN ribosomique	<b>FNS :</b> formule de numération sanguine
<b>ARNsca :</b> Petits ARN des corps de Cajal	<b>F2RL3 :</b> facteur de coagulation II (thrombine) récepteur-3
<b>ARNsi:</b> <i>small interfering RNA</i> Petit ARN interférent	<b>GLM :</b> modèle linéaire généralisé
<b>ARNsn:</b> <i>small nuclear RNA</i> Petit ARN nucléaire	<b>GPX :</b> glutathion peroxydase
<b>ARNsno:</b> <i>small nucleolar RNA</i> Petit ARN nucléolaire	<b>GR :</b> glutathion réductase
<b>ARNt :</b> ARN de transfert	<b>GST :</b> glutathion S-transférase
<b>ARNst :</b> <i>small temporal RNA</i> Petit ARN temporaire	<b>HAP :</b> hydrocarbures aromatiques polycycliques
<b>BPCO :</b> broncho-pneumopathie chronique obstructive	<b>HDL :</b> lipoprotéine HDL
<b>BTP :</b> bâtiment et travaux publics	<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> :</b> peroxyde d'oxygène
<b>CAT:</b> catalase	<b>HepG :</b> human hepatoma cell line
<b>Cd:</b> cadmium	<b>HPLC :</b> chromatographie liquide haute performance
<b>CHU :</b> centre hospitalo-universitaire	<b>IBE :</b> indicateur biologique d'exposition
<b>CHRU :</b> centre hospitalier régional universitaire	<b>ICP-MS :</b> spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif
<b>CIRC :</b> centre international de recherche sur le cancer	<b>i.e. :</b> c'est-à-dire
<b>Cr :</b> chrome	<b>IgA :</b> immunoglobulines A
<b>Ct :</b> cycles seuils	<b>IL-18 :</b> Interleukine 18
<b>Cu :</b> cuivre	<b>IMC :</b> indice de masse corporelle
<b>CVF :</b> capacité vitale forcée	<b>IQR :</b> intervalle interquartile
	<b>I/R :</b> ischémie / reperfusion
	<b>IRA :</b> insuffisance rénale aigue
	<b>IRC :</b> Insuffisance rénale chronique

**IRCT** : insuffisance rénale terminale

**KDa** : kilodalton

**KIM-1**:Kidney Injury Molecule-1

**LOQ** : limites de quantification

**MAG** : soudage avec électrode métallique sous protection gazeuse active

**MAG** : Métal Active Gas

**MDA** : Malondialdéhyde

**MIG** : soudage avec électrode métallique sous protection gazeuse inerte

**MIG** : Métal Inert Gaz

**mir** : gène et précurseur d'un miRNA

**miR** : produit mature correspondant miRNAs

**MMA**: Manual Metal Arc welding

**Mn** : manganèse

**MT**: métallothionéines

**MVB** : corps multi vésiculaires

**NAG**: N-acetyl-B-D-glucosaminidase

**ND** : néphropathie diabétique

**NF-κB** : facteur nucléaire-kappa B

**NGAL**: neutrophil gelatinase associated lipocalin

**Ni**: nickel

**NIH**: National Institute of Health

**NIOSH**: National Institute for Occupational Safety and Health

**NO-** : monoxyde d'azote

**NPM1** : la protéine nucléophosmine nucleophosmin 1

**NTA** : nécrose tubulaire aiguë

**•O<sub>2</sub>-** : anion superoxyde

**OH-** : anion hydroxyl

**OH•** : radical hydroxyl

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**ONOO-**: anion peroxydinitrite

**OSHA**: Occupational Safety and Health Administration

**Pb** : plomb

**PBMCs** : Les cellules mononuclées du sang périphérique

**PKD** : maladies polykystiques du rein

**PM** : Matières particulaires

**PM<sub>2,5</sub>** : Particules en suspension dans l'air, d'un diamètre aérodynamique <10 µm

**PM<sub>10</sub>** : Particules fines. Particules en suspension dans l'air, d'un diamètre < 2,5 µm,

**PPZ** : protoporphyrine-zinc

**PTEN** : tensine

**r** : coefficient de corrélation de Spearman

**R•** : espèce radicalaire

**RBP** : protéine du rétinol

**RCC** : carcinome des cellules rénales

**RISC**: RNA-induced silencing complex

**-S** : dans le sang

**SAEE** : soudage à l'arc manuel avec électrode enrobée

**SAT** : statut antioxydant total

**SBEP** : La surveillance biologique des expositions professionnelles

**shARN endogènes** : *small hairpin RNA*

**SMAW**: Shielded Metal Arc Welding

**snoARN**: *small nucleolar RNA*

**SOD** : superoxyde dismutase

**TBARS** : acide thiobarbituriques

**TGF-β** : facteur de croissance  
transformant β

**TIG** : Soudage avec électrode en  
tungstène sous gaz inerte  
Tungsten Inert Gas

**TRAP** : pollution atmosphérique liée au  
trafic

**TRBP** : Transactivation-response RNA-  
Binding Protein

**-U**: uinaire

**UTR**: Three prime Untranslated  
Transcribed Region

**UV** : ultraviolet

**VBI** : valeurs biologiques d'interprétation

**VEMS** : volume expiratoire maximal par  
seconde

**VLB** : valeurs limites biologiques

**VLEP** : valeur limite d'exposition  
professionnelle

**VMP1 (TMEM49)** : Vacuole Membrane  
Protein 1

**vs** : versus

**XIST** : X [Inactive]-Specific Transcript

**Zn** : zinc

**μg/g créât** : μg/g de créatinine

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau N°01</b> : Les principales études réalisées sur la fonction rénale chez les soudeurs...	37
<b>Tableau N°02</b> : La classification des principaux agents cancérogènes rencontrés lors des activités de soudage et des techniques connexes.....	38
<b>Tableau N°03</b> : Limites d'exposition aux composants de fumées de soudage.....	51
<b>Tableau N°04</b> : Classement des biomarqueurs d'atteinte rénale .....	56
<b>Tableau N°05</b> : Les principales espèces ERO et ERA.....	58
<b>Tableau N°06</b> : Les principales sources endogènes et exogènes du stress oxydant .....	59
<b>Tableau N°07</b> : Les espèces d'ARN présentes dans la cellule et leurs rôles respectifs.....	66
<b>Tableau N°08</b> : La structure des protéines impliquées dans la biogenèse des miRNAs.....	68
<b>Tableau N°09</b> : Les miRNAs étudiés dans divers types d'altération rénale.....	77
<b>Tableau N°10</b> : Les principales études antérieures réalisées sur les trois miRNAs de l'étude dans le cadre d'exposition environnementale, professionnelle, et altération rénale.....	82
<b>Tableau N°11</b> : Caractéristiques générales de la population de l'étude .....	98
<b>Tableau N°12</b> : Les métaux sanguins dans la population de l'étude.....	100
<b>Tableau N°13</b> : Variation des métaux sanguins en fonction de l'âge chez les soudeurs.....	102
<b>Tableau N°14</b> : Variation des métaux sanguins en fonction de l'IMC chez les soudeurs.....	104
<b>Tableau N°15</b> : Variation des métaux sanguins en fonction du statut tabagique chez les soudeurs.....	106
<b>Tableau N°16</b> : Variation des métaux sanguins en fonction de l'ancienneté au travail chez les soudeurs .....	108
<b>Tableau N°17</b> : Les métaux urinaires dans la population de l'étude.....	110
<b>Tableau N°18</b> : Variation des métaux urinaires en fonction de l'âge chez les soudeurs .....	112
<b>Tableau N°19</b> : Variation des métaux urinaires en fonction de l'IMC chez les soudeurs.....	114
<b>Tableau N°20</b> : Variation des métaux urinaires en fonction du statut tabagique chez les soudeurs .....	116
<b>Tableau N°21</b> : Variation des métaux urinaires en fonction de l'ancienneté au travail chez les soudeurs.....	118
<b>Tableau N°22</b> : Les paramètres hématologiques dans la population d'étude .....	119
<b>Tableau N°23</b> : L'albuminurie dans la population de l'étude.....	121

<b>Tableau N°24 :</b> Les miRNAs dans la population de l'étude .....	121
<b>Tableau N°25 :</b> Variation des miRNAs en fonction de l'âge chez les soudeurs .....	122
<b>Tableau N°26 :</b> Variation des miRNAs en fonction de l'IMC chez les soudeurs.....	123
<b>Tableau N°27 :</b> Variation des miRNAs en fonction du statut tabagique chez les soudeurs.....	123
<b>Tableau N°28 :</b> Variation des miRNAs en fonction de l'ancienneté au travail chez les soudeurs .....	124
<b>Tableau N°29 :</b> Corrélation entre les miRNAs et les métaux sanguins chez les soudeurs .....	125
<b>Tableau N°30 :</b> Analyse multivariée chez les soudeurs.....	127

#### ANNEXES :

<b>Tableau N°31 :</b> Caractéristiques et métabolisme du manganèse .....	172
<b>Tableau N°32 :</b> Caractéristiques et métabolisme du cuivre.....	173
<b>Tableau N°33 :</b> Caractéristiques et métabolisme du zinc.....	174
<b>Tableau N°34 :</b> Caractéristiques et métabolisme de l'aluminium .....	175

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure N°1</b> : Le soudage dans son contexte industriel .....	27
<b>Figure N°2</b> : Les principaux procédés de soudage à l'arc.....	28
<b>Figure N°3</b> : Circuit de soudage à l'arc .....	28
<b>Figure N°4</b> : Poste de soudage à la flamme.....	30
<b>Figure N°5</b> : Chalumeau soudeur et chauffeur à haute pression sans aspiration.....	31
<b>Figure N°6</b> : Chalumeau soudeur et chauffeur à haute et basse pression avec aspiration.....	31
<b>Figure N°7</b> : Chalumeau coupeur à mélange dans la buse de coupe munis de trois conduits.....	31
<b>Figure N°8</b> : Les principaux constituants des fumées de soudage.....	32
<b>Figure N°9</b> : Les principaux métaux ferreux.....	32
<b>Figure N°10</b> : Classement des particules en fonction de leur taille.....	39
<b>Figure N°11</b> : Fumée de soudage observée au microscope électronique à balayage.....	39
<b>Figure N°12</b> : La surveillance de l'exposition : processus survenant entre l'exposition à une substance chimique et le développement d'une maladie.....	49
<b>Figure N°13</b> : Biomarqueurs de lésions rénales spécifiques à un segment du néphron.....	55
<b>Figure N°14</b> : Les espèces réactives, le dommage oxydatif et les réponses cellulaires au stress oxydant .....	61
<b>Figure N°15</b> : Les principales enzymes antioxydantes.....	62
<b>Figure N°16</b> : Les méthodes de détermination et quantification du stress oxydant.....	63
<b>Figure N°17</b> : Le monde des ARN .....	66
<b>Figure N°18</b> : Biogenèse canonique des miRNAs.....	69
<b>Figure N°19</b> : Biogenèse non canonique des miRNAs .....	70
<b>Figure N°20</b> : Modes d'action des miRNAs .....	71
<b>Figure N°21</b> : Sécrétion et libération des miRNAs dans le milieu extracellulaire .....	72
<b>Figure N°22</b> : Les miRNAs circulants comme biomarqueurs utiles de l'IRA dans la pratique clinique .....	76
<b>Figure N°23</b> : Principe de l'ICP-MS .....	90
<b>Figure N°24</b> : Principe de la fluorimétrie.....	91
<b>Figure N°25</b> : KONELAB 60i .....	92
<b>Figure N°26</b> : BN™ II Siemens .....	94
<b>Figure N°27</b> : Les étapes de l'extraction des ARN totaux .....	95
<b>Figure N°28</b> : Répartition des exposés en fonction des secteurs d'activité .....	99

<b>Figure N°29</b> : Les marqueurs précoces de l'exposition au plomb dans la population de l'étude .....	120
<b>Figure N°30</b> : Les paramètres du stress oxydant dans la population de l'étude.....	120
<b>Figure N°31</b> : Corrélation entre miR-21 et Cr-U chez les soudeurs.....	125
<b>Figure N°32</b> : Corrélation entre miR-146a et Ni-U chez les soudeurs.....	126
<b>Figure N°33</b> : Corrélation entre miR-155 et Cr-U chez les soudeurs .....	126

## ANNEXES

<b>Figure N°34</b> : Organigramme des procédés de soudage les plus répandus.....	168
<b>Figure N°35</b> : Coupe coronale, vue postérieure du rein .....	169
<b>Figure N°36</b> : Le néphron.....	171

# **INTRODUCTION-PROBLÉMATIQUE**

**L**e soudage est un processus technique complexe consistant à l'assemblage des pièces métalliques à de très hautes températures qui peuvent atteindre la fusion, avec ou sans métal d'apport (**Golbabaei et Khadem, 2015 ; INRS, 2017**).

La soudure est considérée comme l'une des activités professionnelles les plus répandues, vu ses utilisations dans les chantiers navals, l'industrie minière et le secteur automobile. Aussi, la soudure est indispensable en métallurgie, génie civil et pétrochimie (**Chapuis, 2011 ; Golbabaei et Khadem, 2015**).

On compte actuellement 11 millions de soudeurs répartis dans le monde et environ 110 millions d'autres travailleurs exposés probablement à des risques liés au soudage (**Guha et al, 2017 ; IARC, 2017**). Aux Etats-Unis, plus de 400.000 travailleurs sont employés comme soudeurs, coupeurs, braseurs (**NIOH, 2002**). En Europe, environ 730.000 emplois à temps plein concernent le soudage et 5,5 millions d'autres emplois en sont liés (**Taube, 2013**). En Suède, il y a environ 25.000 soudeurs travaillant à plein temps et 250.000 emplois supplémentaires liés à la soudure (**Koller et al, 2013 ; Taube, 2013**). En Algérie, la situation est particulièrement obscure à cause de l'absence des données chiffrées concernant cette catégorie professionnelle.

En milieu de travail, les soudeurs sont exposés à de multiples risques potentiels pour leur santé et sécurité comme le bruit, la chaleur, et les rayonnements (**Antonini, 2003 ; Golbabaei et Khadem, 2015 ; Vega, 2016**). Les soudeurs courent également le risque de blessures physiques, d'asphyxie, de brûlures et d'électrisation (**INRS, 2017**). Les procédés de soudage et de coupage dont le nombre dépasse 140, présentent des avantages métallurgiques et opérationnels particuliers (**Koller et al, 2013**). Cependant, les fumées émises lors de ces différents procédés constituent un risque majeur pour la santé. Elles sont inconfortables, insalubres, irritantes et toxiques (**Hée et Lefebvre, 2009**). Les fumées de soudage contiennent des oxydes métalliques principalement sous forme de particules ultrafines (de 0.01 à 0.10 $\mu$ m), comprenant plusieurs métaux notamment le fer, le manganèse, le zinc, le chrome, le nickel, le cobalt, le cadmium et le plomb (**Antonini, 2003**) ; en plus de gaz divers issus des réactions chimiques entourant le point de soudage (**Crucq, 2013**).

La composition des fumées de soudage dépend du métal soudé, du procédé employé, des électrodes utilisées et de la durée d'exposition. Elle dépend aussi des moyens de protection utilisés, de la nature et l'efficacité de la ventilation (**Golbabaei et Khadem, 2015 ; INRS, 2017**). La plupart des matériaux de soudage sont des mélanges d'alliages de métaux

et d'aciers pouvant contenir du fer, du manganèse, de la silice, du chrome, du nickel et autres (**Antonini, 2003**).

Les fumées issues du soudage d'acier inoxydables contiennent généralement 20% de chrome et 10% de nickel. Alors que les fumées issues du soudage d'acier doux, sont composées majoritairement de fer (80%) (**Antonini, 2003**).

L'exposition aux fumées de soudage peut engendrer plusieurs maladies chroniques tels que le déclin de la fonction pulmonaire (**Antonini, 2003 ; Pasker et al, 1997 ; Sobaszek et al , 1998**), l'asthme, la bronchite (**Hartmann et al, 2013 ; Lillienberg et al, 2008**), la pneumoconiose (**Antonini, 2003**), le cancer des poumons (**Ambroise et al, 2006 ; Sorensen et al, 2007**), des troubles neurologiques, des effets sur l'appareil reproducteur (**Antonini ,2003**) et des lésions rénales (**Afify et al, 2007 ; Bonde and Vittinghus , 1996; Liss, 1996 ; Nuyts et al, 1995**).

Le dosage des métaux dans les liquides biologiques tels que le sang et l'urine fournit des informations sur l'exposition actuelle ou ancienne (**Edmé et al, 1997 ; Fréry et al, 2011**).

Dans le cadre d'exposition aux fumées de soudage, des associations fortes ont été rapportées entre les concentrations des métaux au niveau sanguin et urinaire (biomarqueurs d'exposition) et les concentrations atmosphériques ambiantes (**Lehnert et al ,2014 ; Weiss et al, 2013**).

Au niveau hématologique, l'exposition au plomb peut inhiber l'activité de nombreuses enzymes de la biosynthèse de l'hème entraînant une élévation de la concentration urinaire de l'ALA et de la protoporphyrine-zinc (PPZ), considérées comme des indicateurs d'effet précoces de l'exposition au plomb (**Biotox, 2018**). Par ailleurs, des perturbations caractérisées par des numérations leucocytaires et neutrophiles plus élevées ont été rapportées chez les soudeurs par **Järvela et al (2013)** et **Kim et al (2005)**. En outre, une diminution de l'hémoglobine et des hématocrites ont été rapportées après exposition à des niveaux élevés de fumées de soudage (**Qasim et Ahmed, 2013**).

La composition métallique des fumées de soudage favorise la génération des espèces réactives oxygénées (ERO) (**Graczyk et al, 2016 ; Shoeb et al, 2017**). Cette production des ERO induit un stress oxydant qui perturbe l'homéostasie biochimique et entraîne une peroxydation des lipides, des dommages de l'ADN et une altération de l'homéostasie calcique (**Du Plessis, 2010 ; Stohs et Bagchi ,1995**).

Les produits issus de la peroxydation lipidique semblent être les meilleurs marqueurs du stress oxydant, même si les ERO provoquent également des modifications oxydatives de l'ADN et des protéines (**Lefèvre et al, 1998**). Par ailleurs, la mesure globale de la capacité

de l'organisme à se défendre contre les ERO ou statut antioxydant total (SAT), permet une bonne estimation du niveau de stress oxydant et par conséquent de l'équilibre antioxydant/pro-oxydant (**Prior et al, 2004**).

Plusieurs métaux connus pour leurs effets néphrotoxiques sont présents dans les fumées de soudage tels que le plomb, le cadmium, le chrome et le nickel (**Eom et al, 2017 ; Mitra et al, 2017 ; Vyskocil, 1994 ; Weeden et Quian, 1991**).

Cependant, l'impact sur la fonction rénale des fumées de soudage ne semble pas être confirmé. Dans la littérature, les données ne sont pas concluantes, pourtant une augmentation du dysfonctionnement rénale chronique (**Nuyts et al, 1995**), une altération de la fonction tubulaire (**Liss, 1996**) et une augmentation du risque des cancers rénaux (**MacLeod et al, 2017**) ont été déjà rapportées chez les soudeurs. L'évaluation de l'altération rénale par le dosage des paramètres comme la créatinine plasmatique et l'urée a été validée, néanmoins ces paramètres sont peu sensibles et peu spécifiques (**Gimie, 2010 ; Gueguen et al, 2012**). En effet, la créatinémie est un marqueur fonctionnel du rein qui varie avec la masse musculaire et n'augmente que dans les derniers stades des lésions rénales. Quant à l'urée, l'interprétation des résultats est heurtée à plusieurs facteurs extra-rénaux, tels que l'état d'hydratation, l'alimentation, les lésions gastro-intestinales ou le catabolisme protéique (**Gimie, 2010**). Afin de détecter des lésions ou des atteintes fonctionnelles rénales à un stade préclinique, de nombreux biomarqueurs précoces ont été mis en évidence à l'instar de l'albumine. Cette dernière est une protéine de haut poids moléculaire, dont la concentration urinaire est associée à un dommage fonctionnel ou structural du glomérule (**Gueguen et al, 2012**).

L'implication des fumées de soudage dans l'induction d'altérations géniques a été aussi suggérée. **Sellappa et al (2011)**, ont indiqué que l'exposition aux fumées de soudage induisait des effets génotoxiques au niveau des cellules épithéliales buccales des soudeurs ayant une ancienneté au travail moyenne de 12 ans. **Zorawar et Pooja (2016)** ont également montré une augmentation des altérations géniques pour une durée d'exposition de 3 ans aux fumées de soudage. **Iarmarcovai et al (2005)** ont révélé une augmentation de cassures d'ADN à la fin de la semaine de travail et des altérations chromosomiques chez des soudeurs ayant une durée d'exposition allant de 6 mois à 45 ans. Les travaux de **Wang et al (2005, 2008)** ont démontré la possibilité d'évaluer les changements des profils d'expression génique en utilisant l'ARN total du sang, après une exposition professionnelle à court terme aux fumées de soudage. Cependant, aucune étude n'a porté sur le dosage des miRNAs chez les soudeurs.

Les microARN (miRNAs ou miRs) sont des petites molécules d'ARN non codants. Ils sont impliqués dans de nombreux processus biologiques et pathologiques de la régulation génique. Les travaux de **Chim et al (2008)** furent les premiers à mettre en évidence la présence des miRNAs dans les liquides biologiques, après avoir retrouvé des miRNAs placentaires au niveau du plasma maternel. Depuis, les miRNAs ont été détectés dans plusieurs liquides biologiques : urine, sang, salive... (**Zendjabil et al, 2017**). Ainsi, l'intérêt des miRNAs comme biomarqueurs non invasifs ne cesse d'augmenter.

Dans la littérature, l'impact des expositions environnementales et professionnelles sur l'expression des miRNAs a été rapporté dans plusieurs études. En effet, les miRNAs ont été évalués dans le cadre des expositions au tabac (**Willinger et al, 2018**), aux poussières (PM) riches en métaux (plomb, cadmium,...) (**Bollati et al, 2010**), au mercure (**Ding et al, 2016**), aux métaux/métalloïdes, aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), aux pesticides, au toluène et au benzène (**Kotsyfakis et Patelarou, 2019**).

Le rôle essentiel des miRNAs dans le développement, la physiologie et la physiopathologie rénale a été démontré par plusieurs études et leur potentiel en tant que cibles thérapeutiques est énorme (**Mukhadi et al, 2015**). Récemment, ils sont de plus en plus évalués comme de nouveaux biomarqueurs potentiels de dysfonctionnements précoces rénaux, plus pertinents que les biomarqueurs protéiques (**Nassirpour et al, 2016**).

Dans le présent travail, trois miRNAs ont été sélectionnés : miR-21, miR-146a et miR-155. Ces miRNAs présentent l'avantage d'avoir été dosés auparavant dans le cadre de différentes expositions environnementale et/ou professionnelle (**Bollati et al, 2010 ; Fossati et al, 2014 ; Louwies et al, 2016**) et dans le cadre des lésions rénales (**Amrouche et 2017 ; Kong et al, 2012 ; Neal et al, 2011 ; Saikumar et al, 2012**). miR-21 est un miRNA ubiquitaire, pouvant agir comme un oncogène « oncomir », associé à la différenciation, la prolifération cellulaire, l'apoptose et la régulation de la matrice extracellulaire (**Anglicheau, 2010 ; Saal et Harvey, 2009**). En 2010, **Bollati et al** ont rapporté que l'exposition aux particules riches en métaux (chrome, plomb, cadmium, arsenic, nickel) pourrait augmenter les niveaux d'expression du miR-21. Dans les reins, miR-21 est connu pour réguler les processus d'inflammation, d'apoptose et de fibrose (**Saikumar et al, 2012**). Tout comme miR-21, miR-155 est doté de propriétés oncogéniques et son expression augmente dans plusieurs cancers (**Thomsen et al, 2015**). Le rôle de miR-155 dans la régulation de la réponse inflammatoire a été bien documenté (**Saikumar et al, 2012**). Une diminution du miR-155 a été rapportée dans le cadre d'exposition aux particules diesel (**Yadav et al, 2017**) et d'exposition à la fumée de tabac

(Izzotti et al, 2009). Dans le cas des altérations rénales l'expression du miR-155 a été par ailleurs largement étudié y compris en cas de néphropathie diabétique, de néphrite lupique, de vascularite associée aux anticorps antineutrophiles cytoplasmiques et de néphropathie hypertensive (Gomez et al, 2016). Quant au miR-146a, il a été décrit parmi les premiers miRNAs à être impliqués dans la régulation des fonctions immunitaires (Taganov et al, 2006). Au cours des réactions inflammatoires, l'expression de ce miR est sous le contrôle du facteur de transcription NF- $\kappa$ B (facteur nucléaire-kappa B) (Bollati et al, 2010). miR-146a a été étudié dans le cadre de l'exposition aux PM<sub>2.5</sub> chez les rats (Farraj et al, 2009) et chez des travailleurs d'une aciérie électrique (Bollati et al, 2010). miR-146a s'est révélé par ailleurs comme un médiateur clé de la réponse rénale à l'agression tubulaire (Amrouche et al, 2016), ainsi que dans le développement des maladies rénales aiguës et chroniques (Amrouche et al, 2017).

En Algérie, la situation des soudeurs est particulièrement inconnue puisqu'on ne dispose pas de données chiffrées pour cette catégorie professionnelle. Ould Kadi et al (2007) se sont limités à l'étude des paramètres de la fonction pulmonaire et l'hyperréactivité bronchique à l'histamine chez des travailleurs exposés à différents composés en suspension dans l'air, dont les fumées de soudage. Ceci explique l'importance de recenser le nombre de soudeurs et de déterminer les risques auxquels ils sont exposés. Dans l'Ouest Algérien, aucune étude n'a été réalisée auparavant chez les soudeurs. Ainsi, dans le but d'évaluer les répercussions de l'exposition aux fumées de soudage sur la fonction rénale, la présente étude a été menée chez des soudeurs de la région de Tlemcen. Il s'agit d'une étude pilote, transversale et descriptive, comparant un groupe de soudeurs par rapport à un groupe d'ouvriers non exposés aux fumées de soudage (contrôles) provenant de la même région. L'objectif principal de notre travail est d'étudier les effets de l'exposition aux fumées de soudage et principalement des particules métalliques sur la variation des niveaux plasmatiques de trois miRNAs i.e. miR-21, miR-146a et miR-155, déjà décrits pour être impliqués dans l'altération de la fonction rénale. Nos objectifs secondaires sont :

- 1) Évaluer les niveaux d'imprégnation aux métaux chez les soudeurs par rapport aux contrôles.
- 2) Rechercher les éventuelles perturbations des paramètres hématologiques, du statut redox et de l'albuminurie chez les soudeurs.
- 3) Déterminer les niveaux de trois miRNAs circulants : miR-21, miR-146a, miR-155 dans les deux groupes de l'étude et étudier leurs corrélations avec les métaux sanguins et urinaires.

**REVUE BIBLIOGRAPHIQUE**  
ÉTAT ACTUEL SUR LE SUJET

**Première partie :**  
Procédés de soudage, composition des fumées de  
soudage et impacts sur la santé

## I- DÉFINITION :

Le soudage est une opération de micro-métallurgie consistant à assembler des pièces métalliques à de très hautes températures qui peuvent atteindre la fusion, avec ou sans métal d'apport (INRS, 2017 ; OTUA, 2007).

Le soudage constitue un moyen d'assemblage privilégié pour toute construction faisant intervenir des matériaux métalliques. Actuellement, il est utilisé dans la plupart des secteurs industriels : construction navale, aéronautique, automobiles ...etc (Figure N° : 01). À ce jour, le soudage ne cesse d'évoluer (Chapuis, 2011 ; OTUA, 2007).



Fig.01 : Le soudage dans son contexte industriel (Chapuis, 2011)

Du point de vue terminologique, les termes « soudage » et « soudure » sont perçus comme synonymes, tandis que dans la langue technique, on les distingue. Le soudage est l'opération d'assemblage, alors que la soudure est le résultat de cette opération (Vallières, 2011).

## II- PROCÉDÉS DE SOUDAGE :

Pendant des millénaires, l'assemblage des métaux s'est fait par forgeage. Dans les années trente, le métier de soudeur est apparu pour la première fois. Par la suite, les différents procédés de soudage ont vu le jour (IARC, 1990 ; Weman, 2012).

Il existe actuellement environ 140 procédés différents de soudage ayant des avantages métallurgiques et opérationnels particuliers (Koller et al, 2013 ; INRS, 2017). Les principaux procédés de soudage seront présentés dans la partie des annexes.

Ci-après, les procédés couramment employés sont détaillés, à savoir le soudage à l'arc et au chalumeau.

## 2-1 Le soudage à l'arc électrique :

Consiste à assembler des pièces de métal à l'aide d'un métal d'apport amené à fusion (CSMOFMI, 2010). Les procédés les plus connus sont le soudage à l'arc manuel avec électrode enrobée (SAEE), le soudage avec électrode métallique sous protection gazeuse active (MAG) ou protection gazeuse inerte (MIG) et le soudage avec électrode en tungstène sous gaz inerte (TIG) entre autres (Koller et al, 2013).

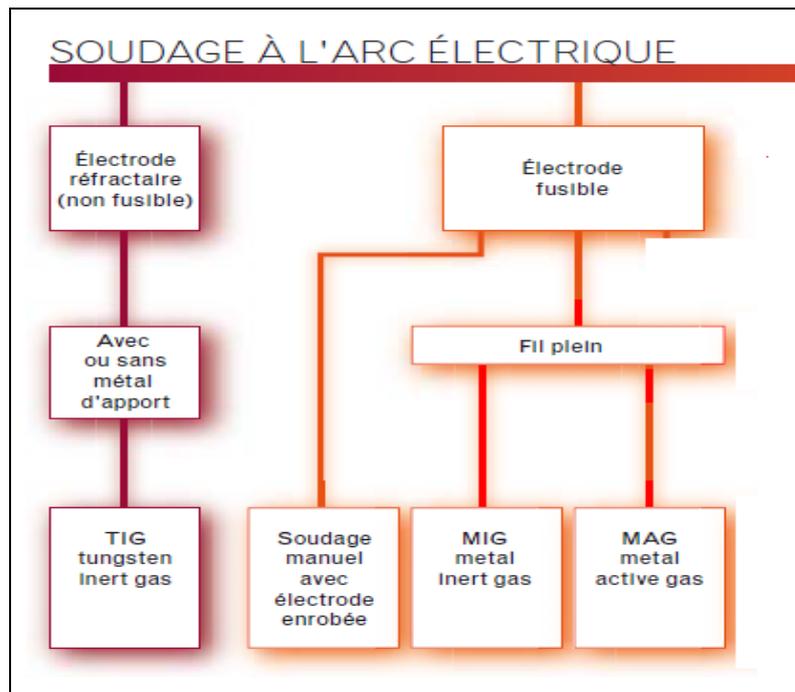


Fig. 02 : Les principaux procédés de soudage à l'arc (INRS, 2010)

Lors du soudage à l'arc, le courant circule à travers un conducteur reliant le poste de soudage à l'électrode. Il forme un arc électrique en traversant l'espace libre entre l'électrode et le métal de base, puis il passe par le câble de masse pour retourner au poste de soudage (Fig. 03) (CSMOFMI, 2010).

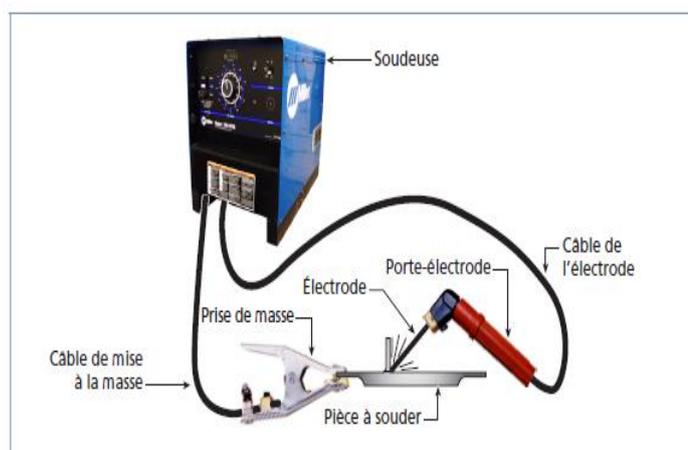


Fig. 03 : Circuit de soudage à l'arc (CSMOFMI, 2010)

### 2-1-1 Le soudage à l'électrode réfractaire :

Le soudage à l'électrode réfractaire est communément appelé soudage TIG (Tungsten Inert Gas). Il s'effectue avec une torche, comprenant une électrode de tungstène. Quant à l'arc électrique, il se forme entre l'électrode de tungstène et le métal de base (CSMOFMI, 2010).

Le procédé TIG peut se réaliser soit sans métal d'apport (ex. pour le soudage de plaques minces), soit en utilisant des baguettes de métal d'apport. Ce procédé de soudage est particulièrement approprié pour souder les métaux à faible soudabilité, incluant l'acier inoxydable et les métaux non-ferreux (dont l'aluminium, le magnésium, le cuivre, le titane, le nickel de même que leurs alliages) (CSMOFMI, 2010 ; Golbabaie et Khadem, 2015).

### 2-1-2 Le soudage semi-automatique MIG et MAG :

Le soudage à l'arc sous gaz protecteur avec fil plein est le plus utilisé en industrie (Godin, 2013). Il représente une installation de soudage semi-automatique, procédé que l'on désigne également par les expressions MIG et MAG (CSMOFMI, 2010).

Dans le procédé MIG (Métal Inert Gaz), le gaz protège le bain de fusion contre l'oxygène et l'azote de l'air et ne participe pas au processus de soudure. Il s'agit en général de l'argon ou d'un mélange argon-hélium. Le procédé MIG avec électrode fusible convient aux aciers alliés et inoxydables, à la fonte, à l'aluminium, au cuivre, aux cuproalliages, aux métaux et aciers réfractaires (Crucq, 2013). Il peut être employé dans la fabrication de charpentes métalliques et pour le soudage de tous les alliages commerciaux (Godin, 2013).

Dans le procédé MAG (Métal Active Gas), la protection gazeuse est active et le gaz protecteur participe activement au processus en réagissant dans l'arc avec les métaux d'apport et de base. Il s'agit soit de dioxyde de carbone CO<sub>2</sub> soit d'un mélange argon-CO<sub>2</sub> ou argon-CO<sub>2</sub>-oxygène. Il convient aux aciers doux, aux métaux ferreux, aux aciers non ou faiblement alliés, galvanisés ou zingués (Crucq, 2013).

### 2-1-3 Le soudage à électrode enrobée :

Le soudage à l'arc avec électrode enrobée, appelé Shielded Metal Arc Welding (SMAW) ou Manual Metal Arc welding (MMA) (Golbabaie et Khadem, 2015) permet d'assembler /recharger les pièces métalliques par de cordons de soudure (INRS, 2011). L'énergie nécessaire à la fusion du métal est fournie par un arc électrique qui jaillit entre les pièces à souder et une électrode fusible qui fournit le métal d'apport (INRS, 2011). Principalement, trois types d'électrodes enrobées sont utilisés : les électrodes basiques, rutiles et cellulosiques (CSMOFMI, 2010).

Chaque électrode contient le métal d'apport dans son centre et elle est recouverte d'un flux (CSMOFMI, 2010).

Le procédé est utilisé pour le soudage de l'acier au carbone et le soudage des alliages faibles. Ce type de soudage est particulièrement adapté aux travaux tels que le montage de structures, de construction, de construction navale et de travaux de canalisation (Golbabaei et Khadem, 2015).

## 2-2 Le soudage oxyacétylénique :

Le soudage oxyacétylénique ou soudage au chalumeau (Jeffus, 2004) est un procédé de soudage à la flamme (Ricaud, 2012) qui utilise la chaleur d'un gaz combustible (acétylène ou propane) mélangé dans certaines proportions à un gaz comburant (oxygène) (Hée et Lefebvre, 2009).

Un poste de soudage à la flamme comporte des bouteilles de gaz, des détendeurs, des tuyaux flexibles, des dispositifs de sécurité et un chalumeau (Hée et Lefebvre, 2009).

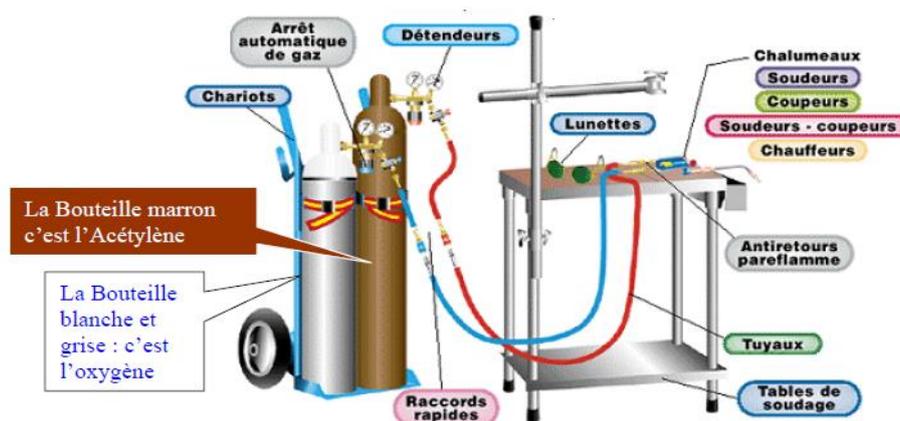


Fig .04 : Poste de soudage à la flamme <sup>1</sup>

Le soudage oxyacétylénique est utilisé principalement dans le soudage, le brasage, le coupage et la métallisation de surface (Godin, 2013).

Le coupage au chalumeau est très répandu ; il s'effectue surtout sur l'acier doux (Godin, 2013). Quant au brasage, il n'est pas un procédé de soudage. Néanmoins, il permet l'assemblage de deux pièces métalliques à l'aide d'un métal de nature différente (Tondini, 2006).

On distingue le brasage tendre et le brasage fort, qui diffèrent par la température de fusion du métal d'apport. Quand elle est inférieure à 450°C, on parle de brasage tendre ; quand elle est supérieure à 450°C, on parle de brasage fort (Godin, 2013).

<sup>1</sup> <http://climatauto.blogspot.com/2013/07/soudage-oxyacetylenique.html>

Dans le premier cas, le brasage est réalisé à partir d'alliages d'étain, de zinc, de cadmium ou d'antimoine, autrefois aussi de plomb. Alors que pour le brasage fort, un alliage de cuivre et d'argent est souvent employé (Godin, 2013 ; Koller et al, 2013).

Par ailleurs, lors du soudage oxyacétylénique, il est recommandé de n'utiliser que des chalumeaux conformes aux normes : chalumeaux soudeurs et chalumeau coupeurs.

Le classement des chalumeaux soudeurs en fonction du rapport entre la pression d'alimentation et la pression du mélange donne les principaux types suivants : les chalumeaux à haute pression et les chalumeaux à basse pression (OPPBTP, 2009).



Fig .05 : Chalumeau soudeur et chauffeur à haute pression sans aspiration (Hée et Lefebvre, 2009)

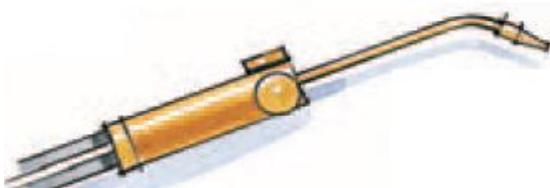


Fig .06 : Chalumeau soudeur et chauffeur à haute et basse pression avec aspiration (Hée et Lefebvre, 2009)



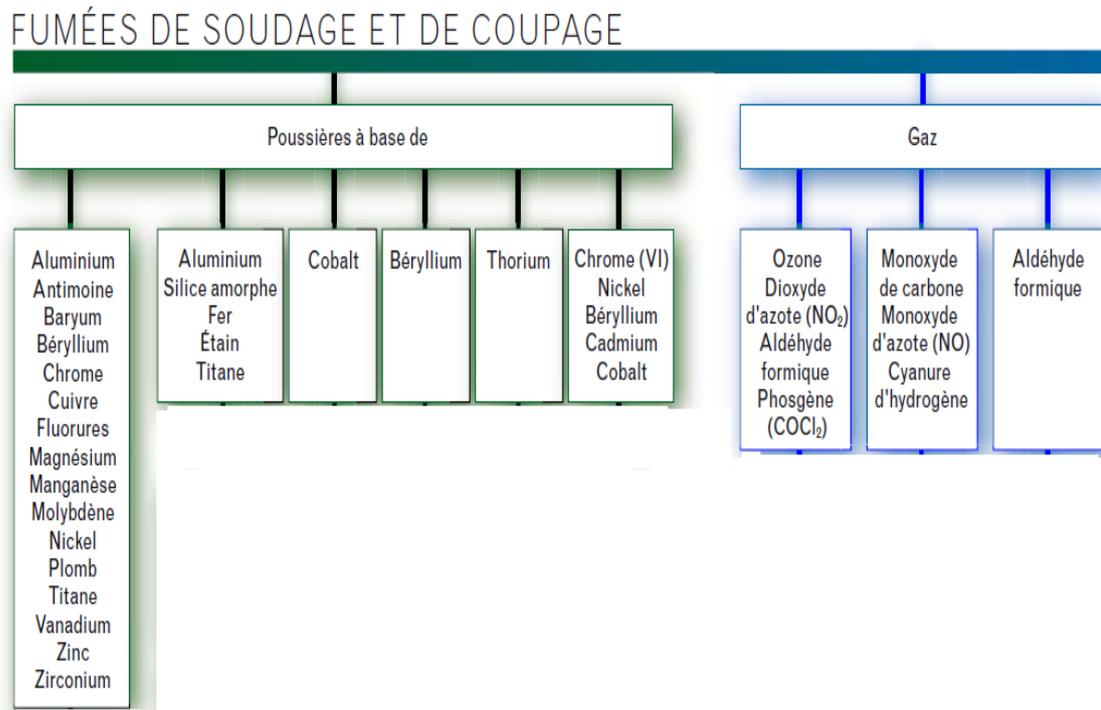
Fig .07 : Chalumeau coupeur à mélange dans la buse de coupe munis de 3 conduits (Hée et Lefebvre, 2009)

### III-COMPOSITION DES FUMÉES DE SOUDAGE :

Les fumées générées pendant les procédés de soudage et de coupage contiennent des gaz et des oxydes métalliques sous forme de particules ultrafines provenant des composants de métal de base, des alliages et des revêtements (Antonini, 2003 ; Ricaud, 2012).

Les oxydes métalliques peuvent comprendre plusieurs métaux, notamment le fer (Fe), le manganèse (Mn), le zinc (Zn), le chrome (Cr), le nickel (Ni), le cobalt (Co), le cadmium (Cd), le plomb (Pb) (Antonini, 2003).

La figure N° 08 présente les principaux constituants des fumées de soudage.



**Fig. 08** : Les principaux constituants des fumées de soudage (Ricaud, 2018)

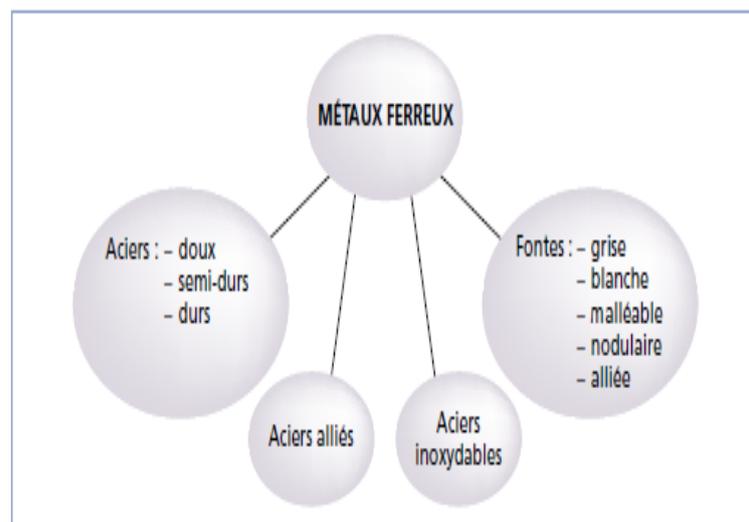
La composition chimique des fumés de soudage est très variable, et les principaux facteurs influençant cette composition sont les suivants :

**a- Le métal de base :**

On peut distinguer les métaux ferreux et non ferreux.

▪ **Métaux ferreux :**

Les métaux ferreux contiennent du fer et la plupart sont magnétiques. Cette catégorie regroupe tous les aciers et les fontes (Fig. 09) (CSMOFMI, 2010).



**Fig. 09** : Les principaux métaux ferreux (CSMOFMI, 2010)

**▪ Métaux non ferreux :**

Bien qu'ils soient multiples, certains métaux non ferreux sont nettement plus utilisés que d'autres, comme l'aluminium, le magnésium, le cuivre, le nickel, le titane... Ces métaux servent souvent comme alliages. Ils sont caractérisés par leur résistance à la corrosion, toutefois ils ne sont pas magnétiques (CSMOFMI, 2010).

**b- Le matériau d'apport :**

Le métal d'apport provient généralement d'une électrode enrobée, d'un fil-électrode ou d'une baguette. La classification des métaux d'apport permet de connaître leur résistance à la traction, leur composition chimique, la résilience du métal déposé et les positions de soudage possibles (CSMOFMI, 2010).

**c- Le revêtement éventuel :**

Les surfaces des métaux de base peuvent contenir des métaux comme le plomb, des graisses et des traces de solvants... (Crucq, 2013 ; Godin, 2013 ; INRS, 2017).

**d- Gaz de protection :**

Les gaz de protection comme l'argon et l'hélium, aident à protéger le bain de fusion de l'air ambiant pour éviter le phénomène d'oxydation (CSMOFMI, 2010).

Par ailleurs, le débit d'émission des fumées de soudage dépend du procédé de soudage, du temps effectif passé à la soudure, des paramètres de soudage (intensité, vitesse...), de la position de soudage (à plat, en angle, verticale montante...) du diamètre et composition du fil, ainsi que de la baguette ou de l'électrode (Ricaud, 2012).

**IV- EFFETS DU SOUDAGE SUR LA SANTÉ :**

Bien que les activités de soudage, de brasage et de coupage soient souvent utiles dans plusieurs secteurs d'activité humaine, elles présentent en parallèle, beaucoup d'effets nocifs pour la santé (Golbabaie et Khadem, 2015, Koller et al, 2013 ; INRS, 2017).

**4-1 Effets sur la fonction pulmonaire :**

La voie essentielle de la pénétration des fumées de soudage dans l'organisme est la voie pulmonaire. Après inhalation, les particules se déposent dans les voies respiratoires en fonction de leur diamètre aérodynamique et les plus fines d'entre elles arrivent jusqu'aux alvéoles (Golbabaie et Khadem, 2015 ; Koller et al, 2013 ; INRS, 2017).

**4-1-1 Irritation des voies respiratoires :**

De nombreuses substances libérées au cours des procédés de soudage, notamment les

oxydes d'azote et l'ozone, peuvent entraîner des irritations des voies respiratoires. Les signes d'irritation chronique comme la toux, l'expectoration, la dyspnée, le sifflement, ou la bronchite chronique sont très répandus chez les soudeurs (**Crucq, 2013**).

#### **4-1-2 Altération de la fonction ventilatoire :**

L'altération des paramètres de la fonction ventilatoire chez les soudeurs a été souvent constatée. Une baisse du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et de la capacité vitale forcée (CVF) ont été rapportées par **Brand et al (2010)** chez les soudeurs par rapport aux contrôles. **Sobaszek et al (1998)** ont montré aussi une diminution de la fonction respiratoire après 25 années de soudage. Dans la même étude, une augmentation des symptômes respiratoires a été enregistrée chez les 134 soudeurs inox par rapport aux contrôles.

#### **4-1-3 Fièvre des métaux :**

La fièvre des métaux est provoquée par certains métaux comme le zinc et le cuivre. Elle est caractérisée par une absence de lésion pulmonaire. Ses premiers symptômes sont une irritation nasopharyngée suivie de céphalées et de douleurs musculaires de type grippal, de fièvre, de nausées ou d'une toux irritative. Ces symptômes disparaissent en général dans un ou deux jours (**Koller et al, 2013**).

#### **4-1-4 La broncho-pneumopathie chronique obstructive :**

La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie pulmonaire qui touche particulièrement les sujets tabagiques. Un lien de causalité entre les fumées de soudage et l'apparition d'une BPCO demeure très difficile à établir, malgré la plausibilité des preuves apportées par quelques études (**Koller et al, 2013**).

#### **4-1-5 Asthme professionnel :**

Plusieurs substances présentes dans les lieux du travail comme le chrome et le nickel sont responsables de la sensibilisation des voies respiratoires chez les soudeurs et de l'apparition de l'asthme professionnel (**Crucq, 2013 ; Koller et al, 2013**).

#### **4-1-6 Pneumoconiose :**

Après l'exposition prolongée à des fumées et gaz de soudage, les soudeurs peuvent développer la sidérose ou « poumon des soudeurs », qui résulte de l'accumulation des particules de fer et de leur fixation dans les tissus interstitiels et les macrophages (**Crucq, 2013 ; Koller et al, 2013**). Il est à noter qu'un dépôt d'étain se nomme stannose tandis qu'une pneumoconiose à l'aluminium est appelée aluminose (**Koller et al, 2013**).

#### **4-1-7 Pneumopathie et œdème pulmonaire :**

Une pneumopathie toxique et un œdème pulmonaire peuvent être occasionnés par l'exposition aux oxydes d'azote et de cadmium (**Koller al, 2013**).

Un risque de mortalité par pneumonie a été rapporté par **Coggon et al (1994)** chez des soudeurs en Angleterre et au Pays de Galles. Cependant il est difficile d'incriminer exclusivement les fumées de soudage puisque d'autres auteurs ont enregistré une baisse de l'immunité naturelle chez les soudeurs qui peut expliquer cet excès infectieux (**Crucq, 2013**).

#### **4-1-8 Cancer pulmonaire :**

Comme les fumées de soudage contiennent plusieurs composés cancérigènes, le risque du cancer pulmonaire est à considérer. Plusieurs études ont été conduites dans ce sens. En effet, dans leur méta-analyse, **Ambrose et al (2006)** rapportent que le risque de cancer du poumon chez les soudeurs est augmenté d'un facteur 1,26 par rapport à la population générale.

#### **4-2 Effets sur la fonction neurologique :**

Principalement l'aluminium, le manganèse et le plomb sont suspectés d'engendrer des troubles neurologiques (**Crucq, 2013 ; koller et al, 2013**). Toutefois, **Lischka et al (2007)** ont rapporté que l'apparition d'un effet neurotoxique suite à une exposition à des niveaux inférieurs à 20 µg/L de manganèse est peu probable.

#### **4-3 Effets sur la fonction reproductrice :**

En plus de leurs effets cancérogènes possibles, les fumées de soudage représentent un risque mutagène, toxique pour la reproduction, selon la réglementation européenne (**Ricaud, 2018**). Dans la littérature, une augmentation dans le délai de procréation chez les couples dont l'homme est soudeur a été rapportée (**Jensen et al, 2006 ; Winker et Rüdiger, 2006**).

#### **4-4 Effets sur la fonction rénale :**

Plusieurs éléments présents dans les fumées de soudage ont des effets nocifs sur la fonction rénale, tels que : le plomb, le cadmium le chrome, nickel... (**Madeleine et al, 2019 ; Wilk et al, 2016**). Cependant, les connaissances sur la néphrotoxicité des fumées de soudage demeurent encore parcellaires et l'étiologie des maladies rénales induites par les fumées de soudage n'est encore pas élucidée. Pourtant depuis les années 80, les chercheurs tentent à déceler une corrélation entre le soudage et les maladies rénales.

En 1986, **Kaplan** a publié une revue bibliographique actualisée afin d'aider à comprendre les effets du soudage sur la santé. Il décrit une étude pilote réalisée par **Lindquist (1983)** à Umea, en Suède dont les résultats ont révélé que sur 18 soudeurs (17 hommes et 1 femme) ont été admis au Service Médical d'Umea pour une maladie rénale. Six soudeurs ont été diagnostiqués comme souffrant de néphrite interstitielle, trois de néphrite glomérulaire IgA, deux de néphrite glomérulaire membraneuse, un de néphrite glomérulaire de type minimalis et deux d'artérite. Quatre patients ne présentaient qu'une protéinurie/hématurie.

Plus récemment, une augmentation du dysfonctionnement rénale chronique (**Nuyts et al, 1995**), une altération de la fonction tubulaire (**Afify et al, 2007 ; Liss, 1996**) et une augmentation du risque des cancers rénaux (**MacLeod et al, 2017**) ont été rapportées dans la littérature. Par contraste, d'autres auteurs n'ont rapporté aucun signe d'altération rénale (**Littorin et al, 1984 ; Vyskocil et al, 1992**).

Ci-après un tableau récapitulant les principales études réalisées chez les soudeurs et ayant étudié la fonction rénale.

**Tableau 01** : Les principales études réalisées sur la fonction rénale chez les soudeurs

Référence	Population	Ancienneté moyenne	Résultats
<b>Littorin et al, 1984</b>	n=17 Faisant du soudage à l'arc avec électrode enrobée (acier inoxydable)	20 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>Des niveaux de Cr-U plus élevés chez les soudeurs.</li> <li>Aucun signe de lésion rénale tubulaire (bêta-hexosaminidase, lysozyme et <math>\beta_2</math>-microglobuline) ou glomérulaire (clairance de l'albumine).</li> </ul>
<b>Toda et al, 1984</b>	n = 22 Exposés aux fumées d'oxyde de cadmium	7 mois à 23 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cinq travailleurs ayant des niveaux élevés de Cd-U ont montré des signes de dysfonctionnement tubulaire rénal chronique et l'un d'entre eux a été particulièrement reconnu comme ayant des dommages rénaux remarquables.</li> </ul>
<b>Verschoor et al, 1988</b>	Soudeurs d'acier inoxydable (n = 45)	16 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les paramètres de la fonction rénale n'étaient pas liés à la concentration de chrome dans l'urine ni à la clairance du chrome.</li> </ul>
<b>Vyskocil et al, 1992</b>	n=52 Faisant du soudage à l'arc avec électrode enrobée (acier inoxydable, exposés au chrome et au nickel)	5 à 37 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aucune différence n'a été constatée dans l'excrétion urinaire moyenne des protéines totales, de l'albumine, de la protéine-1 et de la transferrine, protéine de liaison au rétinol, lactate déshydrogénase, lysozyme ou bêta-N-acétylglucosaminidase par rapport aux contrôles.</li> <li>La <math>\beta_2</math>-microglobuline a légèrement augmentée chez les soudeurs ayant un Cr-U &gt; 64,5 nmol / mmol créatinine.</li> </ul>
<b>Bonde et Vittinghus, 1996</b>	n=35 Soudeurs d'acier inoxydable n=46 Soudeurs d'acier doux n=21 Soudeurs de l'extérieur	11.2 ans 13.4 ans 7.6 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>Une augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine, d'immunoglobuline G, de transferrine et d'orosomucoïde a été constatée chez les soudeurs d'acier inoxydable et d'acier doux, sans dépasser les valeurs de références.</li> </ul>
<b>Afify et al, 2007</b>	n=18 Soudeurs à l'arc sous gaz protecteur (MIG)	/	<ul style="list-style-type: none"> <li>La lésion rénale prédominante chez les soudeurs est tubulaire et cette lésion est corrélée avec le taux de chrome dans le sang,</li> <li>La <math>\beta_2</math>-microglobuline a été proposée comme marqueur précoce de l'altération rénale.</li> </ul>
<b>Ding et al, 2011</b>	n=103 Faisant du soudage à l'arc avec électrode enrobée (acier doux)	12.8 Ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'étude a démontré que l'exposition aux fumées de soudage peut entraîner une augmentation du Cd-U et des marqueurs de dysfonctionnement des tubules rénaux (<math>\beta_2</math>-microglobuline).</li> </ul>
<b>Aminian et al, 2011</b>	n=50 Soudeurs à l'arc électrique	7.86 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aucune différence significative n'a été enregistrée entre les soudeurs et les contrôles pour la <math>\beta_2</math> microglobuline urinaire.</li> </ul>

#### 4-5 Effets cancérigènes :

Plusieurs composants présents dans les fumées de soudage sont cancérigènes. En 2017, le centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a classé les fumées de soudage dans la catégorie 1 – agent cancérigène pour l'homme. Elles ne sont cependant pas classées par l'Union Européenne. Néanmoins, plusieurs constituants des fumées émis lors du soudage de certains métaux (chrome VI, nickel, béryllium, etc.) sont classés par l'Union Européenne (INRS, 2017). Le tableau ci-après présente la classification des principaux agents cancérigènes rencontrés lors des activités de soudage.

**Tableau 02 :** La classification des principaux agents cancérigènes rencontrés lors des activités de soudage et des techniques connexes (Ricaud, 2018)

Constituants des fumées de soudage	Union Européenne	Centre international de recherche sur le cancer
Béryllium	1 B	1
Cadmium	1 B	1
Chrome VI (composés)	1 A	1
Cobalt (et composés)	/	2 B
Dioxyde de titane	/	2B
Formaldéhyde	2	1
Nickel	2	2 B
Certains composés du nickel : monoxyde de nickel, dioxyde de nickel	1 A	1
Plomb	1B (composés du plomb)	2 B (métal) 2 A (dérivés inorganiques)

Par ailleurs, les soudeurs courent le risque de cancer des fosses nasales et des sinus, du pharynx ou des voies respiratoires inférieures, lors de l'exposition aux oxydes et sulfures de nickel (Crucq, 2013 ; Koller et al., 2013).

#### 4-6 Autres effets :

En plus des risques oculaires, les postures maladroites et le déplacement des objets lourds, entraînent des entorses et des troubles musculo-squelettiques (Crucq, 2013 ; Golbabaei et Khadem, 2015 ; Koller et al., 2013).

En outre, une hypométhylation de F2RL3 (facteur de coagulation II (thrombine) récepteur-3), qui est un marqueur pour le pronostic des maladies cardiovasculaires, a été enregistrée par Hossain et al (2015), chez un groupe de soudeurs. Ce qui suggère que l'exposition aux fumées de soudage pourrait avoir un effet sur le système cardiovasculaire.

Par ailleurs, des chercheurs de l'université de Pennsylvanie ont rapporté une affectation du système olfactive chez les soudeurs, accompagnée à une perte du sens du goût (Antunes et al, 2007).

## V- TOXICITÉ DES FUMÉES DE SOUDAGE :

Les différents procédés de soudage émettent des fumées formées de gaz et de particules métalliques. Ces fumées sont toxiques et peuvent avoir des effets sur la santé de l'opérateur et des personnes travaillant à proximité (INRS, 2017).

Cette toxicité provient non seulement du métal soudé, du procédé employé et de la composition des électrodes utilisées, mais provient aussi de la durée d'exposition, de la nature et de l'efficacité de la ventilation et des moyens de protection utilisés. Sans négliger les caractéristiques de l'environnement du travail (atelier/chantier, milieu confiné /pas confiné) (Golbabaï et Khadem, 2015 ; INRS, 2017).

### 5-1 Toxicité des gaz :

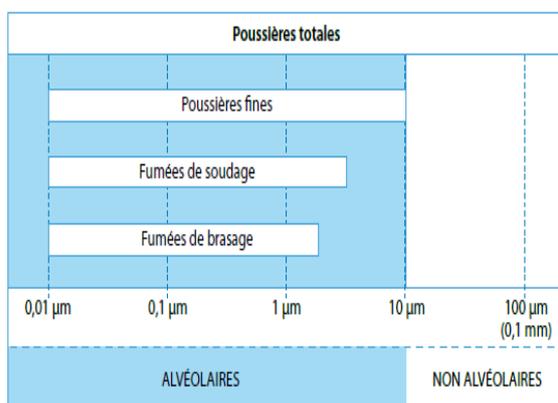
Pendant les activités de soudage, les gaz de protection et les gaz générés par les procédés de soudage sont rencontrés (Golbabaï et Khadem, 2015 ; Ricaud, 2018).

Les gaz de protection sont habituellement inertes, ils ne sont pas définis comme dangereux pour la santé, mais ils peuvent être asphyxiants. Tandis que les gaz générés par les procédés de soudage sont nocifs. En plus de leur pouvoir asphyxiant, ils peuvent en cas d'une surexposition causer des intoxications (Golbabaï et Khadem, 2015).

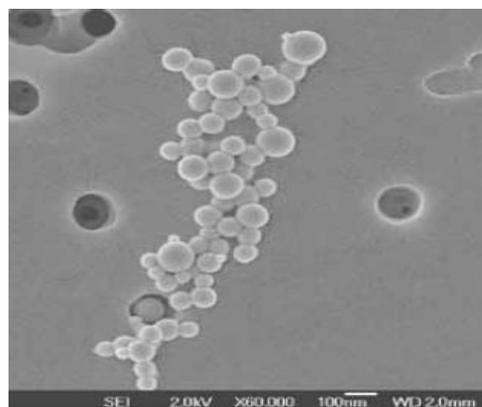
### 5-2 Toxicité des particules :

La fumée d'oxyde métallique est un composant particulièrement important des procédés de soudage, dont la taille suffisamment petite permet le dépôt au niveau des bronchioles et des alvéoles (Ricaud, 2018). En effet, les particules produites lors du soudage, du coupage ou du brasage, ont un diamètre qui varie de 0.01 à 1 $\mu$ m. (INRS, 2017).

Selon le procédé de soudage, la taille et la morphologie des particules varient. Au microscope électronique, ces particules apparaissent sous forme d'agglomérats (figure N°11).



**Fig. 10 :** Classement des particules en fonction de leur taille (Ricaud, 2018)



**Fig. 11 :** Fumée de soudage observée au microscope électronique à balayage (Ricaud, 2018)

L'inhalation des métaux lourds (plomb, cadmium...) et de certains de leurs composés (oxydes notamment), peut causer des dommages aux poumons en cas d'exposition chronique. De plus, ces toxiques peuvent passer dans le sang par fixation sur les globules rouges avant d'être stockés dans l'organisme dans le foie, les reins, le cerveau et dans les tissus osseux, entraînant anémies, neurasthénies, insuffisances rénales ... (**CHSCT, 2012**). La variété des techniques utilisées lors du soudage et la multiplicité des matériaux mis en œuvre rendent difficile la détermination des expositions attendues et pourrait avoir comme résultats une exposition simultanée /séquentielle à des mélanges de substances chimiques potentiellement toxiques (**Golbabaie et Khadem, 2015**).

Dans le présent travail, nous nous intéressons à la prévention des risques néphrotoxiques causés par les fumées de soudage. Ci-après, la toxicité des principaux éléments néphrotoxiques présents dans les fumées de soudage serait décrite, à savoir le plomb, le cadmium, le nickel et le chrome. Quant à la toxicité des autres éléments présents dans les fumées de soudage (aluminium, cuivre, manganèse et zinc), elle serait présentée dans l'annexe.

#### **5-2-1 Toxicité du plomb (Pb) :**

Le plomb est un métal gris bleuté qui se ternit à l'air. Il est mou, malléable, flexible, facile à tréfiler, extruder, laminier avec formation de fils, feuilles et tuyaux. De plus, il est imperméable, radio opaque et doté d'une faible conductivité électrique (**INSERM, 1999**). En alliage avec d'autres métaux, il permet de produire des fils et des bâtons de soudure (Pb/Sn), des caractères d'imprimerie (Pb/Sb), des bronzes à ciseler, des projectiles de munitions (**Garnier, 2005**).

Par ailleurs, le plomb est utilisé lors de l'oxycoupage au chalumeau, du brasage étain-plomb et du micro-soudage électronique (**ACST, 2014**). Lors des activités de soudage, les oxydes de plomb peuvent se former lors des interventions sur ou avec des matériaux contenant ces métaux, de revêtement métallique, de peinture, opération de réparation sur d'anciennes soudures, produit d'apport dans le cas de la projection thermique, du flux/du produit d'apport lors du brasage (**Ricaud, 2018**).

Les principales voies de pénétration sont particulièrement pulmonaires ou digestive. Quant à la voie cutanée, elle reste secondaire. Après absorption, le plomb est distribué dans l'organisme : dans le sang, dans les tissus mous (poumons, cortex rénal et cerveau) et dans les tissus durs (**INSERM, 1999**). La susceptibilité individuelle est un facteur clé dans la toxicité du plomb. Dans la cellule, le plomb à l'état libre exerce plusieurs effets toxiques, en perturbant de nombreux ions métaboliques et différents processus physiologiques.

Il inhibe la biosynthèse de l'hème, aussi bien de l'hémoglobine que des cytochromes, catalyse la réaction de peroxydation des lipides et interfère avec les processus médiés par le calcium au niveau membranaire et cytosolique. Le plomb peut ainsi altérer certains mécanismes neurologiques essentiels dans le développement cérébral (**Dehon et al, 2001**). La toxicité aiguë du plomb est très rare, aussi bien dans l'industrie qu'en milieu non professionnel. Cependant, elle peut se produire dans des situations accidentelles (**Campo et al, 2018 ; Garnier, 2005**). Par ailleurs, le plomb est un toxique cumulatif dont les effets principaux en cas des expositions subchroniques ou chroniques sont hématologiques, neurologiques, rénaux, cardiaques, vasculaires et immunologiques (**Campo et al, 2018**). De nombreuses études épidémiologiques ont montré que le plomb perturbe la spermatogénèse. Quant à l'exposition maternelle à ce métal constitue un facteur de risque d'avortement spontané, d'accouchement prématuré, et d'enfants de petits poids de naissance. En revanche, les données de mortalité par cancer dans des cohortes de travailleurs exposés ne sont pas concluantes (**Campo et al, 2018 ; Garnier, 2005**).

La néphropathie liée à l'exposition chronique au plomb est caractérisée par une atteinte tubulaire proximale, une sclérose glomérulaire et une fibrose interstitielle. Quant à la sévérité, elle est dose-dépendante. En effet, une diminution du débit de filtration glomérulaire est constatée pour une plombémie inférieure à 50 µg/L. En outre, une enzymurie et une protéinurie pourraient être constatées au-delà de 300 µg/L. Quand les plombémies atteignent 500-600 µg/L, des déficits fonctionnels importants et une atteinte rénale définitive peuvent évoluer, même après arrêt de l'exposition (**Campo et al, 2018**). Par ailleurs, l'impact possible du plomb à des niveaux d'exposition faibles reste controversé et difficile à déterminer (**INSERM, 1999**).

Dans la littérature, plusieurs marqueurs biologiques sont décrits pour apprécier l'intensité de l'exposition au plomb (plombémie, protoporphyrine-zinc ou PPZ, plomb osseux...), ou pour mesurer l'effet rénal (créatininémie, urée sanguine, N-acetyl-B-D-glucosaminidase (NAG) ou prostaglandines urinaires...) (**INSERM, 1999**). Cependant, la plombémie est considérée comme le meilleur indicateur d'exposition récente au plomb. Tandis que l'ALA urinaire et les PPZ constituent les principaux indicateurs d'effet précoces de l'exposition au plomb (**Biotox, 2018**).

### 5-2-2 Toxicité du cadmium (Cd) :

Le cadmium est un métal blanc-bleuâtre, mou, très malléable et très ductile. Au contact de l'air, il se transforme rapidement en oxyde. Il est insoluble dans l'eau et les solvants organiques usuels. Par contre, il se dissout lentement dans les acides chlorhydrique et sulfurique dilués et rapidement dans l'acide nitrique dilué à chaud (**Andujar et al,**

**2010 ; Falcy et al, 2019**). Le cadmium ne participe à aucun processus vital et est toxique à de très faibles concentrations (**Nzengue, 2008**).

Le cadmium peut être utilisé pour réduire les points de fusion de certains alliages, notamment dans des baguettes de soudure ou de brasure (**Andujar et al, 2010**). Il est aussi utilisé dans les métaux d'apport pour le brasage fort (**Falcy et al, 2019**).

La principale voie de pénétration du cadmium dans l'organisme est l'inhalation. Après absorption, le cadmium est transporté par les érythrocytes. Dans les tissus, il se lie à l'albumine, aux érythrocytes ou aux métallothionéines (MT). Le cadmium s'accumule principalement dans les reins (30 % de la charge corporelle de cadmium), le foie et moins dans les os, les muscles et la peau (**Biotox, 2018**).

La toxicité aiguë résulte en général de l'ingestion accidentelle de sels minéraux de cadmium. Elle se caractérise par des troubles digestifs intenses : nausées, vomissements importants, douleurs abdominales, diarrhées, crampes musculaires et hyper-salivation (**Falcy et al, 2019**). Lors du soudage ou du découpage d'un métal cadmié, une intoxication aiguë peut être provoquée, avec une irritation intense des voies respiratoires (toux, douleurs thoraciques, dyspnée), nausées et vomissements accompagnés de frissons, de fièvre, de céphalées, de courbatures et d'une hyperleucocytose. Le tableau peut s'aggraver rapidement vers un œdème aigu pulmonaire sévère susceptible d'entraîner la mort de l'intoxiqué (**Falcy et al, 2019**).

Le cadmium présente une affinité pour les groupements thiols à l'origine de nombreuses perturbations métaboliques et enzymatiques (**Dehon et al, 2001**). Il est capable d'induire l'apparition des espèces réactives de l'oxygène (ERO) par des mécanismes indirects inhibant la réparation de l'ADN. Ce métal peut avoir une toxicité importante par interférence avec des métaux essentiels comme le fer, le cuivre et le zinc. Les perturbations engendrées par le cadmium aboutissent à plusieurs conséquences néfastes pour la cellule (**Nzengue, 2008**). Le cadmium inhibe les canaux calciques et les ATPases calcium dépendantes. Le complexe cadmium-métallothionine est toxique pour le rein. Il est réabsorbé par endocytose au niveau du tube proximal et dégradé par les lysosomes. Le cadmium libre est relâché dans la cellule tubulaire où il a une action toxique (**Dehon et al, 2001**).

L'intoxication chronique professionnelle a été décrite essentiellement chez des sujets exposés à des fumées d'oxyde, à des poussières respirables de cadmium ou de ses composés (**Falcy et al, 2019**). L'exposition chronique est associée au développement de fibrose, de pneumonie, du cancer du poumon et d'emphysème pulmonaire. Le cadmium, cancérigène reconnu chez l'homme (groupe 1), est considéré comme l'un des métaux les

plus préoccupants pour la santé humaine (**El Idrissi, 2009**). Dans le rein considéré comme l'organe-cible de l'intoxication chronique au cadmium, le signe le plus précoce de l'intoxication cadmique est un dysfonctionnement des tubules proximaux. Ce dernier est caractérisé par une augmentation de l'excrétion urinaire des protéines de faible poids moléculaire comme la  $\beta$ 2-microglobuline, la RBP,  $\alpha$ 1-microglobuline,... non réabsorbées par les cellules tubulaires proximales (**Andujar et al, 2010 ; Falcy et al, 2019**). L'atteinte tubulaire proximale est notamment associée à une enzymurie, une aminoacidurie, une glycosurie, une hypercalciurie et une hyperphosphaturie. La fuite phosphocalcique urinaire favorise la survenue de lithiase urinaire. À un stade plus avancé, une tubulopathie distale se rajoute avec des troubles de la concentration et de l'acidification des urines. Une néphropathie glomérulaire caractérisée par une fuite de protéines de haut poids moléculaire (albumine...) peut être associée à une atteinte tubulaire préexistante. La protéinurie tubulaire se poursuit souvent après l'arrêt de l'exposition au cadmium (**Andujar et al, 2010**).

Pour ce qui est de la surveillance biologique de l'exposition, le cadmium sanguin est un indicateur reflétant l'exposition récente au cadmium (des 3 à 6 mois précédents). Tandis que le cadmium urinaire reflète l'exposition chronique et la charge corporelle (**Biotox, 2018**).

### 5-2-3 Toxicité du chrome (Cr) :

Le chrome est un métal blanc argenté, très résistant à l'usure. Identifié dans plus de 40 minéraux, il est considéré comme le septième élément le plus abondant sur terre. Bien que le chrome puisse prendre neuf états d'oxydation différents, de (-II) à (VI), seuls le chrome trivalent [Cr(III)] et le chrome hexavalent [Cr(VI)] sont communs en milieu naturel (**LCPE, 1994**).

Le chrome trivalent (III) est un oligoélément présent dans tous les tissus de l'organisme. Il est par ailleurs essentiel pour le métabolisme de l'insuline (**Barceloux, 1999**). Les composés du chrome VI sont très largement utilisés dans l'industrie de pigments et comme inhibiteurs de corrosion. Par ailleurs, de grandes quantités de chrome sont utilisées pour concevoir de l'acier inoxydable ou autres alliages spéciaux (**CARSAT, 2013**).

Lors d'opérations de soudage ou de découpe d'aciers inoxydables, les « fumées » contiennent des oxydes métalliques essentiellement à l'état trivalent mais ce dernier peut également s'oxyder en chrome hexavalent. L'apport de tétraméthylsilane dans le gaz de protection permettrait de réduire l'oxydation du chrome et donc la formation de chrome hexavalent lors du soudage d'acier inoxydable (**Crucq, 2013**).

Les dérivés solubles du chrome VI peuvent pénétrer dans l'organisme par toutes les voies : respiratoire en milieu professionnel, digestive (défaut d'hygiène) et plus faiblement percutanée. Cependant, les dérivés trivalents (sulfate et chlorure de chrome) sont moins bien absorbés que les dérivés hexavalents par voie respiratoire, très peu absorbés par le tractus digestif et ne semblent pas l'être par la peau intacte (**Biotox, 2018**). Le chrome III est distribué principalement dans le foie, le rein et la rate. Quant au chrome VI, il traverse facilement les membranes cellulaires. Il est rapidement réduit en chrome III dans les cellules de tous les tissus. Dans les hématies, le chrome VI est réduit principalement en chrome pentavalent très réactif et en chrome trivalent responsable des altérations de l'ADN (**Biotox, 2018 ; Crucq, 2013**).

L'excrétion est essentiellement urinaire (>80 %) sous forme de chrome III et faiblement fécale. L'élimination urinaire est triphasique (demi-vies d'élimination : 4,5 -7 heures, 15 à 30 jours, 4 ans). Il y a accumulation du chrome au cours de la semaine et tout au long de l'année chez les plus exposés (**Biotox, 2018**).

La toxicité du chrome trivalent est faible. Cependant, le chrome hexavalent est toxique (**Barceloux, 1999**). Lors de la toxicité aiguë, les pathologies développées et leur sévérité dépendent de la voie d'exposition. Ainsi, l'inhalation peut causer une irritation des muqueuses respiratoires provoquant des ulcérations des fosses nasales et douleurs thoraciques. En cas de contact cutané, une action locale avec des brûlures sévères de la peau pourrait être développée. Quant à l'ingestion accidentelle, elle peut causer des brûlures bucco-œsophagiennes et des douleurs épigastriques (**CARSAT, 2013**).

Les expositions respiratoires chroniques peuvent conduire à des pathologies respiratoires non-cancéreuses liées aux propriétés irritantes du chrome hexavalent : rhinorrhées, saignements de nez, ulcérations, perforations de la cloison nasale, asthme, etc. Le contact cutané répété peut provoquer une sensibilisation et des dermatites de contact allergiques mentionnées dans de nombreux rapports de cas et études épidémiologiques chez des populations exposées dans leur travail (**CARSAT, 2013**). Actuellement, le chrome hexavalent est classé cancérigène, catégorie 1 par le CIRC. Chez les soudeurs, il s'est avéré que l'exposition aux chromates favorise le cancer des cavités nasales, le cancer du larynx et éventuellement le cancer de l'estomac. Cependant, l'implication du chrome dans l'augmentation du risque de cancer broncho-pulmonaire chez les soudeurs, n'est pas élucidée à cause de la complexité de la composition des fumées de soudage.

Par ailleurs, chez les soudeurs d'acier inoxydable, l'exposition au chrome entraîne une augmentation des adduits protéines-ADN dans les lymphocytes et une augmentation des

cassures d'ADN. Le composé chrome VI pourrait avoir également des effets sur la qualité du sperme chez les soudeurs (**Crucq ,2013**).

Les maladies rénales sont souvent citées comme l'un des effets néfastes du chrome. En effet, dans plusieurs études réalisées en milieu professionnel de terrain, une altération rénale associée à une exposition au chrome (VI) a été suggérée. Néanmoins, les mécanismes de cette toxicité restent confus (**Anselmetti, 2017**). De plus, les maladies rénales chroniques dues à l'exposition professionnelle ou environnementale au chrome n'ont pas encore été rapportées (**Weeden et Quian, 1991**). Des cas occasionnels de nécrose tubulaire aiguë (NTA) à la suite d'une absorption massive de chromate ont été décrits. Les résultats de la protéinurie de faible poids moléculaire chez les travailleurs dans le secteur du chromage révèlent un effet néfaste à long terme de l'exposition au chrome à faible dose sur les reins. Par ailleurs, une excrétion urinaire excessive de bêta 2-microglobuline et de la RBP a été rapportée lors d'activités telles que le chromage ou le soudage (**Weeden et Quian, 1991**). Dans la littérature, une néphrite glomérulaire à IgA, néphrite glomérulaire membranaire et néphrite interstitielle ont été observées chez des soudeurs après une biopsie rénale (**Verschoor et al, 1988**).

Parmi les principaux marqueurs biologiques utilisés pour évaluer l'exposition, le chrome sanguin constitue un paramètre très sensible. Il reflète l'exposition à long terme mais également l'exposition récente au chrome. Quant au chrome urinaire est un bon indicateur de l'exposition récente des jours précédents et de l'exposition à long terme à toutes les formes de chrome (**Biotox, 2018**).

#### 5-2-4 Toxicité du nickel (Ni) :

Le nickel, métal ubiquitaire (**Hoet, 2007**). Il peut se présenter sous la forme massive d'un métal blanc-bleuâtre, brillant, malléable et ductile, ou sous la forme d'une poudre grise « nickel chimique ». Le nickel est un bon conducteur électrique et thermique, doué de propriétés magnétiques. Il possède aussi la propriété de fixer les gaz et notamment l'hydrogène (**Bonnard et al, 2019**).

Le nickel est utilisé dans l'acier inoxydable et de nombreux alliages (ferreux et non ferreux) : aciers inoxydables et réfractaires (>60%), alliage à base d'acier (10 %) et alliage non ferreux (12%). La présence de nickel dans l'acier inoxydable améliore la résistance à la corrosion acide (**Crucq ,2013 ; Hoet, 2007**).

L'absorption du nickel dépend de la spéciation, de la solubilité du composé dans le milieu biologique considéré, ainsi que de la granulométrie du composé. L'absorption digestive du nickel métallique et des composés peu solubles est faible. Quant à l'absorption respiratoire est en moyenne de 20 à 35%, le reste est expectoré, ingéré ou retenu au niveau du tractus

respiratoire. En ce qui concerne l'absorption percutanée, elle dépend de la nature du composé du nickel (**Biotox, 2018**). Dans le sang, le nickel est transporté lié à des protéines comme l'albumine, l' $\alpha$ 2-macroglobuline ou la L-histidine (**Belliardo, 2018**).

Le nickel pénètre dans les cellules par phagocytose lorsque les composés sont insolubles, ou par transport ionique (transport métallique 1 et canaux calciques) et par diffusion membranaire en présence de composés solubles. Le nickel et ses composés semblent agir par l'intermédiaire de ERO donnant lieu à des cassures du génome, des aberrations chromosomiques, des échanges de chromatides sœurs et inhibant les processus de réparation de l'ADN. Le nickel et ses composés pourraient par ailleurs avoir un impact épigénétique en induisant l'hyper méthylation de l'ADN (**Belliardo, 2018**).

L'intoxication aiguë du nickel est surtout responsable de troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales), de céphalées et d'asthénie associée parfois à une bradycardie et à une légère hypothermie (**Bonnard et al, 2019**).

Le nickel et ses composés sont classés dans le groupe 1 : cancérigène pour l'homme par l'IARC. L'inhalation chronique du nickel peut induire un cancer des poumons, des fosses nasales et des sinus (**Belliardo, 2018 ; Hoet, 2007**). Les effets chroniques respiratoires du nickel ont été largement étudiés. Certaines études indiquent un excès de bronchites chroniques ou de perturbations des fonctions respiratoires. Cependant, l'exposition à plusieurs polluants comme dans le soudage, rend difficile d'incriminer seulement le nickel métal ou ses oxydes dans l'origine de ces pathologies. Par ailleurs, le nickel est un sensibilisant cutané (eczéma) et respiratoire (rhinite, asthme) (**Bonnard et al, 2019**). Les mécanismes moléculaires de la neurotoxicité induite par le nickel ne sont pas encore clairs. Cependant, des dommages mitochondriaux induits par le nickel peuvent se produire, ainsi qu'une augmentation dans les ERO (**Genchi et al, 2020**).

Au niveau rénal, l'exposition à de fortes doses de nickel métallique peut provoquer une nécrose des tubules rénaux. En outre, une augmentation dans les niveaux des marqueurs biologiques (RBP,  $\beta$ 2-microglobuline, NAG) a été enregistrée chez des sujets exposés professionnellement au nickel (**Mouffok, 2008, Vyskocil, 1994**).

Actuellement, l'interprétation des niveaux du nickel dans le sang est délicate à cause du manque des données. Par contre, le nickel urinaire est le témoin de l'exposition récente aux dérivés solubles du nickel et de l'exposition récente et ancienne aux dérivés insolubles (**Biotox, 2018**).

## **Deuxième partie : Les biomarqueurs**

## I- LES BIOMARQUEURS :

Généralement, les biomarqueurs sont utilisés comme indicateurs d'évènement toxicologique. La notion de biomarqueur est apparue dans les années 60 (Vicens, 2015), tandis que le terme « biomarqueur » a été introduit en 1989 (Vasan, 2013). Par la suite, plusieurs définitions ont été suggérées.

En 1998, National Institute of Health (NIH) a défini un biomarqueur comme étant : « *une caractéristique qui est objectivement mesurée et évaluée comme un indicateur de processus biologiques normaux ou pathologiques, ou de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique* » (Vasan, 2013).

De son côté, l'organisation mondiale de la santé (OMS) définit les biomarqueurs comme : « *Toute substance, structure, ou processus pouvant être mesuré (e) dans le corps humain ou les matrices biologiques, susceptible d'influencer ou de prédire l'incidence ou l'apparition d'une maladie* » (Mistretta et Charlier, 2013 ; Vicens, 2015).

On distingue principalement trois types de marqueurs biologiques : d'exposition, d'effet et de susceptibilité (figure N°12) (Gil et Pla, 2001 ; Mistretta et Charlier, 2013 ; Vicens, 2015).

### 1-1 Les biomarqueurs d'exposition :

Selon l'OMS un biomarqueur d'exposition est : « *une substance exogène, métabolite primaire ou réponse à une interaction entre un agent xénobiotique et une molécule ou cellule cible, mesurée dans un compartiment de l'organisme* » (Vicens, 2015).

Les marqueurs biologiques d'exposition sont dosés dans les fluides corporels comme le sang, l'urine, les cheveux ... . (Gil et Pla, 2001). On distingue les biomarqueurs de dose interne et les biomarqueurs de dose biologiquement active (Mistretta et Charlier, 2013).

Les marqueurs biologiques de dose interne permettent de connaître la quantité d'un toxique absorbé ou cumulé dans les différents compartiments du corps (ex : métaux). Tandis que les marqueurs de dose biologiquement active, ils aident à mesurer la quantité d'un polluant ou l'un de ses métabolites dans le site d'action (ex : les adduits à ADN formés suite à une exposition aux hydrocarbures aromatiques) (Mistretta et Charlier, 2013).

### 1-2 Les biomarqueurs d'effet :

La définition proposée par l'OMS pour un biomarqueur d'effet est : « *Altération biochimique, physiologique, comportementale ou autre, mesurable dans un organisme, qui, selon son ampleur, peut être reconnue comme étant associée à une atteinte confirmée ou possible de l'état de santé ou à une maladie* » (Vicens, 2015). Ainsi, les biomarqueurs d'effet interviennent dans la surveillance de l'effet induit, donnant une estimation de la

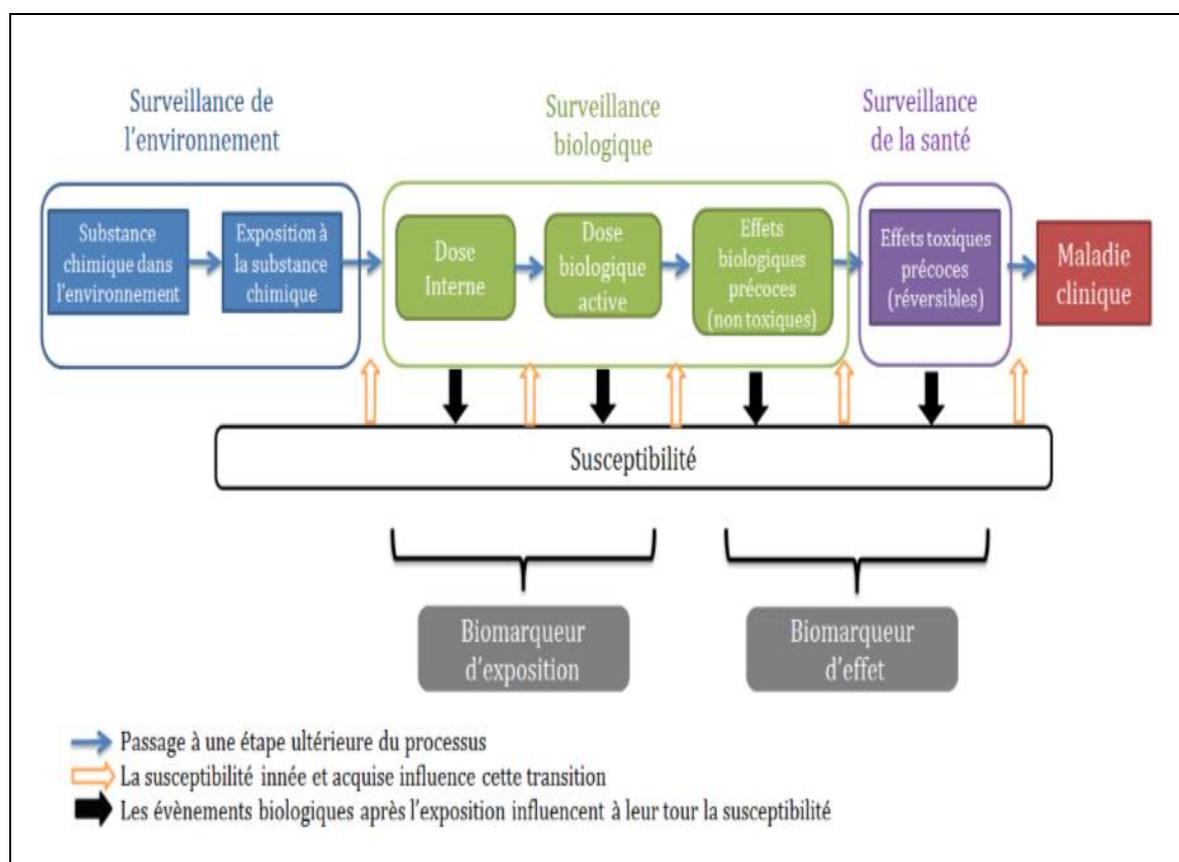
quantité de substance toxique liée aux sites d'action. Cette estimation permet l'évaluation précoce des altérations fonctionnelles de l'organe cible (à un stade réversible) (Mistretta et Charlier, 2013).

### 1-3 Les biomarqueurs de susceptibilité :

Par définition, un biomarqueur de susceptibilité est un : « *Indicateur de la capacité innée ou acquise d'un organisme à répondre à l'exposition à une substance xénobiotique spécifique* » (Vicens, 2015). Utilisés particulièrement dans le domaine des produits pharmaceutiques, les biomarqueurs de susceptibilité tiennent compte de la variabilité individuelle du métabolisme des xénobiotiques et de la réponse de l'organisme (Mistretta et Charlier, 2013).

## II - LA SURVEILLANCE DE L'EXPOSITION :

Avec la surveillance de l'atmosphère et de la santé des travailleurs, le monitoring biologique constitue l'une des trois grandes démarches utilisées pour la prévention des maladies liées à la présence d'agents toxiques dans l'environnement général ou professionnel (figure N°12) (Mistretta et Charlier, 2013).



**Fig.12 :** La surveillance de l'exposition : processus survenant entre l'exposition à une substance chimique et le développement d'une maladie. D'après Ludiwine Casteleyn (2009) (Martin-Remy, 2018)

### 2-1 La métrologie atmosphérique :

La métrologie de l'atmosphère (ambient monitoring) permet d'évaluer l'exposition aux fumées et aux poussières par la pesée de la fraction collectée sur filtre (Nicolas, 2009). Elle est très utilisée en hygiène industrielle, nécessitant une stratégie rigoureuse et une mise en place de matériel d'échantillonnage (Maitre, 1999), surtout qu'elle présente certains inconvénients (Crucq, 2003), principalement :

- La prise en considération exclusive de la voie respiratoire.
- La difficulté de l'estimation de l'exposition réelle, même pour les substances pénétrées par voie respiratoire.
- La négligence des variations biologiques et physiologiques entre les travailleurs, de l'efficacité des équipements de protection individuelle et de l'hygiène corporelle des salariés.

Cependant, la métrologie d'ambiance ne pourrait pas être remplacée par les indicateurs biologiques car les deux approches se complètent. D'ailleurs leur usage régulier contribue à l'amélioration continue de la prévention et favorise l'identification de situations exposantes résultant des conditions de travail ou de comportements individuels (Nicolas, 2009).

Dans le cadre d'exposition aux fumées de soudage, la valeur limite Française applicable à l'ensemble des fumées collectées est de 5 mg/m<sup>3</sup> (Nicolas, 2009). Par ailleurs, certaines organisations comme American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH), National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) et Occupational Safety and Health Administration (OSHA) ont publié les normes d'exposition pour divers composants des fumées de soudage (tableau N°04) (Golbabaie et Khadem, 2015).

**Tableau 03 : Limites d'exposition aux composants de fumées de soudage (Golbabaeci et Khadem, 2015)**

Substance	OSHA PEL-TWA (mg/m3)	NIOSH REL-TWA (mg/m3)	ACGIH TLV-TWA (mg/m3)
Aluminum Fume	15 (Total) 5 (res)	5	5
Arsenic	0.01	0.002 (Ceiling)	0.01
Barium	0.5	0.5	0.5
Beryllium	0.002	0.5 (Ceiling)	0.002
Cadmium Fume	0.005	LFC (Ca)	0.01 (Total) 0.002 (Res)
Cobalt	0.1	0.05	0.02
Chromium(VI)	--	0.001	0.05
Chromium metal	1	0.5	0.5
Copper Fume	0.1	0.1	0.2
Iron Oxide	10 (as Fe)	5	5
Lithium	--	--	--
Manganese	5 (Ceiling)	1	0.2
Molybdenum	5(Soluble) 15 (Insoluble)	--	5 (Soluble) 10 (Insoluble)
Lead	0.05	0.1	0.05
Nickel	1	0.015 (Ca)	1
Platinum	0.002 (Soluble)	1(Metal) 0.002 (Soluble)	1
Selenium	0.2	0.2	0.2
Silver	0.01	0.01	0.1
Tellurium	0.1	0.1	0.1
Thallium	0.1	0.1(Soluble)	0.1
Titanium Dioxide	15	LFC (Ca)	10
Vanadium Pentoxide	0.1 (Ceiling)	0.05(Ceiling)	0.05
Zinc Oxide	5	5	5
Zirconium	5	5	5
Total fumes	--	LFC (Ca)	5
Carbon monoxide	50 ppm	35 ppm	25 ppm
Nitrogen dioxide	5 ppm (ceiling)	5 ppm (ceiling) 1ppm (STEL)	3 ppm
Ozone	0.1 ppm	0.1 ppm	0.08 ppm

LFC= la plus faible concentration possible ; Res=Respirable ; STEL= Limite d'exposition à court terme  
Ca=NIOSH cancérigène professionnel potentiel ; ceiling=plafond

## 2-2 La biométrie :

La surveillance biologique des expositions professionnelles (SBEP) ou biométrie (biosurveillance ou biomonitoring) peut être définie comme « *l'identification et la mesure des substances de l'environnement du poste de travail ou de leurs métabolites dans les tissus, les excréta, les sécrétions ou l'air expiré des salariés exposés, pour évaluer l'exposition et les risques pour la santé, en comparant les valeurs mesurées à des références appropriées* » (**Biotox, 2017**).

La surveillance biologique des expositions fournit des indications sur des aspects importants de l'exposition et des effets attendus (**IRSST, 2019**). Elle a l'avantage de prendre en compte toutes les voies d'absorption (respiratoire, cutanée et orale) en plus de toutes les sources d'exposition (professionnelle et environnementale).

En pratique, elle consiste à réaliser la mesure de biomarqueurs dans des fluides ou tissus biologiques (**Martin-Remy, 2018**), à quantifier la dose interne d'un produit chimique donné et à évaluer le risque pour la santé ; afin de s'assurer que l'exposition professionnelle n'atteint pas un niveau susceptible d'avoir des effets nocifs (**Buecher, 2014**).

Chez les soudeurs, la biométrie des expositions métalliques consiste en majorité à doser des métaux dans le sang ou dans les urines. Ces dosages fournissent des renseignements sur la quantité des formes diffusibles absorbées depuis plusieurs jours voire plusieurs semaines. De façon générale, les concentrations mesurées dépendent de la demi-vie biologique des espèces métalliques, de la fréquence, de la durée et de l'intensité de l'exposition (**Nicolas, 2009**). Plus récemment quelques études ont démontré que l'analyse des poussières métalliques dans les condensats d'air exhalé (EBC) étaient un excellent reflet de l'exposition professionnelle, notamment lors du soudage (**Hulo et al, 2014**).

Dans la littérature, **Antonini (2003)** rapporte que les oxydes métalliques des fumées de soudage peuvent comprendre plusieurs métaux, notamment le fer (Fe), le manganèse (Mn), le zinc (Zn), le chrome (Cr), le nickel (Ni), le cobalt (Co), le cadmium (Cd) et le plomb (Pb). De ce fait, généralement :

- Le manganèse sanguin (**Nicolas, 2009**), le manganèse urinaire et le manganésé dans les EBC (**Crucq, 2003 ; Hulo et al, 2014**) sont recherchés lors du soudage de l'acier,
- Le chrome urinaire est recherché lors du soudage d'aciers chromés (**Crucq, 2003**), ou d'aciers inox (**Crucq, 2003 ; Nicolas ; 2009**),
- Le nickel urinaire lors du soudage d'aciers inox, (**Crucq, 2003 ; Nicolas, 2009**),
- L'aluminium urinaire lors du soudage de tôles en aluminium (**Crucq, 2003 ; Nicolas, 2009**).

Les poussières comme celles de plomb et de cadmium proviennent principalement de l'environnement de travail pollué et s'accumulent lors d'expositions chroniques même de faible intensité. Par conséquent, le plomb et le cadmium devraient être identifiés surtout lors du soudage sur pièces peintes (Nicolas, 2009).

En ce qui concerne les oxydes de cuivre et de zinc, leur surveillance biologique dans le sang et l'urine des exposés semble peu pertinente (INRS, 2013).

La surveillance biologique de l'exposition consiste aussi à vérifier le respect des valeurs limites biologiques (VLB), définies comme la limite de concentration dans le milieu biologique de l'agent chimique concerné, de ses métabolites ou d'un indicateur d'effet (INRS, 2020).

### 2-3 La surveillance de la santé rénale :

Pour ses fonctions de filtration, transport, réabsorption et métabolisme de substances chimiques ; le rein constitue l'un des principaux organes cibles de la toxicité induite par les xénobiotiques (Gueguen et al, 2012).

En clinique, l'évaluation de la fonction rénale se fait généralement par la mesure de la créatinine sérique, la clairance de la créatinine et l'urée. Néanmoins, elles présentent une sensibilité et une spécificité faibles (David et Wauters, 2001 ; Gimie, 2010). En effet, aucune augmentation de la créatinine sérique n'est observée avant la perte de 70 à 80% de la fonction rénale (Hemstreet et al, 1996). D'autres facteurs d'erreur sont liés à la mesure de la créatinine : un repas riche en viande mijotée peut doubler de manière transitoire le taux sérique de créatinine. De plus, la masse musculaire, l'âge et le sexe jouent des rôles importants dans le taux sérique de créatinine (David et Wauters, 2001).

La clairance de la créatinine permet l'estimation du débit de filtration glomérulaire. Cependant, l'erreur de cette estimation peut atteindre 30%, dans les situations d'insuffisance rénale sévère, par surestimation liée à la sécrétion tubulaire de créatinine (David et Wauters, 2001). D'autre part, ce paramètre nécessite le recueil des urines des 24h, qui est difficile à réaliser en milieu professionnel. En ce qui concerne l'urée, plusieurs facteurs extra-rénaux, tels que l'état d'hydratation, l'alimentation, les lésions gastro-intestinales ou le catabolisme protéique peuvent heurter l'interprétation des résultats (Gimie, 2010).

Depuis certaines années, plusieurs marqueurs non invasifs ont été mis au point afin de détecter des atteintes rénales fonctionnelles ou structurelles à un stade précoce, éventuellement réversible. Les marqueurs rénaux sont généralement classés selon le siège de la lésion sur le néphron, au niveau du glomérule ou des tubules (Stengel, 1996).

La présence de protéines de haut poids moléculaire ( $\geq 69$  KDa) dans les urines est un signe d'une altération du filtre glomérulaire (Stengel, 1996). Parmi les protéines de haut poids

moléculaire, l'albumine est la protéine urinaire la plus abondante chez la plupart des espèces (**Gueguen et al, 2012**). Elle est considérée comme un marqueur précoce de lésion glomérulaire, ayant l'avantage d'être à la fois non invasif et peu coûteux.

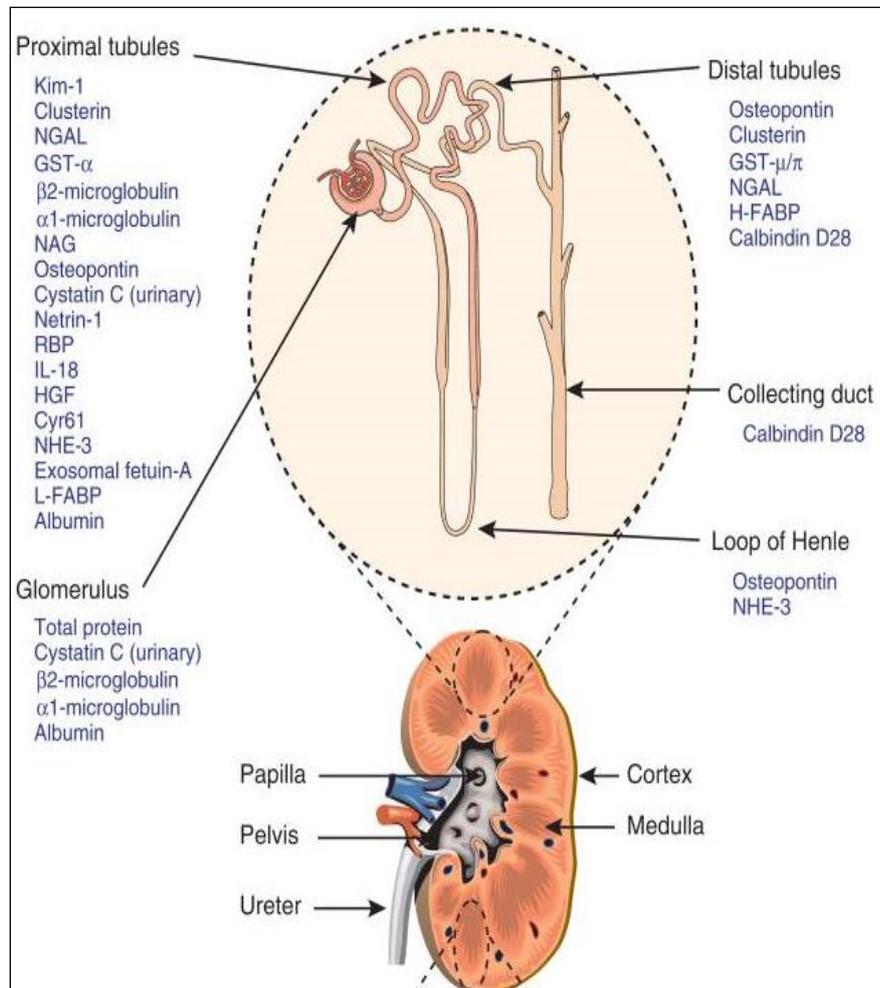
En plus, elle est dotée d'une grande sensibilité par rapport à d'autres biomarqueurs d'atteinte glomérulaires (**Gueguen et al, 2012 ; Vlasakova et al ,2014**). Le dosage de l'albuminurie aide par ailleurs à différencier entre (**Gueguen et al, 2012**) :

- Les niveaux physiologiques de l'albumine (<30 mg/g créatinine).
- La protéinurie ou macro albuminurie (>300 mg/g créatinine) : Les niveaux élevés d'albumine urinaire sont invariablement associés à un dommage fonctionnel ou structural du glomérule.
- La micro albuminurie (entre 30 et 300 mg/g créatinine) : Des niveaux faibles d'albumine urinaire peuvent résulter soit d'une augmentation de la filtration glomérulaire, soit d'une diminution de la réabsorption tubulaire. Dans ce cas, son interprétation doit être faite en comparaison de l'excrétion d'autres protéines. L'augmentation concomitante d'une ou plusieurs protéines de faible poids moléculaire indique que cette protéinurie résulte d'une diminution de la réabsorption tubulaire. Alors que l'augmentation de la sécrétion urinaire d'albumine seule ou concomitante à celle d'une autre protéine haut poids moléculaire indique une lésion primaire du glomérule.

En plus de l'albuminurie, d'autres protéines urinaires de haut poids moléculaire telles que la transferrine, l'immunoglobuline G, l'haptoglobine ou  $\alpha$ 2-macroglobuline, ont également montré leur utilité dans l'estimation du degré de l'atteinte glomérulaire (**Gueguen et al, 2012**).

Par ailleurs, la présence des protéines de faibles poids moléculaire (< 69 KDa) dans l'urine témoigne d'une altération fonctionnelle au niveau du tube proximal. Les plus fréquemment dosées sont la  $\beta$ -2-microglobuline, la protéine transporteuse du rétinol ou retinol binding protein (RBP) et l' $\alpha$ -1-microglobuline (**Stengel, 1996**).

Ci –après, les principaux marqueurs d’atteintes rénales en fonction des différents segments du néphron sont présentées dans la figure N°14. Quant au classement des biomarqueurs d’atteintes rénales (type, fonction, structure rénale cible (glomérulaire, tubulaire...), utilisation expérimentale ou clinique) est donné dans le tableau N° :05.



**Fig. 13:** Biomarqueurs de lésions rénales spécifiques à un segment du néphron (Bonventre et al, 2010)

**Tableau 04** : Classement des biomarqueurs d'atteinte rénale (Gueguen et al, 2012)

Biomarqueur	Fonction ou structure cible	Utilisation expérimentale/clinique
Marqueurs classiques Créatinine	La clairance de la créatinine permet d'estimer le débit de filtration glomérulaire	Marqueur de référence pour classer les atteintes rénales en clinique mais déficit de sensibilité et de spécificité Utilisation clinique malgré un manque de spécificité
Urée Électrolytes, glucose, pH et volume urinaire	Fonction tubulaire (réabsorption) évaluée même en cas de faible altération	
Protéines de haut PM Albumine, immunoglobuline, transferrine, haptoglobine	Excrétion élevée de protéines qui indique une altération glomérulaire	Marqueur d'atteinte aiguë ou chronique en clinique (microalbuminurie), degré d'atteinte glomérulaire
Protéines de bas PM $\alpha$ 1-microglobuline, $\beta$ 2-microglobuline, $\beta$ -trace protein, cystatine C, <i>retinol binding protein</i> , KIM-1	Marqueurs précoces de dysfonction tubulaire La BTP et la RBP permettent une meilleure estimation du débit de filtration glomérulaire	Utilisation pour prévoir si une greffe rénale est nécessaire KIM-1 mesuré en clinique pour évaluer l'IRA et pour surveiller les atteintes médicamenteuses
Enzymes N-acétyl- $\beta$ -glucosaminidase (NAG), phosphatase alcaline	Tubule proximal, papille rénale, glomérule Tubule proximal (spécifique du segment S3)	Utilisation comme marqueur prédictif et/ou pour la sévérité des dommages en clinique ou expérimentalement Utilisation comme marqueur tubulaire peut être limitée car augmentation lors de pathologies glomérulaires chroniques
$\gamma$ -glutamyl transpeptidase Alanine aminopeptidase Glutathion-S-transférase (GST) LDH, AST	Tubule proximal (S3 chez les rongeurs) Tubule proximal GST $\alpha$ (tubules proximaux) et GST $\pi$ ou $\mu$ (tubules distaux) Néphron entier	LDH et AST sont peu spécifiques

Biomarqueur	Fonction ou structure cible	Utilisation expérimentale/clinique
Marqueurs de l'inflammation NGAL, IL-18 L-FABP, H-FABP	Tubule distal et proximal Tubule proximal (L-FABP) ou distal (H-FABP)	Marqueurs de diagnostic et pronostic masqué en cas d'atteinte glomérulaire chronique Utilisation clinique comme marqueur précoce de dysfonction rénale
Cyr61 CXCR3-binding chemokines Platelet activating factor	Induction dans la medulla externe et excrétion urinaire Inflammation tubulaire Tubule collecteur, excrétion urinaire	Test clinique lors de traitement anti-rejet Études expérimentales
Autres biomarqueurs Clusterine	Marqueur d'altération structurelle du TCP	Marqueur précoce et sensible d'atteintes rénales en l'absence d'atteinte fonctionnelle
Collagène IV Endothéline	Glomérule Endothélium vasculaire	Lésion glomérulaire chronique chez le rat et l'homme Détection chez les patients ayant une nécrose tubulaire aiguë
Fibronectine	Marqueur tubulaire retrouvé dans les urines	Augmentation lors de néphrotoxicité médicamenteuse chez le rat
NHE-3	Tubules rénaux	Lésion tubulaire discriminant l'étiologie (pré-/post-rénale)
Ostéopontine	Tubule proximal	Augmentation lors d'inflammation rénale chez le rat et l'homme
RPA-1...	Tubule collecteur lors de nécrose papillaire rénale	Néphrotoxicité médicamenteuse chez le rat

PM : poids moléculaire ; BTP : *beta-trace protein* ; RBP : *retinol-binding protein* ; KIM-1 : *kidney injury molecule 1* ; IRA : insuffisance rénale aiguë ; LDH : lactate deshydrogénase ; NGAL : lipocaline associée à la gélatinase des polynucléaires neutrophiles ; IL : interleukine ; L-FABP : *liver fatty-acid-binding protein* ; H-FABP : *heart fatty-acid-binding protein* ; Cyr61 : *cysteine-rich protein 61* ; TCP : tubule contourné proximal ; NHE-3 : transporteur Na/H isoforme 3 ; RPA-1 : antigène papillaire rénal.

### III- LE STRESS OXYDANT :

#### 3-1 Définition :

Le stress oxydant est le déséquilibre de la balance entre les prooxydants et les antioxydants en faveur des premiers (**Pincemail et al, 1999**).

Dans les phénomènes de stress oxydant, les radicaux libres sont produits par divers mécanismes physiologiques et leur production excessive ou résultante de phénomènes toxiques exogènes est néfaste pour l'organisme (**Favier, 2003**).

En effet, les espèces organiques réactives dans les organismes aérobies peuvent être classées en quatre groupes : les espèces réactives de l'oxygène, les espèces azotées réactives, les espèces soufrées réactives et les espèces chlorées réactives (**Valavanidis et al, 2013**).

Les espèces réactives de l'oxygène peuvent être radicalaires ou non radicalaires. Une espèce radicalaire ( $R\bullet$ ) est une espèce présentant un non appariement d'un ou plusieurs électrons sur sa couche externe ce qui lui confère une grande instabilité. Celle-ci peut réagir avec un groupe soufre, oxygène, carbone ou encore azote pour devenir non radicalaire mais va ainsi créer un nouveau radical libre, donnant naissance à une chaîne de propagation du radical libre jusqu'à élimination de celui-ci (**Béguel, 2012**).

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO, ROS) sont les plus abondamment produites et ont des propriétés hautement oxydatives qui peuvent endommager les composants cellulaires essentiels. En ce qui concerne les espèces azotées (ERA, RNS), le plus abondant est le monoxyde d'azote ( $NO\bullet$ ), qui est capable de réagir avec certaines ERO, dont l'anion peroxynitrite ( $ONOO^-$ , interaction d' $O_2^{\bullet-}$  et  $NO\bullet$ ) (**Valavanidis et al, 2013**).

Les principales espèces ERO et ERA générées dans les systèmes biologiques sont citées ci-après.

**Tableau N°05 : Les principales espèces ERO et ERA (Bartosz, 2003)**

Nom	Symbole	Nom	Symbole
Anion superoxyde	$O_2^{\bullet-}$	Le peroxynitrite	$ONOO^-$
Le radical hydroxyle	$OH\bullet$	L'oxygène singulet	$^1O_2$
Le monoxyde d'azote	$NO\bullet$	Acide hypochlorique	$HOCl$
Le peroxyde d'hydrogène	$H_2O_2$	Radical alcoxy	$RO$
		Radical peroxy	$ROO\bullet$

### 3-2 Sources du stress oxydant :

Les poumons sont exposés quotidiennement à des oxydants générés de manière endogène ou exogène. Le quartz inhalable, les poudres métalliques, les fibres d'amiante minérales, l'ozone, les fumées des moteurs à essence et diesel, la fumée de tabac et les particules provenant de la pollution de l'air ambiant (PM<sub>10</sub> et PM<sub>2.5</sub>) sont impliquées dans divers mécanismes de stress oxydant (Valavanidis et al, 2013).

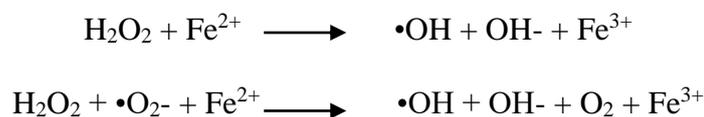
**Tableau N°06 :** Les principales sources endogènes et exogènes du stress oxydant (Haleng et al ,2007)

<p><b>Mode de vie</b></p> <p>Tabagisme Faible consommation en fruits et légumes Alcool Médicaments Pilule contraceptive Exposition au soleil Exercice intense ou mal géré</p>
<p><b>Environnement</b></p> <p>Pollution Ozone Amiante Radiations Contacts avec des substances cancérogènes</p>
<p><b>Mécanismes biochimiques</b></p> <p>Xanthine-oxydase (ischémie-reperfusion) Inflammation Altération de la fonction endothéliale Surcharge en fer Oxydation de l'hémoglobine Altérations mitochondriales Biosynthèse des prostaglandines Interventions chirurgicales (Circulation extra-corporelle, transplantations)</p>

Chez les soudeurs, il a été rapporté que les fumées de soudage pourraient causer un stress oxydant dans les poumons ; surtout que les métaux présents dans les fumées de soudage comme le fer et le chrome peuvent catalyser les réactions d'oxydoréduction en augmentant encore plus la formation des ERO. Quant aux autres métaux comme le nickel, le chrome et le manganèse, pourraient compromettre la stabilité génomique en cas de condition de surcharge, en inactivant des systèmes de défense contre les ERO et en inhibant des systèmes de réparation de l'ADN (Pesch et al ,2015).

Le rôle des métaux lourds dans la formation des ERO est lié principalement à leur capacité à exister sous différents états d'oxydation. En effet, les cations d'éléments comme le fer, le cuivre, le chrome ou le manganèse sont capables de céder un ou plusieurs électrons

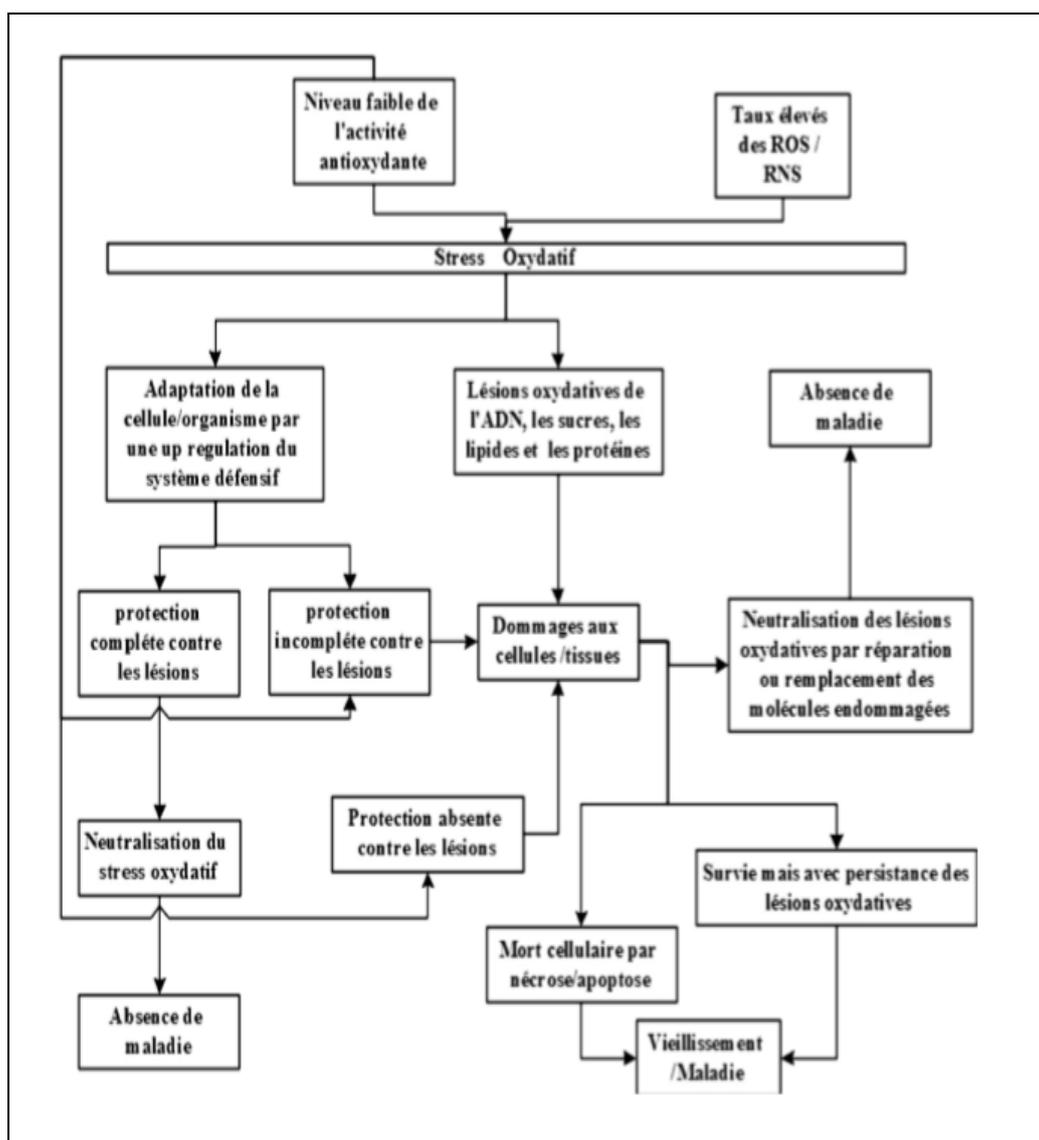
susceptibles de réduire l'oxygène et ses dérivés. Ainsi, dans la réaction de Fenton, le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) est réduit en radical hydroxyl (OH•) et en anion hydroxyl (OH<sup>-</sup>) en présence de fer ferreux. Par ailleurs, dans la réaction d'Haber-Weiss, le peroxyde d'hydrogène réagit avec un radical superoxyde, comme l'anion superoxyde •O<sub>2</sub><sup>-</sup> pour produire un radical hydroxyle (**Remon, 2006**).



En outre, même des métaux qui n'existent que sous un seul état d'oxydation, tels que le cadmium et le nickel, ils peuvent induire une accumulation de ERO par une perturbation certaines voies métaboliques, par une inactivation et un « down régulation » des enzymes du système antioxydant, ou par un épuisement du stock de molécules de faible masse moléculaire présentant des capacités anti-oxydantes (l'ascorbate, le glutathion, la vitamine E ou les caroténoïdes) (**Remon, 2006**).

### 3-3 Les antioxydants :

Les espèces réactives de l'oxygène sont potentiellement toxiques pour l'organisme, et les conséquences de leur action toxique sont principalement l'inactivation des protéines, l'induction des cassures au sein de l'acide désoxyribonucléique (ADN) causant une altération du message génétique, la dégradation des sucres, l'oxydation des lipoprotéines et l'initiation des processus de peroxydation lipidique au sein de la membrane cellulaire en s'attaquant aux acides gras polyinsaturés (**Pincemail et al, 1999**).



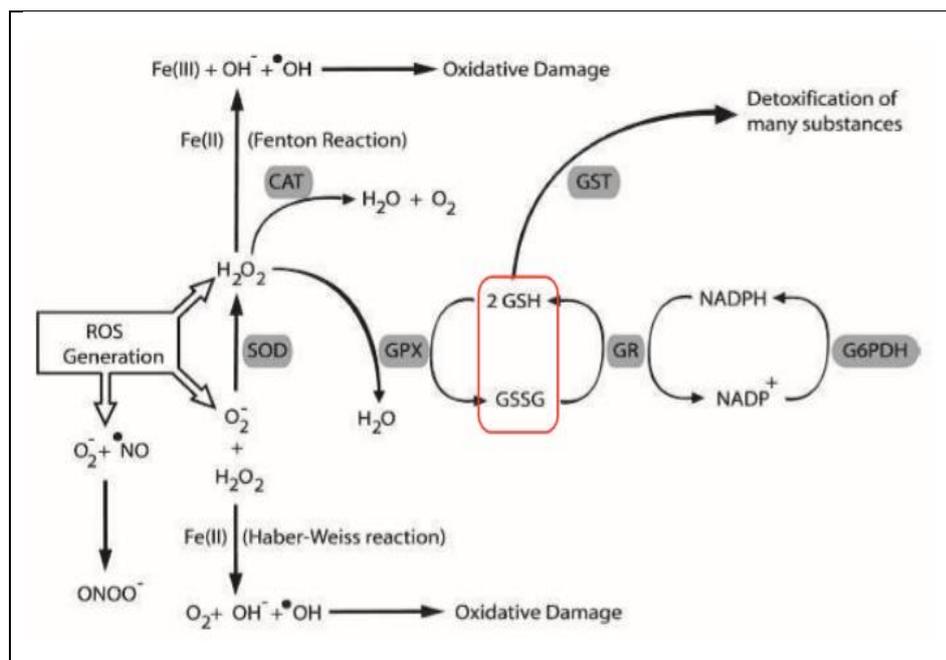
**Fig.14 :** Les espèces réactives, le dommage oxydatif et les réponses cellulaires au stress oxydant (Zerargui, 2015)

Pour empêcher ces dommages cellulaires ou les limiter, notre organisme dispose d'une très large batterie de défenses antioxydantes dont le fonctionnement est complexe et synergique (Béguel, 2012 ; Belkacemi, 2011 ; Pincemail et al, 2014).

Un antioxydant désigne toute substance qui présente à faible concentration peut inhiber directement la production ou limiter la propagation des ERO (Belkacemi, 2011).

La nature des antioxydants diffère en fonction des tissus, des types cellulaires et le milieu dans lequel les antioxydants se trouvent (intracellulaire ou extracellulaire) (Bonfont-Rousselot et al, 2003). Trois principaux types d'antioxydants ont été distingués.

- Les enzymes qui existent à l'état endogène (Belkacemi, 2011) : En effet, les enzymes antioxydantes les plus importantes sont : la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT), le système redox du glutathion (glutathion peroxydase et glutathione-S-transférase) (Béguel, 2012).



**Fig. 15 :** Les principales enzymes antioxydantes (Béguel, 2012)

La superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT), la glutathion peroxydase (GPX), la glutathion réductase (GR) et la glutathion S-transférase (GST). En rouge est entouré le glutathion sous sa forme réduite GSH et oxydée GSSG.

- Les molécules antioxydantes ou «piégeurs» de radicaux libres comme la vitamine E, la vitamine C, les caroténoïdes, l'acide urique, le glutathion et les groupements thiols. Par ailleurs, les vitamines, les caroténoïdes, et les oligoéléments (Cu, Zn, Mn, Se et Fe) sont dits exogènes car ils sont apportés essentiellement par l'alimentation (Belkacemi, 2011 ; Pincemail et al, 2014).
- Les protéines chélatrices du fer, comme la transferrine et l'hémossidérine, ou du cuivre comme la céruloplasmine et l'albumine. Ce système chélate les ions métalliques impliqués dans la réaction de Fenton (Belkacemi, 2011 ; Pincemail et al, 2014).

### 3-4 Mesure du stress oxydant :

À ce jour, aucun marqueur n'est spécifique du stress oxydant. Ainsi, il est recommandé de combiner la mesure de plusieurs marqueurs différents pour pallier l'absence du marqueur spécifique du stress oxydant (Belkacemi, 2011 ; Pincemail et al, 2014).

Quant à la mise en évidence d'un état de stress oxydant, elle peut se faire par :

- La mesure de la production de radicaux (statut prooxydant).
- La mesure des capacités de défenses (statut antioxydant).
- La mesure de l'étendue des désordres biochimiques spécifiques résultant d'un déséquilibre entre la balance antioxydants/prooxydants.

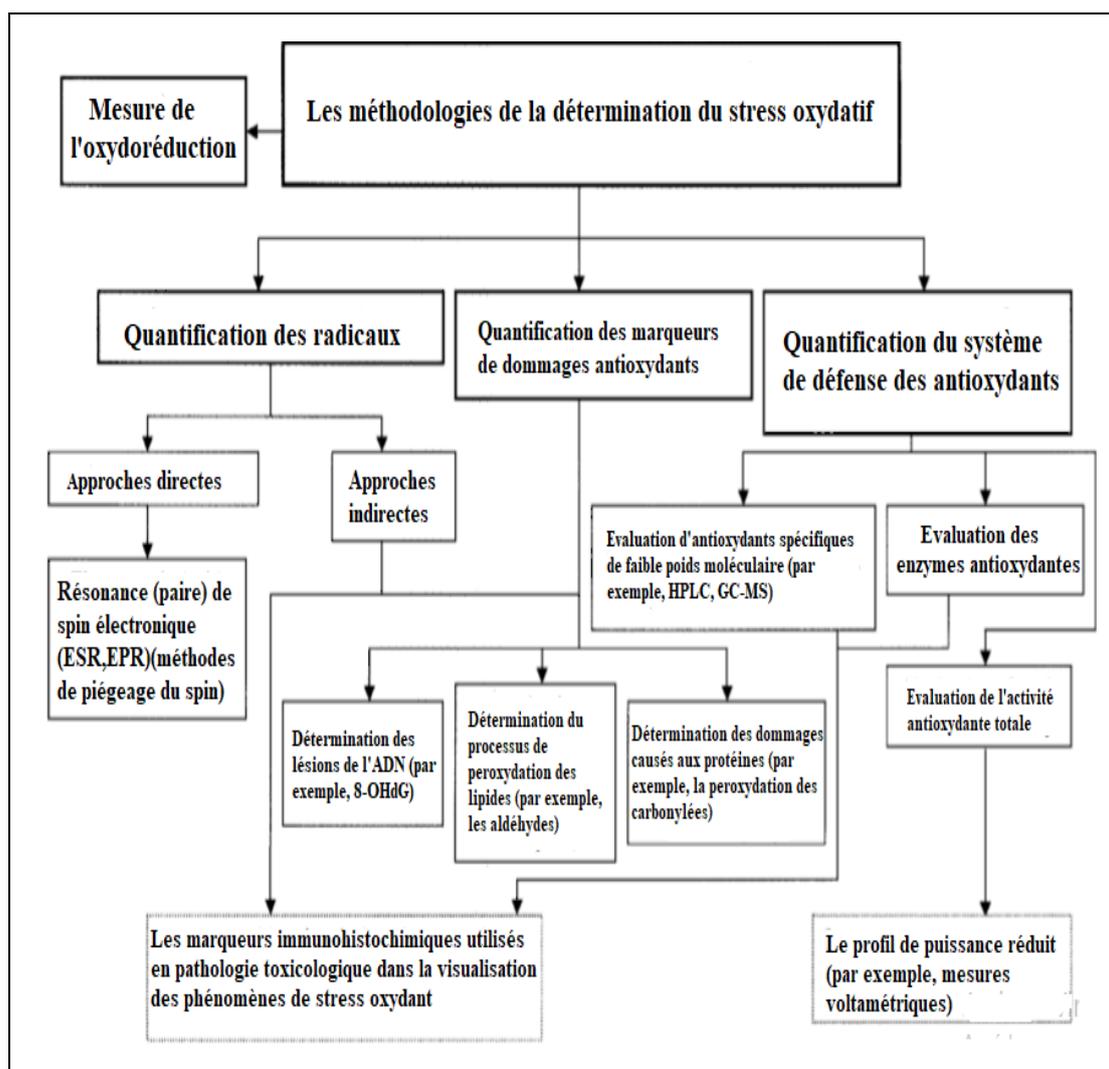


Fig. 16 : Les méthodes de détermination et quantification du stress oxydatif (Kohen and Nyska, 2002)

### 3-4-1 Mesure du système pro-oxydant :

L'appréciation du niveau du système pro-oxydant peut se faire directement par la mise en évidence des ERO et leur quantification ou indirectement par l'appréciation du degré des lésions causées par ces dernières. Cela est possible en mesurant les produits finaux ou intermédiaires de l'oxydation biomoléculaire (Belkacemi, 2011).

### 3-4-2 Mesure des capacités de défense :

La mesure du système antioxydant, enzymatique et non enzymatique, constitue un moyen indirect d'appréciation du niveau du stress oxydatif de l'organisme (Belkacemi, 2011).

Dans le présent travail, nous avons déterminé les niveaux du statut antioxydant total. Le statut antioxydant total, SAT ou TAS en anglais, est une mesure globale de la capacité de l'organisme à se défendre contre les ERO (Prior et al, 2004).

Le SAT permet une bonne estimation du niveau de stress oxydatif et par conséquent de l'équilibre antioxydant/pro-oxydant (Prior et al, 2004). Par ailleurs, le TAS reflète aussi la

synergie qui pourrait exister entre les différentes composantes du système antioxydant (**Belkacemi ,2011**).

### **3-4-3 Mesure des produits d'oxydation des biomolécules :**

Un état de déséquilibre et une formation accrue d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) pourraient être causés par les métaux ; ce qui peut éventuellement conduire à la peroxydation des lipides et à des lésions cellulaires y compris des dommages de l'ADN (**Domingo-Relloso et al, 2019**).

L'identification des marqueurs de la peroxydation lipidique est nécessaire pour l'appréciation de l'importance du stress oxydant. Les principaux marqueurs de la peroxydation lipidique sont : l'isoprostane (métabolite de l'acide arachidonique), le dialdéhyde malonique (MDA) et les substances réagissant avec l'acide thiobarbituriques (TBARS) (**Morrow et al, 1995**).

Les produits issus de la peroxydation lipidique semblent être les meilleurs marqueurs du stress oxydant, même si les ERO provoquent également des modifications oxydatives de l'ADN et des protéines (**Lefèvre et al, 1998**).

La détermination du dialdéhyde malonique (MDA) a été proposée il y a plus d'une cinquantaine d'années et constitue jusqu'à présent le marqueur de peroxydation lipidique le plus utilisé (**Belkacemi ,2011**).

## **Troisième partie : Les miRNAs**

## I- LES miRNAs :

### 1-1 Découverte :

Depuis les années 90, de nombreuses sortes de petits ARN aux multiples fonctions ont été découvertes (Ibarrondo et Camus, 2005).

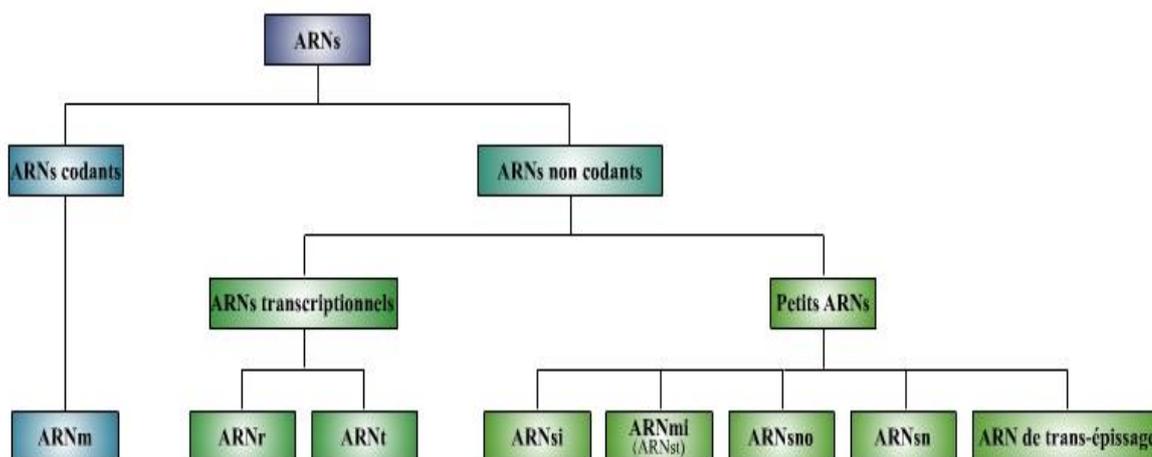


Fig.17 : Le monde des ARN (Ibarrondo et Camus, 2005)

ARN : différents types d'ARN, ARNm : ARN messager, ARNr : ARN ribosomique, ARNt : ARN de transfert, ARNsi : *small interfering RNA* ou petit ARN interférent, ARNmi : micro ARN (qui comprennent les ARNst (*small temporal RNA* ou petit ARN temporaire), ARNsno : *small nucleolar RNA* ou petit ARN nucléolaire, ARNsn : *small nuclear RNA* ou petit ARN nucléaire.

Dans le tableau ci-dessous, les rôles des principales espèces d'ARN présentes dans la cellule.

Tableau N°07 : Les espèces d'ARN présentes dans la cellule et leurs rôles respectifs (Bret et Schved, 2009)

Type d'ARN	Fonction
ARN messager (ARNm)	▪ ARN codant, support de l'information pour la synthèse des protéines.
ARN ribosomal (ARNr)	▪ A la base de la structure des ribosomes, rôle catalytique au cours de la synthèse protéiques.
ARN de transfert (ARNt)	▪ Rôle d'adaptateur entre l'ARNm et les acides aminés constituant les protéines.
Petits ARN nucléaires	Impliqués au cours de différents processus nucléaires, dont l'épissage alternatif.
Petits ARN nucléolaires	▪ ARN capables de modifier la structure des ARNr ou des ARNsn par méthylation ou pseudo uridylation.
Petits ARN des corps de Cajal (ARNsca)	▪ ARN présents dans les nucléoles guidant les modifications des ARNsn ou des ARNsno (les corps de Cajal sont des organites nucléaires).
microARN	▪ Petites molécules d'ARN non codants capables de réguler l'expression des gènes.
Autres ARN non codants	▪ Rôles divers, par exemple : rôle de XIST (X [Inactive]-Specific Transcript) dans l'inactivation du chromosome X rôle de $\gamma$ SLRNA dans le complexe ribonucléoprotéique cytoplasmique.

Les microARN (miRNAs ou miRs) sont des petits ARN non-codants de 19 à 24 nucléotides de long qui sont transcrits à partir du génome. Ils contrôlent l'expression génique au niveau post-transcriptionnel en s'appariant de façon partiellement complémentaire à un ARNm cible (**Finnegan et Pasquinelli ,2013**). Ils sont par ailleurs, responsables de la régulation d'environ 60% des gènes de la cellule de mammifère (**Friedman et al, 2009**).

Les microARN furent découverts pour la première fois en 1993 par **Ambros et al** chez le nématode *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) (**Zendjabil et al, 2017**). Les auteurs ont montré que le gène *lin-4* ne codait pas pour une protéine mais pour deux transcrits de petites tailles (**Gaudelot, 2017**). Ainsi, le premier miRNA « *lin-4* » constituait une singularité dans la génétique des nématodes jusqu'à la mise en évidence d'un deuxième miRNA « *let-7* » en 2000 par l'équipe de Gary Ruvkun (**Zendjabil et al, 2017**). Ensuite, les travaux de **Pasquinelli et al (2000)** ont démontré que les processus de régulation des miRNAs étaient aussi présents chez différentes espèces animales.

Actuellement 28.645 miRNAs sont répertoriés dans miRBase (<http://www.mirbase.org>), une base de données regroupant les miRNAs de toutes les espèces étudiées (**Zendjabil et al, 2018**).

## 1-2 Nomenclature :

Un système de nomenclature a été mis en place selon plusieurs critères (**Griffiths-Jones et al, 2006**). Au début de chaque miRNAs, les trois lettres désignent l'espèce, par exemple : *hsa* pour *Homo sapiens* ; suivies d'un préfixe " miR " et un numéro d'identification désignant l'ordre de découverte du miRNA chez cette espèce et celui de son incorporation dans la base de données miRBase tel que : miR-1, miR-2, .....

Les numéros d'identification sont attribués de manière séquentielle, les miRNA identiques ayant le même nombre, quel que soit l'organisme (**Bret et Schved, 2009 ; Zendjabil et al, 2017 ; Vrijens et al, 2015**).

Notons que le gène et le précurseur d'un miRNA sont écrits « *mir* », alors que le produit mature correspondant est écrit « *miR* ». Lorsque des miRNAs identiques sont obtenus à partir de deux gènes différents, on écrits *hsa- mir-24-1* et *hsa-mir-24-2* pour les distinguer. Quant aux séquences analogues dont les miRNAs matures se diffèrent par une ou deux positions sont dotées de suffixes alphabétiques par exemple, miR-10a et miR-10b (**Gaudelot, 2017 ; Zendjabil et al, 2017 ; Vrijens et al, 2015**).

### 1-3 Biogenèse des miRNAs : Aperçu général

#### 1-3-1 Localisation des miRNAs dans le génome :

Chez l'humain, les séquences codantes pour les miRNAs sont localisées dans différents contextes génomiques. Majoritairement, les miRNAs proviennent d'introns de transcrits codants (43%), de régions intergéniques (36%), de transcrits anti-sens (9%) ou plus rarement d'exon de transcrits (6%) (Corduan, 2015).

Par ailleurs, environ 50% des séquences codant des miRNAs se retrouvent situées physiquement proches les unes des autres dans le génome (distance <10kb, d'après la nomenclature miRBase). On parle alors de clusters de gènes codant des miRNAs (Clément, 2014).

Les *clusters* sont des unités de transcription polycistronique (Lee et al, 2002). Les miRNAs d'un même *cluster* sont généralement co-transcrits, mais chaque miRNA peut être régulé indépendamment au niveau post-transcriptionnel (Clément, 2014).

#### 1-3-2 Les protéines impliquées dans la biogenèse des miRNAs :

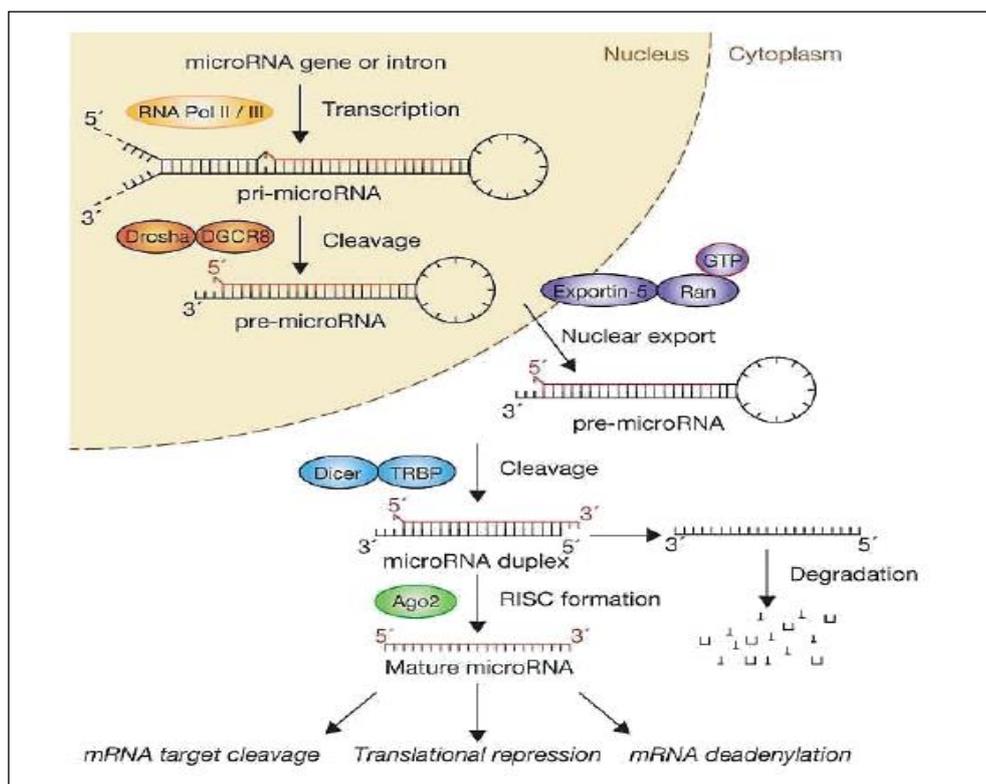
Les principales protéines impliquées dans la biogenèse des miRNAs sont décrites dans le tableau ci-dessous.

**Tableau N°08 : La structure des protéines impliquées dans la biogenèse des miRNAs (Benoit, 2013 ; Clément, 2014 ; Espadinha, 2016)**

	Structure
ARN polymérase de type II	<ul style="list-style-type: none"> <li>Polymérase connue pour transcrire préférentiellement les petits ARN.</li> </ul>
Drosha	<ul style="list-style-type: none"> <li>Constituée de 1374 acides aminés (145 à 160 kDa).</li> <li>Exclusivement nucléaire et possède une activité ARN nucléase de type RNase III.</li> <li>Possède deux domaines protéiques en tandem portant l'activité RNase III : les domaines RIIIDa/b.</li> </ul>
Dicer	<ul style="list-style-type: none"> <li>Molécule en forme de L avec une branche longue (de 150 Å environ) et une branche plus courte (de 100 Å environ).</li> </ul>
DGCR8	<ul style="list-style-type: none"> <li>Composée de 773 acides aminés.</li> <li>Possède de deux domaines de fixation à l'ARN.</li> </ul>
Transactivation response element RNA-binding protein (TRBP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Est une protéine pouvant à la fois lier Dicer et son substrat.</li> <li>composé de 3 domaines de liaison aux ARN doubles brin (dsRBDs).</li> <li>La région d'interaction de TRBP avec les ARNs est composée des deux premiers dsRBDs liés par une région inter domaine non caractérisée.</li> </ul>
Protéines argonautes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Il existe 8 gènes codant des protéines Argonaute.</li> <li>Les protéines Argonaute sont classées en deux sous-familles : « PIWI » et « Ago ».</li> <li>Les protéines PIWI sont exprimées en grande partie dans les tissus gonadiques.</li> <li>Ago2 présente une activité endonucléotidique.</li> </ul>
RNA-induced silencing complex (RISC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>La particule RISC est constituée par l'association de la protéine Ago et d'autres protéines : protéine GW182, facteurs à activité hélicase (RCK ou MOV10).</li> <li>Le poids moléculaire de cette particule varie, en théorie, entre 160 kDa jusqu'à 80S lorsqu'elle est associée avec le ribosome.</li> </ul>

### 1-3-3 Biogenèse canonique des miRNAs :

En 2004, **Lee et al** et **Lund et al** ont rapporté pour la première fois que la voie de biogenèse canonique des miRNAs passe par plusieurs étapes de maturation de leur transcrits, qui dépendent de l'activité de deux endonucléases : Drosha et Dicer (**Espadinha, 2016**).



**Fig.18** : Biogenèse canonique des miRNAs (**Winter et al, 2009**)

La biogenèse des miRNAs passe par deux étapes séquentielles, l'une nucléaire et l'autre cytoplasmique (**El-Murr, 2014**).

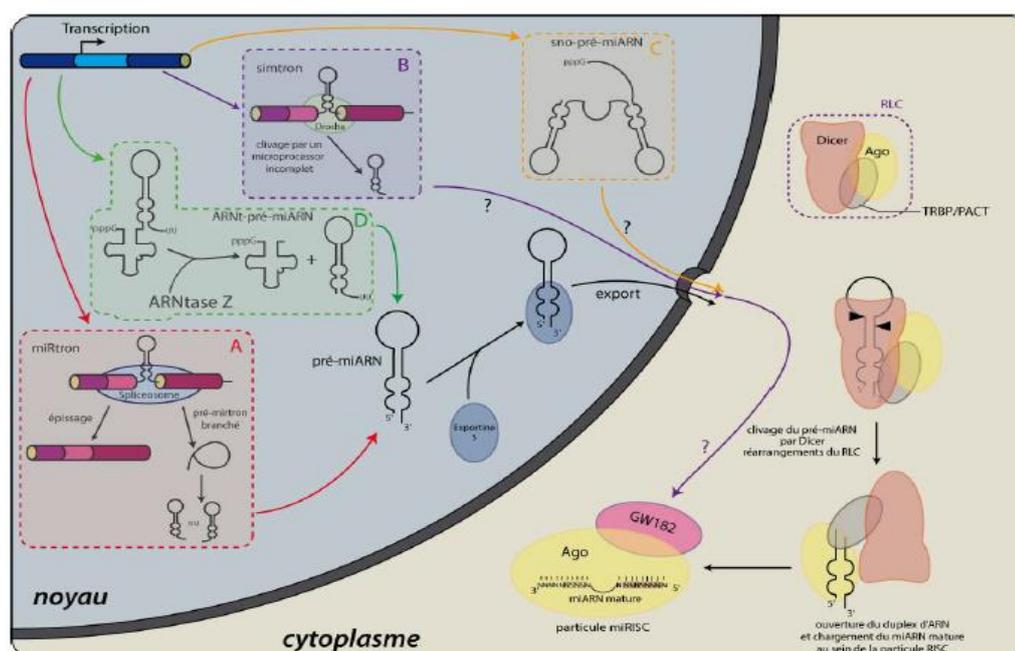
En effet, la synthèse des miRNAs commence dans le noyau par la transcription d'un long précurseur primaire "pri-miR", à l'aide de l'ARN polymérase II. Par la suite, ce précurseur est clivé par une ribonucléase, Drosha (une RNase de type III) et son cofacteur DGCR8 (Di George Critical Region 8) pour donner naissance au "pre-miR" ayant une structure en épingle à cheveux comprenant 70 à 100 nucléotides (**Bret et Schved, 2009 ; Lee et al, 2003 ; Lorenzen et Thum, 2012**). Le pré-miR, est exporté du noyau vers le cytoplasme par Exportin-5-Ran-GTP (**Lorenzen et Thum, 2012 ; Winter et al, 2009**).

Dans le cytoplasme, Dicer une autre ribonucléase en complexe avec la protéine de liaison de l'ARN double brin TRBP (Transactivation-response RNA-Binding Protein) coupe l'épingle à cheveux ou hairpin, et donne ainsi une structure double brin d'environ 22 nucléotides. Le brin fonctionnel du miRNA mature est incorporé au complexe RISC

(RNA-induced silencing complex), composé des protéines Dicer, TRBP et argonaute (Ago), où aura lieu la dégradation du brin passager (en noir dans la figure N°18) et l'association du miRNA mature avec ses cibles (**Bret et Schved, 2009 ; Winter et al, 2009**).

### 1-3-4 Biogenèse non-canonique des miRNAs :

Dans la voie de biogenèse non canonique, la maturation des miRNAs n'est pas dépendante de l'action successive des enzymes Drosha et Dicer (figure N°19) (**O'Brien et al, 2018 ; Treiber et al, 2019**). C'est le cas des pre-miRs dérivés des snoARN (*small nucleolar RNA*), les miRNAs dérivés des shARN endogènes (*small hairpin RNA*), les miRNAs dérivés d'ARN de transferts (ARNt) et les mirtrons (**Clément, 2014 ; Espadinha, 2016**). D'ailleurs pour les mirtrons, les miRNAs sont générés directement par épissage sans passer par le clivage du pri-miARN par le « microprocessor » (**Ruby et al, 2007**).

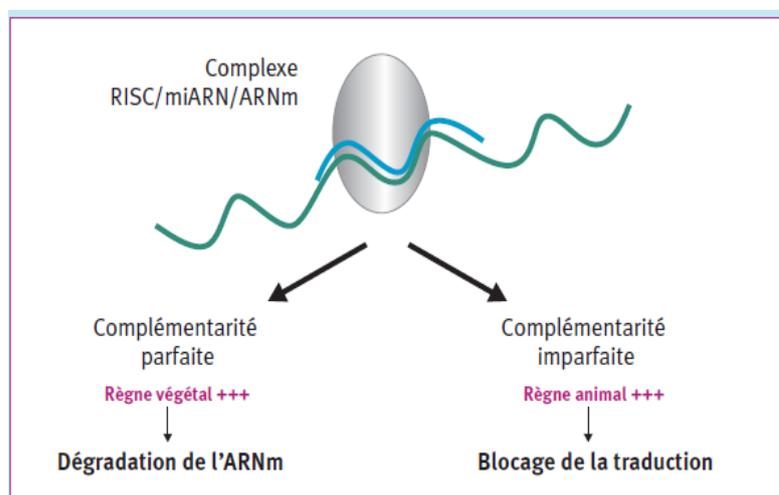


**Fig. 19 : Biogénèse non canonique des miRNAs (Clément, 2014)**

- A.** des miRtrons : le précurseur pré-miRNA correspond à l'intégralité d'un intron. La machinerie d'épissage produit le pré-miRNA au cours de l'épissage.
- B.** des simtrons : le précurseur pré-miRNA correspond à l'intégralité d'un intron. Mais dans ce cas la protéine Drosha clive le précurseur pré-miRNA avant l'intervention de la machinerie d'épissage.
- C.** des sno-pré-miARN : des espèces ARN présentent des caractéristiques séquentielles communes à des précurseurs de snoARN et au pré-miRNA. La machinerie permettant la production de miARN à partir de ces précurseurs singuliers est inconnue.
- D.** des ARNt-pré-miARN : des espèces ARN présentent des caractéristiques de séquences communes à un ARNt et un pré-miARN. Cet ARN est clivé par une enzyme ARNtase Z et permet de libérer le pré-miARN qui sera pris en charge par la suite par la machinerie classique de biogenèse des miRNA.

### 1-4 Mécanismes d'action :

Les miRNAs permettent un contrôle fin de l'expression des gènes et présentent la fonction principale d'inhiber la synthèse de protéines, soit par inhibition de la traduction protéique soit par dégradation de l'ARNm cible (**Danger, 2011**).



**Fig.20** : Modes d'action des miRNAs (**Bret et Schved, 2009**)

Les miRNAs agissent par complémentarité de séquence avec les molécules d'ARNm. Deux mécanismes sont distingués (**Bret et Schved, 2009**) :

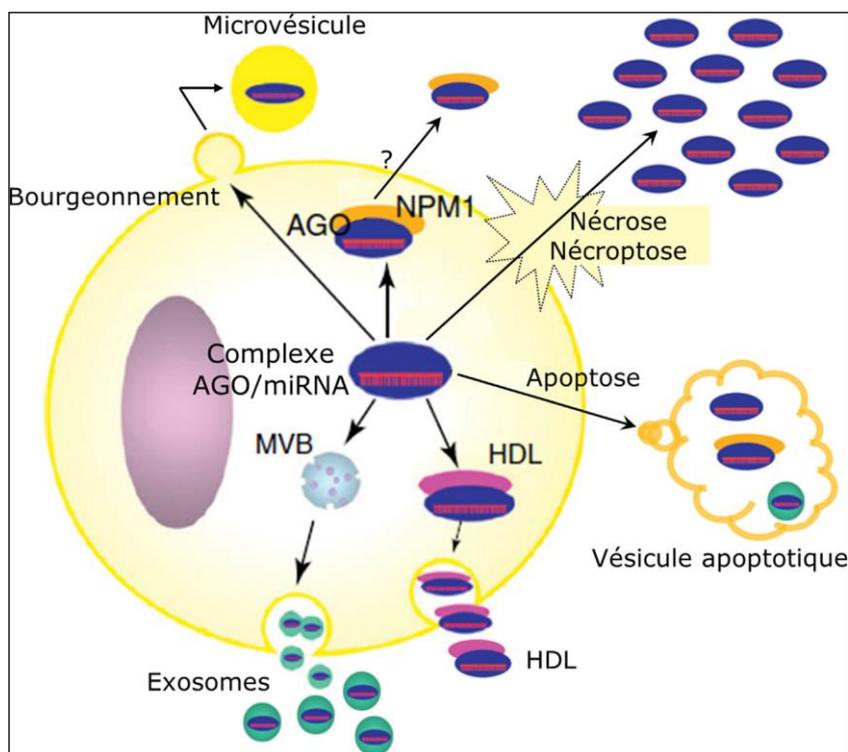
- **Cas de complémentarité parfaite** : c'est le mécanisme prédominant chez les végétaux. Au niveau transcriptionnel, le complexe RISC permet aux ribonucléases de dégrader la molécule d'ARNm.
- **Cas de complémentarité partielle** : c'est le mécanisme prépondérant chez les mammifères. l'ARNm n'est pas clivé, mais la liaison du miRNA aux régions non traduites en 3' (séquences UTR) est à l'origine d'une inhibition de la traduction en protéine.

## II- LES miRNAs CIRCULANTS :

### 2-1 Généralités :

**Lawrie et al (2008)** furent les premiers à détecter les miRNAs dans le sérum, après avoir enregistré des niveaux élevés de miR-21 et de miR-155 chez des patients atteints d'un lymphome à cellules B comparés à un groupe de contrôles sains. Par la suite, plusieurs études ont été publiées signalant la détection de miRNAs dans le sang comme outil de diagnostic potentiel (**De Guire et al, 2013**). En effet, les miRNAs circulants n'étaient pas uniques chez l'homme et sont présents dans le sérum des souris, des rats, des veaux et des chevaux (**Mi et al, 2013**).

En 2010, plusieurs miRNAs ont été détectés par **Weber et al (2010)** dans 12 liquides biologiques différents provenant d'individus en bonne santé à savoir : le plasma, la salive, les larmes, l'urine, le liquide amniotique, le colostrum, le lait maternel, les sécrétions bronchiques, le liquide céphalorachidien, le liquide péritonéal, le liquide pleural et le liquide séminal.



**Fig. 21** : Sécrétion et libération des miRNAs dans le milieu extracellulaire (**Zendjabil et al, 2017**)

Les cellules tumorales ainsi que les cellules non tumorales libèrent des miRNAs dans les milieux extracellulaires et cette production peut se faire sous plusieurs formes : par sécrétion sous forme d'exosomes via les corps multi vésiculaires (MVB) du système endosomal ou sous forme de microvésicules par bourgeonnement de la membrane cytoplasmique, par apoptose sous forme de vésicules apoptotiques, par nécrose ou nécroptose sous forme de complexes libres (non vésiculaires) et par d'autres mécanismes également (complexe ribonucléoprotéique associé à une lipoprotéine HDL ou à la protéine nucléophosmine [NPM1]). Les miRNAs passent ensuite des milieux extracellulaires vers la circulation générale.

Dans le sang, les miRNAs sont caractérisés par leur stabilité malgré la forte activité d'ARNse. Comme illustré par la figure N°21, les miRNAs sont sécrétés dans le milieu extracellulaire par l'intermédiaire des exosomes, des microvésicules, en les libérant sous forme apoptotiques, associés aux lipoprotéines (HDL), ou sous forme de complexes ribonucléoprotéiques avec AGO2 ou NPM1 (nucleophosmin 1). Par la suite, les miRNAs vésiculaires ou non, passent à la circulation générale (**Lorenzen et Thum, 2012 ; Mi et al, 2013 ; Zendjabil et al, 2017**).

Les miRNAs sont des régulateurs de l'expression des gènes, capables de réguler au moins un tiers de l'ensemble du génome humain. Ils jouent un rôle essentiel dans les différents processus cellulaires comme la différenciation, la prolifération, ou encore l'apoptose (**Angelichaeau, 2010**). Par ailleurs, les niveaux de miRNAs spécifiques dans le sang sont associés à diverses conditions pathologiques, qui font que les miRNAs extracellulaires promettent des biomarqueurs pour certaines maladies humaines (**Zendjabil et al, 2017**).

## 2-2 Les miRNAs et expositions professionnelles / environnementales :

Les modifications épigénétiques du génome sont les changements qui ne sont pas codés dans la séquence génomique elle-même, mais qui affectent l'expression des transcriptions de gènes. Principalement, trois mécanismes de régulation épigénétique existent : méthylation de l'ADN, la modification des histones et les voies associées à l'ARN y compris les miRNAs (**Jardim, 2011**).

Actuellement, il y a de plus en plus de preuves indiquant que les expositions environnementales peuvent altérer les gènes, en partie par l'expression altérée de miRNAs spécifiques (**Kotsyfakis et Patelarou, 2019**).

**Jardim et al (2009)** ont montré des profils d'expression de miRNAs altérés dans les cellules épithéliales des voies respiratoires humaines exposées aux particules d'échappement des moteurs diesel. En effet, 12 miRNAs les plus sensibles à ces particules étaient impliqués dans la régulation des voies inflammatoires. En ce qui concerne les effets de la fumée de cigarette sur les miRNAs, ils ont été étudiés pour la première fois en 2009. **Izzotti et al (2009)** ont montré la dérégulation de 126 des 484 miRNAs dans le poumon de rats exposés à la fumée de cigarette. En 2011, dans leur revue **Sonkoly et Pivarcsi** ont décrit les effets de l'exposition au Benzo(a)pyrene sur la variation des miRNAs. **Yamamoto et al (2013)** ont étudié les effets néfastes sur la santé associés aux gaz d'échappement des moteurs diesel (DE). Les résultats de leur étude ont révélé que l'expression de quatre miRNAs (miR-21, miR-30e, miR-215 et miR-144) était significativement associée au DE. Par ailleurs, **Fossati et al (2014)** ont étudié les relations entre les miRNAs et l'exposition aux PM. Les résultats ont montré que les miR-1, miR-126, miR-135a, miR-146a, miR-155, miR-21, miR-222 et miR-9 étaient tous associés à l'exposition aux particules. En outre, **Rodosthenous et al (2016)** ont constaté une association entre l'exposition à des particules ambiantes d'un diamètre < 2,5µm (PM<sub>2.5</sub>) et les niveaux accrus de miRNAs sériques circulants. Quant à l'analyse des voies d'exposition a révélé que les cibles génétiques de ces miRNAs étaient associées aux maladies cardiovasculaires y compris le stress oxydant, l'inflammation

et l'athérosclérose. Dans une étude expérimentale réalisée par **Krauskopf et al (2018)** les auteurs ont identifié 54 miRNAs en circulation associés à l'exposition à divers composants de la pollution atmosphérique liée au trafic (TRAP), notamment les PM<sub>10</sub>, les PM<sub>2.5</sub>, le carbone, les particules ultrafines et l'azote. Dans une étude de suivi examinant la TRAP totale, les analyses informatiques ont révélé que les gènes cibles des miRNAs associés à la TRAP pourraient être associés aux processus de maladies cardiovasculaires, respiratoires, rénales et neurologiques (**Krauskopf et al, 2019**).

**Bai et al (2014)** ont identifié un certain nombre de miRNAs comme indicateurs possibles de l'exposition au benzène chez des sujets exposés d'une manière chronique comparés à des témoins sains. Quant à **Ding et al (2016)**, ils ont identifié des miRNAs plasmatiques liés au mercure chez des travailleuses professionnellement exposées depuis plus de 18 ans à ce toxique. En outre, **Bollati et al (2010)** ont rapporté des altérations dans les niveaux de trois miRNAs candidats : miR-222, miR-21 et miR-146a, chez des sujets exposés à des PM riches en métaux.

Le rôle des métaux et des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sur l'expression de dix miRNAs candidats (let-7b-5p, miR-126-3p, miR-142-5p, miR-150-5p, miR-16-5p, miR-24-3p, miR-27a-3p, miR-28-5p, miR-320b et miR-451a) a été étudié dans un échantillon de 360 hommes sains travaillant dans des fours à coke. L'expression des miRNAs était associée négativement à l'exposition à l'aluminium, à l'antimoine, au plomb et au titane, alors qu'elle était positivement associée à l'exposition au molybdène et à l'étain. Par ailleurs, les auteurs ont suggéré que les miRNAs pourraient être un lien mécaniste important entre les interactions complexes métal-HAP et leurs effets délétères sur la santé (**Deng et al, 2019**).

In vitro, l'altération des niveaux des miRNAs, dont la famille de let-7 entre autres, dans des cultures de cellules humaines (human hepatoma cell line HepG) après exposition à des concentrations faibles (2µM Cd) et élevées de cadmium (10 µM Cd) a été démontrée par **Fabbri et al (2012)**. Dans les lymphoblasts humains, **Marsit et al (2006)** ont rapporté une altération dans l'expression de cinq miRNAs : miR-221, miR-222, miR-210, miR-34a et miR-22 après une exposition à l'arsenic.

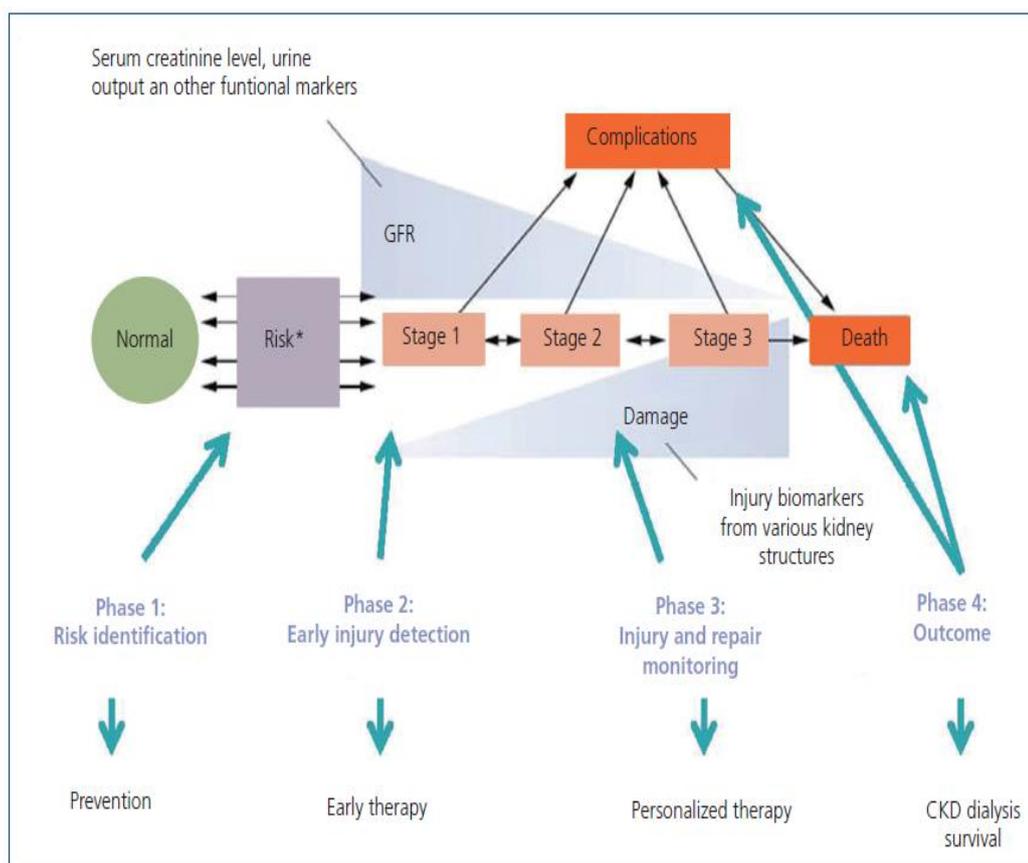
### 2-3 Les miRNAs en néphrologie :

Comme nous l'avons évoqué dans la partie précédente, les biomarqueurs rénaux traditionnels, tels que le taux de filtration glomérulaire et la créatinine sérique ne sont pas assez sensibles pour détecter la néphrotoxicité avant la progression des lésions rénales.

Le rôle essentiel des miRNAs dans le développement, la physiologie et la physiopathologie rénale a été démontré dans plusieurs études (**Bhatt et al, 2011**). Récemment, ils sont de plus en plus évalués comme de nouveaux biomarqueurs potentiels de dysfonctionnements précoces rénaux (**Nassirpour et al, 2016**). En effet, ils ont été suggérés comme candidats potentiels pour la thérapie rénale ; pourtant les cibles spécifiques de nombreux miRNAs restent à identifier et que leurs effets fonctionnels ne soient pas encore établis (**Mukhadi et al, 2015**).

La spécificité tissulaire de l'expression des miRNAs en fait aussi des candidats idéaux pour le diagnostic précoce des tumeurs malignes. **Spector et al (2013)**, ont vérifié cette spécificité pour les quatre types de tumeurs rénales les plus courants à savoir les carcinomes malins des cellules rénales : à cellules claires, papillaires, chromophobes et l'oncocytome bénin.

Par ailleurs, un certain nombre d'expressions anormales de miRNAs ont été impliquées dans plusieurs maladies rénales et il a été démontré qu'elles avaient des conséquences fonctionnelles sur le processus de la maladie. Dans leurs revues, **Bhatt et al (2011)** et **Mukhadi et al (2015)** ont rapporté plusieurs maladies rénales dans lesquelles les miRNAs ont été étudiés, notamment la néphrite diabétique, la fibrose rénale, le lupus néphrétique, le carcinome des cellules rénales (RCC), les maladies polykystiques du rein (PKD), l'ischémie / reperfusion rénale ... Les miRNAs ont été aussi proposés comme biomarqueurs utiles de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) en pratique clinique (**Aguado-Fraile et al, 2013**). Néanmoins, il demeure difficile de comprendre le rôle physiopathologique d'un miRNA spécifique dans le rein, car le rein est composé de divers types de cellules et ces cellules peuvent répondre de manière différenciée aux miRNA dans plusieurs maladies rénales (**Mukhadi et al, 2015**).



**Fig. 22 : Les miRNAs circulants comme biomarqueurs utiles de l'IRA dans la pratique clinique (Aguado-Fraile et al, 2013)**

Les miRNAs sériques pourraient offrir un suivi plus précis du développement complexe de l'IRA, en suivant les biomarqueurs associés à la phase de l'IRA proposés par **Pickering et Endre (2009)** et basés sur le modèle dynamique IRA proposé par **Murugan et Kellum (2011)**. Ainsi, ils pourraient identifier les patients à risque, permettre un diagnostic précoce et un suivi précis du syndrome. Elles pourraient également être prédictives les biomarqueurs de l'évolution des patients, avec des conséquences importantes dans la pratique clinique.

Dans le tableau ci-après, nous présentons quelques études portant sur les miRNAs circulants déterminés dans le cadre de différentes maladies rénales chez l'humain.

**Tableau N° 09** : Les miRNAs étudiés dans divers types d'altération rénale chez l'homme

<b>miRNAs</b>	<b>Matrice biologique</b>	<b>Maladie</b>	<b>Référence</b>
miR-142-5p, miR-155 et miR-223	PBMCs	Rejet aigu d'allogreffe	<b>Anglicheau et al, 2009</b>
miR-10a,miR-10b et miR-210	Urine	Rejet aigu d'allogreffe à médiation cellulaire T	<b>Lorenzen et al, 2011a</b>
miR-142-3p, miR-204 et miR-211	Urine	Dysfonctionnement chronique des allogreffes	<b>Scian et al, 2011</b>
miR-16,miR-210, et miR-320	Plasma	IRA	<b>Lorenzen et al, 2011b</b>
miR-16,miR-21,miR-155, miR-210 et miR-638	Plasma	IRC	<b>Neal et al, 2011</b>
miR-21, miR-126, miR-155 et miR- 221	Urine	Microalbuminurie	<b>Kong et al, 2012</b>
miR-126 et miR-155	Plasma	IRCT	<b>Wang et al, 2012</b>
miR-21, miR-155 et miR-18a	Sang Urine	IRA	<b>Saikumar et al, 2012</b>
miR-125b, miR-145 et miR-155	Sérum	IRC	<b>Chen et al, 2013</b>
miR-21, miR-200c et miR-423	Urine	Exposition aux métaux lourds et risque d'IRC	<b>Cárdenas-González et al, 2016</b>
miR-126, miR-155 et miR-29b	Urine	ND	<b>Belartmi et al 2018</b>

**IRA** : Insuffisance rénale aiguë    **IRC** : Insuffisance rénale chronique    **IRCT** : insuffisance rénale terminale  
**ND** : néphropathie diabétique    **PBMCs** : Les cellules mononuclées du sang périphérique

### III- LES miRNAs DE L'ÉTUDE :

Comme nous l'avons évoqué ci-dessus, les miRNAs ont été étudiés dans le cadre de différents types d'expositions professionnelles et/ou environnementales. Par contraste, chez les soudeurs peu d'études ont été réalisées. Les travaux de **Sellappa et al (2011)** ont indiqué que l'exposition aux fumées de soudage induit des effets génotoxiques au niveau des cellules épithéliales buccales. En outre, **Zorawar et Pooja (2016)** ont montré une augmentation dans les altérations géniques chez les soudeurs. Quant aux résultats d'**Iarmarcovai et al (2005)**, ils ont révélé une augmentation dans les ruptures d'ADN à la fin de la semaine de travail et des dommages chromosomiques chez les soudeurs comparés aux contrôles. Par ailleurs, les travaux de **Wang et al (2005, 2008)** ont démontré des changements dans les profils d'expression génique dans les ARN totaux chez des soudeurs ayant une exposition moyenne de 3ans aux fumées de soudage.

Dans le présent travail, nous avons adopté une approche candidate ciblant trois miRNAs i.e : miR-21, miR-146a, et miR-155. Ces miRNAs ont été sélectionnés en prenant en compte les données de la littérature concernant leur détermination suite à des expositions environnementales et/ou professionnelles aux particules métalliques, ainsi que leur pertinence dans le cadre des lésions rénales (tableau N°10).

#### 3-1 miR-21 :

miR-21 est un petit ARN, régulateur d'une grande variété de processus physiologiques et pathologiques. Le miR-21 humain est un miRNA polycistronique dont le gène est situé sur le chromosome 17q23.2, où il chevauche le gène codant pour la protéine VMP1, également connu sous le nom de TMEM49 (**Selcuklu et al, 2009**). Son expression est régulée au niveau post-transcriptionnel par une variété de protéines régulatrices, dont le récepteur TGF- $\beta$  (TGF- $\beta$ R), la phosphatase et son homologue de la tensine (PTEN) et Smad7 (**Kumarswamy et al, 2011 ; Li et al, 2013, Liu et al, 2016**). miR-21 a fait objet d'études réalisées dans le cadre des expositions environnementales et professionnelles. Ainsi, une association entre l'augmentation des PM<sub>10</sub> et la diminution de miR-21 sérique a été rapportée par **Louwies et al (2016)**. Les auteurs ont précisé que chaque augmentation de 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  de PM<sub>10</sub> dans l'air était associée à une diminution du taux sérique de 6.6% de miR-21 (95% CI :-11.07, -2.17 ; p =0.0038). **Fossati et al (2014)**, ont rapporté par ailleurs, une diminution de 35% dans l'expression de miR-21 pour chaque augmentation de 3.83  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  de PM<sub>2.5</sub> dans l'air ambiant.

En milieu professionnel, **Bollati et al (2010)** ont rapporté que l'exposition aux particules riches en métaux (chrome, plomb, cadmium, arsenic, nickel) pourrait altérer les niveaux d'expression du miR-21.

L'expression de miR-21 a été évaluée dans de nombreuses maladies humaines. En effet, miR-21 est capable de réguler l'expression des protéines dans de multiples organes et tissus. Il a un impact sur le développement des tumeurs, l'inflammation et le système immunitaire (**Liu et al, 2016**).

miR-21 est un miRNA ubiquitaire, agissant comme un oncogène « oncomir », il est le plus fréquemment surexprimé dans les cancers et le mieux caractérisé à ce jour (**Espadinha, 2016**). Dans les reins, miR-21 est aussi connu pour la régulation de plusieurs processus d'inflammation, d'apoptose et de fibrose (**Anglicheau, 2010 ; Saal et Harvey, 2009 ; Saikumar et al, 2012**).

miR-21 a été identifié dans plusieurs modèles animaux distincts d'insuffisance rénale (**Gomez et al, 2016**), dans les cellules tubulo-interstitielles du rein normal avec une surexpression dans les glomérules de souris transgéniques Albumine/TGF- $\beta$ 1, dans des reins de rats après néphrectomie subtotale des 5/6<sup>e</sup>. (**Anglicheau, 2010**). Ainsi que dans des échantillons de tissus humains de lésions rénales aiguë et chronique (**Gomez et al, 2016**) et au cours de néphropathies d'origines diverses chez l'homme (**Anglicheau, 2010**). La régulation positive de l'expression de miR-21 s'est avérée être corrélée à de multiples maladies rénales telles que la néphropathie diabétique, le carcinome des cellules rénales (CCR) et l'IRA (**Li et al, 2013**).

Il a été rapporté que le miR-21 aurait un pouvoir prédictif de la progression de l'IRA comparable à celui des biomarqueurs protéiques tels que l'IL-18 urinaire et la NGAL plasmatique et urinaire entre autres. Par conséquent le miR-21 pourrait constituer dans l'avenir un marqueur de diagnostic précoce de l'IRA (**Li et al, 2013**).

### **3-2 miR-146a :**

miR-146a humain est codé sur le chromosome humain 5q33.3. Les connaissances sur la fonction du miR-146a chez l'homme sont limitées, néanmoins les études confirment son rôle régulateur dans la réponse inflammatoire, à l'instar de ce qui a été constaté chez les souris (**Roos et al, 2016**).

miR-146a a été l'un des premiers miRNA à être impliqué dans la régulation des fonctions immunitaires (**Taganov et al, 2006**). Au cours des réactions inflammatoires, l'expression de ce miRNA est sous le contrôle du facteur de transcription NF- $\kappa$ B (facteur nucléaire-kappa B) (**Bollati et al, 2010**).

Il a été rapporté que miR-146a agit sur plusieurs mécanismes cellulaires tels que la survie, la prolifération, la migration et la différenciation des cellules cancéreuses au travers de gènes cibles différents. miR-146a est décrit pour être un miRNA anti-tumoral ou gène suppresseur de tumeur dans le cas du cancer de la prostate. Par ailleurs, l'augmentation de son expression semble favoriser le développement du cancer de l'utérus ou du cancer de la thyroïde (**Espadinha, 2016**).

Une augmentation de l'expression du miR-146 a été rapportée dans des lésions cutanées du psoriasis, dans le tissu synovial et des leucocytes chez les patients atteints de polyarthrite (**Sonkoly et Pivarsci, 2011**). Par contraste, une diminution dans l'expression du miR-146a a été rapportée au niveau du myocarde des rats exposés au PM (**Farraj et al, 2009**) et dans les poumons de rats exposés au tabac (**Izzotti et al, 2009**). En outre, aucune différence significative n'a été enregistrée pour le miR-146a chez des travailleurs exposés aux PM riches en métaux (**Bollati et al, 2010**).

miR-146a a été également étudié dans le cas d'insuffisance rénale aiguë et chronique (**Ding et al, 2018 ; Van Craenenbroeck et al, 2015**), le lupus néphrétique (**Zhu et al, 2017**) et s'est révélé un médiateur clé de la réponse rénale à l'agression tubulaire (**Amrouche et al, 2016**).

Dans un modèle murin d'IRC, l'expression de miR-146a dans les reins a été associée au développement de lésions interstitielles et corrélée à l'infiltration de cellules inflammatoires (**Ichii et al, 2012**). Le potentiel du miR-146a en tant que biomarqueur de la maladie dans l'IRC semble prometteur, mais devrait être validé par des études plus importantes (**Van Craenenbroeck et al, 2015**).

### 3-3 miR-155 :

miR-155 est un microARN exonique positionné au sein de l'unité transcriptionnelle non codante de *bic* sur le chromosome 21 (**Espadinha, 2016**).

Dans le cadre d'expositions aux particules diesel, **Yadav et al (2017)**, ont rapporté une diminution du miR-155 au niveau des cultures de cellules pulmonaires. Une réduction du taux de miR-155 a été également rapportée par **Izzotti et al (2009)** dans les poumons de rats après exposition à la fumée de tabac.

Le rôle du miR-155 a été bien documenté dans la régulation de la réponse inflammatoire dans des modèles d'encéphalomyélite auto-immune (**Murugaiyan et al, 2011**), greffe contre la maladie de l'hôte (**Ranganathan et al, 2012**), le foie alcoolique (**Bala et al, 2011**) et la polyarthrite rhumatoïde (**Leng et al, 2011**).

miR-155 est généralement considéré comme un miRNA oncogène, son expression est élevée dans de nombreux cancers comme par exemple le cancer du sein, du côlon, de la thyroïde, de l'estomac et plusieurs leucémies (**Tili et al, 2013**).

miR-155 est exprimé dans l'endothélium, les cellules stromales, ainsi que dans l'épithélium tubulaire (**Gomez et al, 2016**). Il est considéré comme un régulateur des fonctions endothéliales et pourrait contribuer au développement de l'albuminurie (**Kong et al, 2012**).

miR-155 a été largement étudié dans la régulation de la réponse inflammatoire et dans les maladies rénales chroniques humaines y compris la néphropathie diabétique, la néphrite lupique, la vascularite cytoplasmique anti-neutrophile associée aux anticorps et la néphropathie hypertensive (**Gomez et al, 2016**).

Même si son rôle dans les maladies rénales reste à élucider, il a été déjà rapporté que le miR-155 contribue à l'activation des cellules B et à la production d'anticorps, en partie en inhibant la phosphatase SHIP. Par conséquent, miR-155 pourrait avoir un rôle dans l'activation des monocytes et des neutrophiles dans le rein. Son étude dans des modèles de lupus néphrétique révèle que le miR-155 pourrait évoluer comme une cible potentielle pour les maladies rénales activées par l'auto-immunité ou les complexes immuns (**Gomez et al, 2016**).

Récemment, miR-155 a été étudié dans le cadre de néphropathie diabétique (ND) et les auteurs l'ont suggéré autant que biomarqueur prometteur de la ND avec miR-216 et miR-19b (**Beltrami et al, 2018**).

Tableau N°10 : Les principales études antérieures réalisées sur les trois miRNAs de l'étude dans le cadre d'exposition environnementale, professionnelle et altération rénale

Exposition environnementale					
Références	Population	Exposition/ composé(s) détecté(s)	miRNA(s) impliqués	Type d'échantillon	Résultats
Izzotti et al, 2009	Rats	Fumée de cigarette	miR-155, et autres	Tissu pulmonaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les niveaux de miR-155 diminuent après exposition à la fumée de cigarette.</li> </ul>
Yamamoto et al, 2013	Patients asthmatiques n=13	Échappement diesel	miR-21, miR-30e, miR-215, miR-144	Sang total	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'expression de miR- 21, miR-30e, miR- 215, et miR-144 était significativement associée avec l'échappement diesel.</li> </ul>
Fossati et al, 2014	Personnes âgées n=153	Particules ambiantes	miR-1, miR- 126, miR-135a, miR-146a, miR-155, miR- 21	Couche leuco- plaquettaire (Buffy coat)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Association négative entre les polluants étudiés dans toutes les durées d'exposition (4 heures à 28 jours) et le miR-1,-126, 135a, -146a, -155, -21, -222, et -9, avec des tendances similaires des associations à travers les durées temporelles dans tous les miRNAs.</li> </ul>
Louwies et al, 2016	Adultes sains n=50	Particules atmosphériques	miR-21, miR-146a, miR-222	Plasma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chaque augmentation à court terme de 10 mg/m<sup>3</sup> de PM<sub>10</sub> au cours des 24h précédant la visite de l'étude était associée à une diminution de 6,6% (95% CI :-11,07, -2,17 ; p¼ 0.0038) de l'expression de miR-21.</li> <li>L'association entre l'exposition aux PM<sub>10</sub> et le CRAE était médiée par l'expression des miR-21.</li> </ul>
Exposition professionnelle					
Bollati et al, 2010	Travailleurs d'une aciérie n=63	Particules riches en métaux	miR222, miR-21 miR-146a	Couche leuco- plaquettaire (Buffy coat)	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'expression des miR-222 et miR-21 a augmenté de manière significative dans les échantillons après exposition.</li> <li>Après exposition, l'expression de miR-222 était positivement corrélée à l'exposition au plomb et l'expression de miR-21 était associée à la 8hydroxyguanine dans le sang.</li> </ul>

Étude de la fonction rénale					
Références	Population	Exposition/ composé(s) détecté(s)	miRNA(s) impliqués	Type d'échantillon	Résultats
Neal et al, 2011	Patients atteints de : IRC de stade 3 et 4 et de IRCT (recevant hémodialyse) n=53	/	miR-16, miR-21, miR-155, miR-210, miR-638	Plasma	<ul style="list-style-type: none"> <li>La concentration des miRNA circulants est réduite chez les patients dont la fonction rénale est altérée.</li> <li>C'est le cas des patients atteints d'IRCT qui reçoivent un traitement pour l'hémodialyse et de ceux qui sont atteints d'IRC de stade 4.</li> </ul>
Kong et al, 2012	Les écoliers de 12-19 ans avec microalbuminurie n=60	Les métaux lourds : arsenic, mercure, cadmium, plomb	miR-21, miR-126, miR-155 miR- 221	Urine	<ul style="list-style-type: none"> <li>Une association entre la microalbuminurie, le miR-21 et les métaux lourds (arsenic et plomb).</li> </ul>
Saikumar et al, 2012	Rats  Patients ayant reçu un diagnostic clinique de lésion rénale aiguë (IRA) n=22	ischémie/reperfusion (I/R) ou administration de gentamicine	miR-21, miR-155, miR-18a	Sang  Urine	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les miR-21, -155 et 18a augmentent dans les reins des rats à la suite de lésions tubulaires induites par une ischémie/ reperfusion (I/R) ou l'administration de gentamicine.</li> <li>L'expression des mir-21 et -155 a diminué dans le sang et l'urine dans les deux modèles de lésions rénales.</li> <li>Les niveaux urinaires de miR-21 ont augmenté chez les patients ayant reçu un diagnostic clinique de lésion rénale aiguë (IRA).</li> </ul>
Wang et al, 2012	Patients IRCT n=30	/	miR-126 miR-155	Plasma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les niveaux circulants de miR-155 et miR-126 ont significativement diminué chez les patients atteints d'IRCT par rapport aux témoins sains.</li> </ul>
Chen et al, 2013	Patients avec IRC n=90	/	miR-125b, miR-145 miR-155	Sérum	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diminution des niveaux de miRNAs circulants avec perte progressive de l'eGFR en analyses multivariées.</li> </ul>
Van Craenenbroeck et al, 2015	Étude 1 : effet de l'exercice aigu 32 patients IRC Étude 2 : effet de l'exercice chronique 40 patients IRC	/	miR-126, miR- 210, miR-21, miR- 146a, miR-210, miR-150	Sang	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les miRNA circulant peuvent jouer un rôle dans les adaptations induites par l'exercice dans le contexte d'IRC.</li> <li>Les niveaux d'expression des miR-125b, miR-146a, miR-150 et miR-210 changent après un exercice aigu et chronique, avec un profil différentiel.</li> <li>Le changement du miR-146a est spécifique à la maladie.</li> </ul>

Étude de la fonction rénale					
Références	Population	Exposition/ composé(s) détecté(s)	miRNA(s) impliqués	Type d'échantillon	Résultats
<b>Amrouche et al, 2016</b>	In vitro cellules tubulaires proximales de la lignée HK-2  In vivo souris wild-type (WT)	/	miR-146a	Cellules tubulaires humaines  Parenchyme rénal des souris	<ul style="list-style-type: none"> <li>miR-146a est impliquée dans la réponse rénale à l'IR, chez l'homme et la souris.</li> <li>Le rôle de miR-146a comme médiateur clé de la réponse rénale à l'agression tubulaire a été suggéré.</li> </ul>
<b>Cárdenas- González et al, 2016</b>	Enfant de 5 à 12 ans n=83	arsenic, cadmium chrome, plomb, fluor	miR-21, miR-200c, miR-423	Urine	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le miR-21 n'a montré aucune association avec l'arsenic, le chrome ou tout autre toxique évalué.</li> </ul>
<b>Amrouche et al, 2017</b>	In vitro cellules tubulaires proximales rénales  Souris  Receveurs de greffe de rein humain	/	miR-146a	Cellules tubulaires  Reins  Biopsies d'allogreffes rénales  Urine	<ul style="list-style-type: none"> <li>miR-146a contribue à la réponse rénale à l'ischémie-reperfusion in vivo en influençant la réponse épithéliale tubulaire à l'inflammation via la régulation de la voie NF-κB, la sécrétion de CXCL8 et la fibrose rénale post-ischémique.</li> <li>La régulation à la hausse du miR-146a dans le tissu rénal et l'urine des greffés rénaux suggère un rôle du miR-146a dans l'ischémie-reperfusion rénale humaine.</li> <li>miR-146a est un important effecteur de la pathogenèse de la réponse rénale à une lésion de l'ischémie-reperfusion. Ainsi, le miR-146a pourrait devenir une nouvelle cible thérapeutique pour l'insuffisance rénale aiguë.</li> </ul>
<b>Beltrami et al, 2018</b>	ND patient n=20	/	miR-126 miR-155 miR-29b	Urine	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les données révèlent un profil de miRNA urinaire altéré associé au ND et relie ces variations à la libération de miRNA par les cellules endothéliales glomérulaires.</li> </ul>

**CXCL8** : interleukine 8    **eGFR** : Taux de filtration glomérulaire    **IRCT** : insuffisance rénale terminale    **ND** : néphropathie diabétique    **PM** : matières particulaires

# **MATÉRIEL & MÉTHODES**

## **I- TYPE ET PÉRIODE DE L'ÉTUDE :**

Il s'agit d'une étude pilote, transversale et descriptive, comparant deux groupes exposé - non exposé, qui s'est déroulée entre Avril 2015 et Juin 2016.

## **II- POPULATION DE L'ÉTUDE :**

### **2-1 Critères d'inclusion :**

La population de l'étude a été recrutée au niveau du Service de Médecine du Travail du CHU de Tlemcen. Les sujets exposés et contrôles provenaient de la wilaya de Tlemcen de l'Ouest de l'Algérie. Ils étaient tous du sexe masculin à cause de l'absence de la population féminine dans ce secteur d'activité dans le pays.

#### **▪ Groupe des exposés :**

Le groupe « exposé » est formé de 30 soudeurs, âgés entre 24 à 58 ans, travaillant depuis plus d'un an dans le domaine de la soudure.

Les soudeurs intervenaient principalement dans le secteur des travaux publics (BTP), de la charpente métallique et de la canalisation/tuyauterie. Ils travaillaient en fonction de la demande et ne faisaient pas de la soudure en permanence (c'est-à-dire 8h par jour). Ils assuraient des tâches polyvalentes. Donc, en plus du soudage ou du brasage, les soudeurs assuraient les tâches de préparation, coupage, façonnage, meulage et de polissage des pièces de métaux ferreux ou non ferreux, que ce soit des assemblages de pièces d'acier doux, d'acier inoxydable ou autres.

Les principaux procédés de soudage utilisés étaient le soudage à l'arc électrique (procédé MIG-MAG, MMA et TIG) et au chalumeau. Ces procédés de travail sont décrits dans la première partie du présent travail (pages 28-31). Pour le soudage à l'arc avec électrode enrobée, principalement des électrodes de type « basique » étaient utilisées.

Les soudeurs travaillaient généralement en plein air et rarement dans des espaces confinés, ce qui les exposait au soleil, à la chaleur et au froid. L'usage des moyens de prévention technique et individuelle restait par ailleurs peu satisfaisant.

#### **▪ Groupe des non exposés :**

Le groupe « contrôle » est formé de 30 ouvriers intervenant principalement dans le secteur de l'eau et de limonaderie, âgés entre 24 à 58 ans et n'ayant aucune exposition aux fumées de soudage, ni dans le présent, ni dans le passé.

### **2-2 Critères d'exclusion :**

Les travailleurs convoqués (soudeurs et contrôles) étaient volontaires pour participer à notre enquête. Sur un ensemble de 83 soudeurs et 92 contrôles, uniquement 60 sujets ont

été retenus pour l'étude sur les critères suivants :

- **L'ancienneté :** Les soudeurs ayant une ancienneté de moins d'un an n'ont pas été retenus dans notre étude à cause de la courte durée d'exposition aux fumées de soudage.
- **L'exposition antérieure :** ont été exclus de l'étude les sujets (soudeurs et contrôles) ayant une exposition antérieure aux solvants, aux pesticides, à la peinture....
- **Les antécédents médicaux :** Les sujets (soudeurs et contrôles) atteints de maladies cardiovasculaires, hypertension, inflammation, diabète, ou de toute maladie affectant les reins n'ont pas été retenus pour l'étude.
- **Les échantillons biologiques :** Les échantillons d'urine sur-concentrés ou sur-dilués (créatinine urinaire  $<0,3$  ou  $> 3,0$  g/L) n'ont pas été pris en considération, comme le précise les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et de l'ACGIH concernant les échantillons d'urine valides (**ACGIH, 2012 ; WHO, 1996**), par conséquent les sujets en question ont été exclus de l'étude. De plus, les sujets dont les prélèvements sanguins (sérum et/ou plasma) présentaient une hémolyse ont été aussi exclus.
- **Autres :** Les sujets (soudeurs ou contrôles) (i) ayant fourni des informations personnelles et/ou professionnelles incomplètes ou (ii) ceux dont certains dosages biologiques et toxicologiques n'ont pas pu être réalisés (restrictions budgétaires), n'ont pas été retenus pour l'étude.

### III - PROTOCOLE DE L'ÉTUDE :

L'étude s'est déroulée en passant par les étapes suivantes :

- Enquête initiale.
- Enquête épidémiologique.
- Examen médical.
- Investigation toxicologiques et biologiques.
- Analyse statistique.

#### 3-1 Enquête initiale :

Une enquête initiale a été conduite afin d'identifier les entreprises qui font appel aux soudeurs dans leurs activités. Les responsables des entreprises ont été contactés, les sujets éligibles ont été convoqués et leurs consentements éclairés ont été obtenus.

### 3-2 Enquête épidémiologique :

Le matin, avant toute activité professionnelle, chaque sujet convoqué pour l'étude (soudeur ou contrôleur) a répondu à deux questionnaires.

- **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 comportait aussi une partie professionnelle, ce qui nous a permis de connaître : le nombre d'années de travail de chaque sujet dans l'entreprise (poste de travail actuel) et ses antécédents professionnels (**Annexes**)

- **Un questionnaire sur les symptômes respiratoires** : préparé par le Comité des maladies respiratoires de l'Union Internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (**UNION, 1986**) qui a permis de recueillir des informations sur l'existence de symptômes respiratoires dans les 12 derniers mois : sifflement et gêne respiratoire, essoufflement, toux et expectoration, asthme, .... (**Annexes**).

En ce qui concerne les habitudes tabagiques trois modalités ont été retenues :

- ✓ **Les non-fumeurs** : sont les sujets qui n'ont jamais fumé régulièrement au moins une cigarette par jour, ou qui ont fumé une cigarette ou plus par jour pendant une période inférieure à un an.

- ✓ **Les fumeurs** : sont les sujets reconnaissant fumer régulièrement au moins une cigarette par jour et depuis au moins un an.

- ✓ **Les ex-fumeurs** : sont les sujets ayant fumé régulièrement une cigarette par jour ou plus pendant au moins un an dans le passé, mais qui ont abandonné cette habitude depuis au moins un an.

### 3-3 Examen médical :

- **Un examen clinique** : associé à une auscultation thoracique et une mesure de la tension artérielle.

- **Mesure des paramètres anthropométriques** : À partir du poids et de la taille, l'indice de corpulence (IMC) qui correspond au rapport du poids (Kg) sur la taille au carré ( $m^2$ ) a été défini.

### 3-4 Investigation toxicologiques et biologiques :

#### 3-4-1 Les prélèvements :

- **Sang** :

Les prélèvements ont été effectués au Service de Médecine du Travail du CHU de Tlemcen

par le personnel de santé spécialisé. Ils ont été réalisés sur le sang veineux au pli du coude, en prenant les précautions nécessaires afin d'éviter toute contamination de l'échantillon.

Les prélèvements ont été toujours effectués le matin, de 8h à 10h, avant la prise de poste et jamais le premier jour de la semaine.

Le sang a été prélevé sur deux tubes EDTA, un tube sec et un tube hépariné, après, les tubes ont été enregistrés et étiquetés au moyen d'un numéro d'anonymisation.

Pour les tubes EDTA, le premier a servi pour déterminer la formule de numération sanguine ; le deuxième tube EDTA et les tubes secs ont été centrifugés à 3000 tr/min pendant 10 min, puis les plasmas et les sérums ont été récupérés. Les tubes héparinés, les plasmas et les sérums ont été tous conservés à -80°C jusqu'à analyse.

#### ▪ Urine :

Les spécimens d'urine ont été récoltés dans des flacons stériles, puis ont été conservés à -80°C jusqu'à l'analyse.

### 3-4-2 Les dosages :

#### 3-4-2-1 Détermination de la formule de numération sanguine :

La formule de numération sanguine (FNS) a été déterminée au niveau du Service de Médecine du Travail du CHU de Tlemcen. Ainsi les principaux paramètres de l'inflammation ont été déterminés : globules rouges, neutrophiles, granulocyte, globules blancs....

#### 3-4-2-2 Dosage des métaux :

Le dosage des métaux a été réalisé au Laboratoire de Toxicologie du CHRU de Lille, France. Les niveaux de plomb (Pb), cadmium (Cd), chrome (Cr), nickel (Ni), manganèse (Mn), zinc (Zn), cuivre (Cu) et aluminium (Al) ont été quantifiés dans le sang total sur tube hépariné (-S) et dans l'urine (-U), par spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS, ICAP Qc-ICP MS-Thermo Fischer Scientific, Waltham, États-Unis).

Les limites de quantification (LOQ) étaient les suivantes : Pb-S=0.2 µg/L; Cd-S= 0.05 µg/L ; Cr-S= 0.2 µg/L ; Cu-S=2 µg/L ; Mn-S=0.2µg/L; Ni-S=0.5 µg/L ; Zn-S=0.02 mg/L ; Pb-U= 0.2 µg/L ; Cd-U= 0.05 µg/L ;Cr-U= 0.25 µg/L; Cu-U= 2 µg/L; Mn-U=0.2 µg/L; Ni-U =0.5 µg/L; Zn-U= 0.02 mg/L; Al-U=2 µg/L.

L'analyse des échantillons par ICP-MS peut être divisée en quatre étapes : introduction-nébulisation, ionisation, séparation en masse, et détection. Le schéma ci-après décrit le principe de l'ICP-MS (Figure N° :21).

En résumé, l'échantillon est mis en solution. Un passeur automatique d'échantillons couplé à une pompe péristaltique introduit la solution dans une chambre de vaporisation où le

nébuliseur la transforme en un aérosol liquide composé de microgouttelettes. L'aérosol ainsi formé est envoyé dans une torche à plasma d'argon suffisante pour vaporiser, dissocier, atomiser et 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. Par la suite, seuls les ions ayant le rapport  $m/z$  (masse/charge) désiré seront transmis au détecteur. La partie détection s'effectue grâce à un multiplicateur d'électrons et le signal se traduit en nombre d'impulsions (nombre de coups), une interface informatique assure le transfert des données pour le traitement (Mariet et Geertsen, 2011).

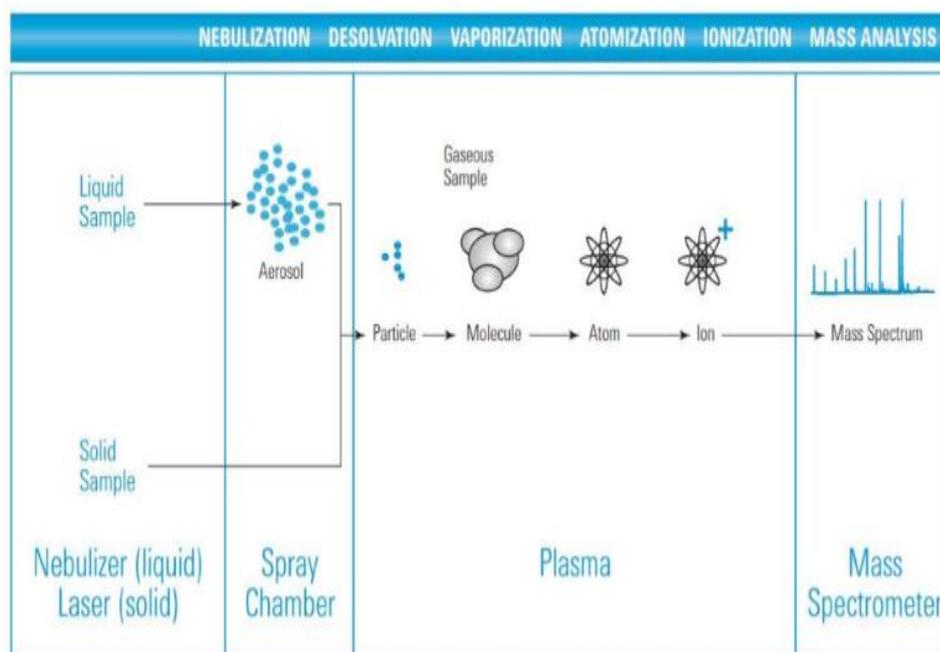


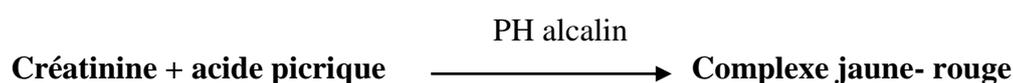
Fig.23 : Principe de l'ICP-MS (Tillard, 2016)

Dans le présent travail, l'analyse des métaux dans le sang et l'urine a été réalisée selon les procédures internes du Centre de Biologie-Pathologie-Génétique du CHRU de Lille qui répondent aux recommandations du Comité Français d'Accréditation (COFRAC) (COFRAC, 2015).

### 3-4-2-3 Dosage de la créatinine urinaire :

La créatinine urinaire a été déterminée au laboratoire de Biochimie automatisée, au Centre de Biologie-Pathologie-Génétique du CHRU de Lille, par la méthode colorimétrique de Jaffé (Cobas® 8000modular analyser, Roche Diagnostics, Switzerland).

Cette méthode a comme principe la mesure de l'intensité de la coloration jaune orangée formée entre la créatinine et l'acide picrique en milieu alcalin à 505 nm.



Les concentrations des métaux mesurées dans l'urine ont été exprimées en  $\mu\text{g/L}$  mais également en  $\mu\text{g/g}$  de créatinine ( $\mu\text{g/g}$  créât), afin de tenir compte de la dilution inter-individuelle (Barr et al, 2005).

#### 3-4-2-4 Dosage des PPZ dans le sang:

Les protoporphyrines de zinc (PPZ) ont été déterminées par fluorimétrie, au moyen d'un hématofluorimètre, modèle : AVIV ZPP 206D, Namur, Belgique, au laboratoire de Toxicologie du CHRU de Lille.

En résumé, une goutte de sang est déposée sur une lamelle est traversée par un faisceau lumineux de longueur d'onde 415nm. À cette longueur d'onde la PPZ, qui est un constituant fluorescent, réagit en émettant une lumière de longueur d'onde 596 nm. Ci-dessous un schéma décrivant le principe du fluorimètre.

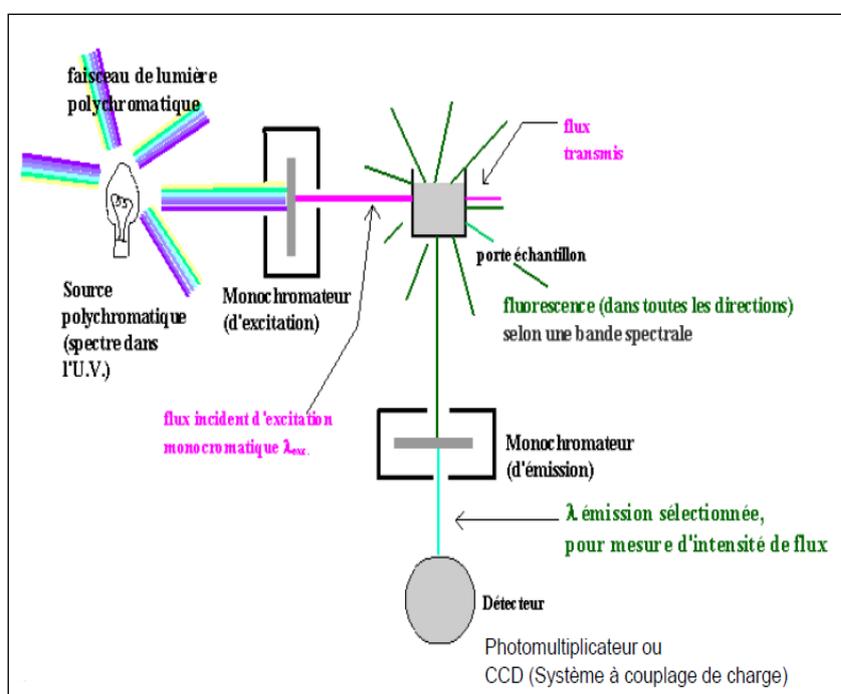


Fig.24 : Principe de la fluorimétrie (Perrin, 2013)

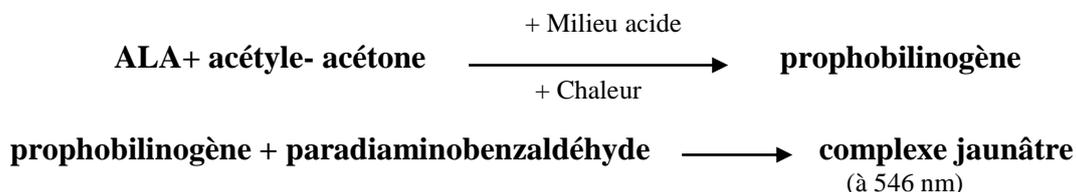
L'intensité de la lumière mesurée est proportionnelle à la concentration en PPZ et les résultats sont donnés par microgramme de PPZ par gramme d'hémoglobine.

#### 3-4-2-5 Dosage de l'acide $\delta$ -aminolévulinique :

L'acide  $\delta$ -aminolévulinique (ALA U) a été mesuré dans l'urine par la méthode de Tomokuni et Ogata (1972), à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible modèle : Agilent Cary 50 Liv-Vis, Santa Clara, USA, au niveau du laboratoire de Toxicologie du CHRU de Lille.

Le principe est basé sur la transformation de l'ALA en porphobilinogène par condensation avec de l'acétylacétone. Ainsi, en présence de paradiaminobenzaldéhyde contenu dans le réactif d'Erelich et en milieu acide, ce porphobilinogène donne un complexe coloré dont l'intensité peut être dosée en spectrométrie UV-visible à 546 nm.

Les deux réactions se présentent comme suit :



Le taux de l'ALA U est calculé en mesurant la différence d'absorption entre le tube 2 et le tube 1 et en la transformant en concentration selon la loi de Beer –Lambert.

- Dans le tube 1** : la coloration résulte de la présence d'urée et de porphobilinogène.
- Dans le tube 2** : la coloration résulte de la présence d'urée, de porphobilinogène et d'ALA transformé en porphobilinogène.

#### 3-4-2-6 Dosage des paramètres du stress oxydant :

Les deux paramètres du stress antioxydant : le statut antioxydant total (SAT) et le Malondialdéhyde (MDA) ont été déterminés au niveau du laboratoire d'Endocrinologie, Métabolisme-Nutrition & Oncologie du CHRU de Lille, France

##### ▪ Dosage du statut antioxydant total (SAT) :

Le dosage du statut antioxydant total a été réalisé dans le sérum par une méthode colorimétrique à l'aide de kit Randox Laboratories, Roissy En France, France, sur un analyseur multiparamétrique KONELAB 60i (Thermo Fisher Scientific, Cergy Pontoise, France).



Fig.25 : KONELAB 60i<sup>2</sup>

<sup>2</sup> <http://www.kekis.gr/products/Konelab-60ien-US>

Le principe est basé sur l'incubation de l'ABTS (2,2' azino di [3 ethylbenzthiazoline sulphonate] avec une peroxydase (la metmyoglobine) et du peroxyde d'oxygène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), pour produire un radical ABTS<sup>+</sup> (cation). Ce composé, relativement stable, donne une coloration vert-bleue mesurée à 600 nm.

Les antioxydants présents dans le sérum diminuent la production de la coloration proportionnellement à leurs concentrations. Le calcul du taux du pouvoir antioxydant est réalisé en suivant la formule ci-dessous :

$$\text{Facteur} = \frac{\text{Concentration du standard}}{(\Delta A \text{ blanc} - \Delta A \text{ standard})} \quad \boxed{\text{mmol/L} = \text{Facteur} * (\Delta A \text{ blanc} - \Delta A \text{ échantillon})}$$

▪ **Dosage du Malondialdéhyde (MDA) :**

Le dosage du MDA plasmatique a été réalisé par une Chromatographie liquide haute performance, HPLC, (Uptisphere®Strategy 100A, C18 75\*4.6mm-Interchim column, Montluçon, France), couplée à un chromatographe Waters comprenant un module de séparation 2695 et un fluorimètre 2475.

Les niveaux de MDA ont été déterminés après passage par les étapes suivantes :

- 1 - Complexation du MDA avec de l'acide thiobarbiturique après hydrolyse.
- 2 - Dosage par chromatographie liquide en condition isocratique.
- 3 - Détection fluorimétrique à la longueur d'onde 515 /553 nm.
- 4 - Réalisation d'une droite de calibration.
- 5 - Lecture des chromatogrammes des échantillons et des contrôles.

**3-4-2-7 Dosage de l'albuminurie :**

Le dosage de l'albuminurie a été réalisé par néphélémétrie au Laboratoire de Pathologies des protéines du CHRU de Lille.

Le dosage a été effectué par immuno- néphélémétrie en utilisant le BN™ II Siemens Dade Behring Nepehelemeter, Siemens Healthcare Diagnostics Ltd, Erlangen, Germany, doté d'un lecteur de code-barres, permettant l'identification des réactifs et des échantillons.

Le principe est basé sur la formation d'un complexe immun entre les protéines présentes dans les fluides corporels chez l'homme (dans notre cas l'urine) et certains anticorps spécifiques. Ces complexes dispersent un faisceau lumineux traversant l'échantillon.



**Fig.26:** BN<sup>TM</sup> II Siemens (SIEMENS Healthineers<sup>3</sup>)

L'intensité de la lumière dispersée est proportionnelle à la concentration de la protéine dans l'échantillon. Le résultat est évalué par comparaison à un standard de concentration connue.

#### **3-4-2-8 Dosage des miRNAs :**

Les miRNAs ont été dosés au niveau du laboratoire IMPECS EA4483 de l'Université de Lille, suivant un nouveau protocole.

Le protocole établi n'avait jamais été décrit auparavant dans la littérature et consistait à incuber les échantillons de plasma (200µL) pendant 5 min à température ambiante avec 5 volumes de Quiazol Lysis Reagent (Qiagen, Courtaboeuf, France), puis additionner (i)  $3,5 \times 10^8$  copies de Spike-in control (C. elegans miR-39, Qiagen) et (ii) 1 µg d'ARN de bactériophage MS2 (Sigma-Aldrich, Saint Quentin Fallavier, France) utilisés respectivement comme témoin et améliorateur du rendement d'extraction des miRNAs. Après ajout de 200 µL de chloroforme, incubation 2-3 min à température ambiante puis centrifugation à 12000 g pendant 15 min à 4°C, les ARN étaient extraits à partir des phases aqueuses en utilisant le kit miRNeasy Sérum /Plasma selon les instructions du fournisseur (Qiagen). Les différentes étapes sont schématisées dans la figure N° :29.

Les ARN extraits ont ensuite été quantifiés par analyse spectrophotométrique à l'aide du Biospec Nano (Shimadzu, Champ sur Marne, France), et leur qualité a été vérifiée par micro-électrophorèse capillaire sur le système Experion<sup>TM</sup> (Biorad, Marnes -la- Coquette, France).

---

<sup>3</sup> <https://www.siemens-healthineers.com/fr/plasma-protein/systems/bn-ii-system>

La transcription inverse des miR a été réalisée à l'aide du TaqMan™ MicroRNA Reverse Transcription Kit et d'amorces TaqMan selon les instructions du fournisseur (Thermo Fisher Scientific, Courtaboeuf, France).

La quantification des miR a été effectuée par PCR en temps réel à l'aide du TaqMan™ Universal PCR Master Mix et des TaqMan™ Assays : hsa-miR-21 000397, hsa-miR-146a 000468, hsa-miR-155 002623, cel-miR-39 000200 (Thermo Fisher Scientific).

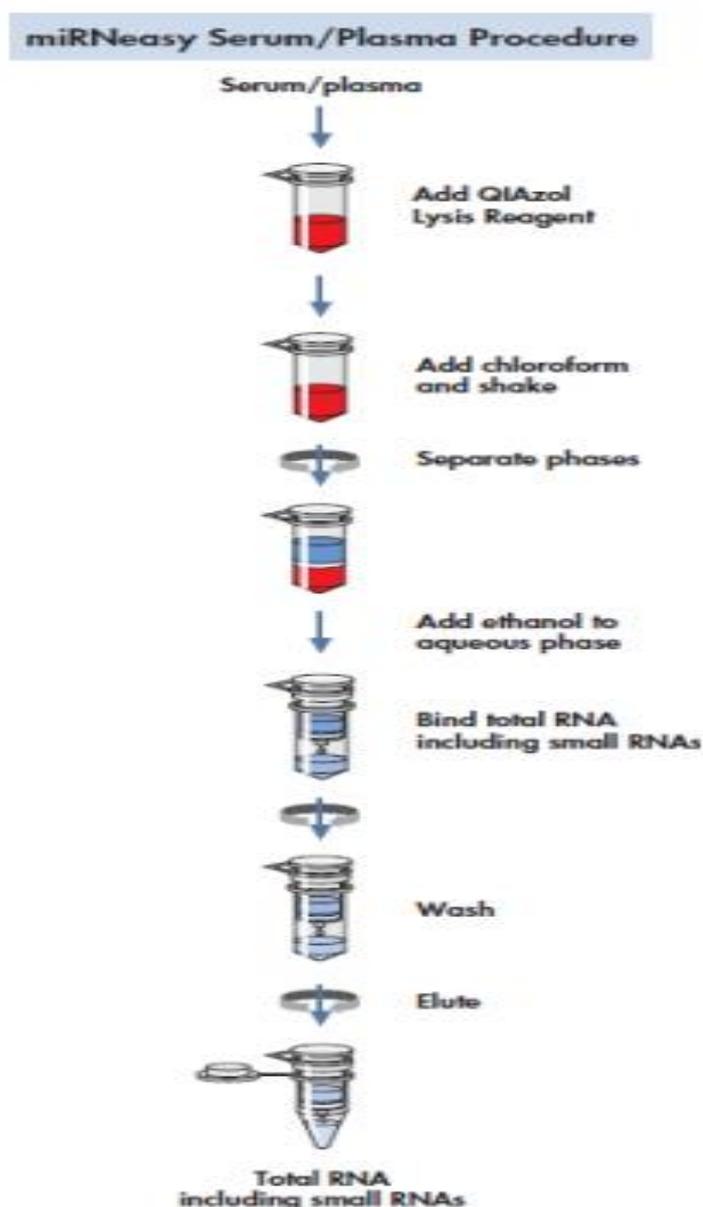


Fig.27 : Les étapes de l'extraction des ARN totaux (miRNeasy Serum/Plasma Handbook, 2012)

Les résultats de quantification ont été calculés en utilisant la méthode comparative des cycles seuils (Ct = Cycle threshold), en utilisant cel-miR-39 comme gène contrôle. Les résultats sont exprimés en quantité relative par rapport au groupe non-exposé.

### 3-5 ANALYSES STATISTIQUES :

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, version 9.4) au Laboratoire de Médecine du Travail de l'université de Lille 2, Droit et Santé. Les différentes figures /graphes ont été réalisés à l'aide du logiciel Graph pad (Prism 6.01).

Un niveau de signification bilatéral de 0,05 a été choisi pour tous les tests. Les données continues ont été présentées sous forme de médianes avec l'intervalle interquartile (médiane [IQR]) car ils ne présentaient pas une distribution gaussienne ; les données qualitatives sous forme de fréquences et de pourcentages. Lorsque les valeurs biologiques étaient inférieures à la limite de quantification (LOQ), une valeur de 0,5 LOQ a été attribuée.

La comparaison des données continues (comme l'âge, l'IMC et l'ancienneté au travail) entre les groupes (exposés vs contrôles ou classes d'âge ou ...) a été faite à l'aide du test non paramétrique de Kruskal-Wallis. Les relations entre les données continues ont été évaluées au moyen du coefficient de corrélation de Spearman (r).

En ce qui concerne les données qualitatives, les comparaisons entre les groupes ont été faites à l'aide du chi carré (ou le test de Fisher pour les petits effectifs).

Pour comparer les variables d'intérêt (dosages sanguins ou urinaires) entre les groupes un modèle linéaire généralisé (GLM) a été utilisé pour les comparaisons bivariées. Dans un deuxième temps des analyses multivariées ont été effectuées également par GLM en tenant compte des facteurs confondants individuels. Ces facteurs ont été choisis en fonction de la littérature ; ce sont l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC), le tabagisme et l'ancienneté au travail.

# **RÉSULTATS & INTERPRÉTATION**

**I- CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION DE L'ÉTUDE :**

Les caractéristiques générales de la population de l'étude sont données dans le tableau N° :11.

**Tableau N° 11 :** Caractéristiques générales de la population de l'étude

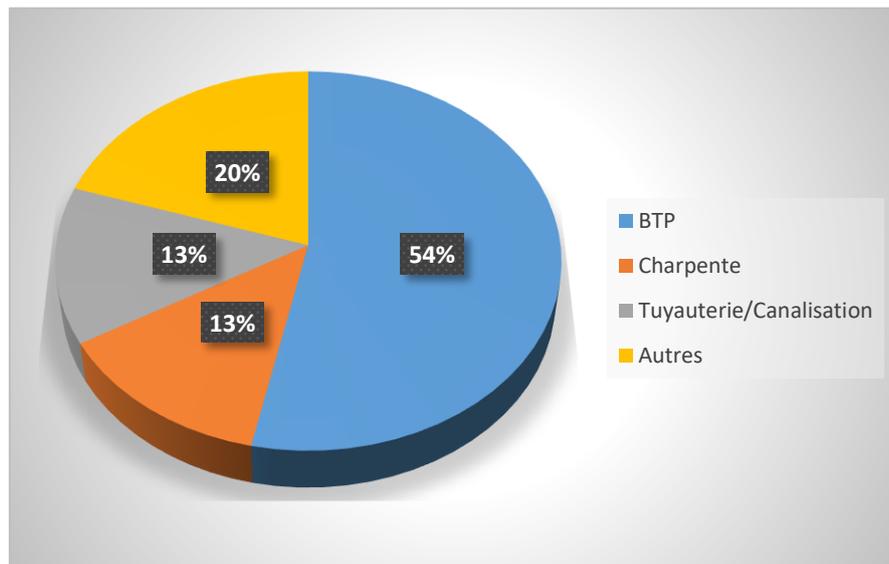
Variables	Soudeurs N=30		Contrôles N=30		P
	Médiane	[Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> ]	Médiane	[Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> ]	
Age, années	36.0	[31.0 ; 43.0]	43.5	[32.0 ; 49.0]	<b>0.037</b>
IMC, kg/m <sup>2</sup>	24.16	[21.01 ; 27.43]	24.8	[23.03 ; 28.41]	0.147
Poids, Kg	75.0	[63.0 ; 84.0]	78.5	[70.0 ; 84.0]	0.387
Taille, m	1.75	[1.72 ; 1.81]	1.75	[1.69 ; 1.79]	0.317
Ancienneté, années	13.5	[10.0 ; 17.0]	11.0	[6.0 ; 20.0]	0.332
Tabagisme, n (%)					
Non- Fumeur	13 (43.33)		13 (43.33)		0.36
Fumeur	13 (43.33)		9 (30)		0.35
Ex-Fumeur	4 (13.33)		8 (26.67)		0.5

*IMC : indice de masse corporelle ; Q<sub>1</sub> : premier quartile ; Q<sub>3</sub> : troisième quartile*

La population de l'étude est formée de deux groupes, exclusivement de sexe masculin, homogènes pour l'IMC, l'ancienneté au travail et le statut tabagique. Cependant, les contrôles sont statistiquement plus âgés que les soudeurs (p=0.037).

**II- RÉPARTITION DE LA POPULATION EXPOSÉE :**

Dans la figure ci-après, les soudeurs sont répartis en fonction de leurs secteurs d'activité.



**Fig.28 :** Répartition des exposés en fonction des secteurs d'activité

On note que la majorité des soudeurs interviennent dans le secteur des BTP. Tandis que 26% d'ouvriers sont répartis à parts égales dans les secteurs de la charpente métallique et de la tuyauterie/canalisation. Enfin, les ouvriers restants interviennent dans des secteurs d'activité variés nécessitant la soudure.

### **III- ANALYSES BIVARIÉES :**

#### **3-1 Imprégnation aux métaux :**

##### **3-1-1 Au niveau sanguin :**

###### **3-1-1-1 Dosage des métaux sanguins dans la population de l'étude :**

Les concentrations des métaux au niveau sanguin sont données dans le tableau N°12.

Tableau N° 12 : Les métaux sanguins dans la population de l'étude

	Soudeurs N=30		Contrôles N=30		Comparaisons brutes S vs C	Comparaisons ajustées S vs C
	Médiane	[Q1, Q3]	Médiane	[Q1, Q3]	P	P*
<b>Pb- S (µg/L)</b>	35.5	[29.0 ; 49.0]	27.0	[23.0 ; 45.0]	0.162	0.181
<b>Cd -S (µg/L)</b>	0.57	[0.3 ; 0.83]	0.4	[0.26 ; 0.74]	0.395	0.568
<b>Mn- S (µg/L)</b>	8.49	[6.22 ; 9.99]	8.56	[7.23 ; 10.02]	0.412	0.448
<b>Cu-S (µg/L)</b>	729.5	[646.0 ; 822.0]	783.5	[727.0 ; 818.0]	0.141	0.292
<b>Zn-S (mg/L)</b>	5.37	[4.84 ; 6.02]	5.82	[5.45 ; 6.46]	<b>0.041</b>	0.146
<b>Ni- S (µg/L)</b>	1.16	[1.0 ; 1.32]	0.99	[0.89 ; 1.09]	<b>0.023</b>	0.774
<b>Cr- S (µg/L)</b>	0.6	[0.53 ; 0.64]	0.6	[0.57 ; 0.74]	0.113	0.072

*p\* : Ajustement sur l'âge, l'IMC, le statut tabagique et l'ancienneté au travail  
Q1 : premier quartile ; Q3 : troisième quartile ; S : soudeurs ; C : contrôles*

Les résultats montrent que les niveaux respectifs du Pb -S, Cd -S, Mn -S, Cu-S, Cr -S des exposés sont comparables à ceux des non-exposés.

Les niveaux de Zn-S sont statistiquement plus bas chez les soudeurs. Tandis que les niveaux de Ni-S sont significativement plus élevés chez les exposés par rapport aux contrôles.

Après ajustement sur l'âge, l'IMC, le statut tabagique et l'ancienneté au travail, ces différences ne sont plus significatives.

### **3-1-1-2 Étude de la variation des marqueurs d'exposition au niveau sanguin :**

Les facteurs confondants considérés dans le présent travail sont choisis à partir des données de la littérature.

Dans cette partie, nous étudions de manière plus effective l'effet des principaux facteurs confondants (âge, IMC, statut tabagique et ancienneté au travail) sur la variation des marqueurs d'exposition sanguins chez les soudeurs.

#### **a- Variation des métaux sanguins en fonction de l'âge :**

Afin de vérifier l'effet de l'âge sur la variation des métaux sanguins, les soudeurs sont répartis en trois groupes avec les tranches d'âge suivantes : 20 à 30 ans, 30 à 40 ans, et plus que 40 ans.

Tableau N°13 : Variation des métaux sanguins en fonction de l'âge chez les soudeurs

Métaux \ Âge (ans)	[20-30] N=06		] 30-40] N=14		> 40 N=10		P
	Médiane	[Q1, Q3]	Médiane	[Q1, Q3]	Médiane	[Q1, Q3]	
<b>Pb- S (µg/L)</b>	31	[29.0 ; 49.0]	35	[24.0 ; 38.0]	62.5	[31.0 ; 70.0]	0.178
<b>Cd- S (µg/L)</b>	0.63	[0.36 ; 0.79]	0.46	[0.30 ; 1.04]	0.69	[0.27 ; 0.83]	0.926
<b>Mn- S (µg/L)</b>	8.49	[7.86 ; 11.14]	7.9	[6.22 ; 9.52]	8.2	[5.59 ; 9.99]	0.797
<b>Cu- S (µg/L)</b>	699	[646.0 ; 735.0]	740.5	[696.0 ; 810.0]	742.5	[582.0 ; 869.0]	0.846
<b>Zn- S (mg/L)</b>	5.05	[4.39 ; 5.92]	5.15	[5.09 ; 5.70]	6	[4.87 ; 6.32]	0.235
<b>Ni- S (µg/L)</b>	1.23	[1.17 ; 1.32]	1.12	[1.04 ; 1.39]	1.02	[0.94 ; 1.29]	0.463
<b>Cr- S (µg/L)</b>	0.59	[0.51 ; 0.62]	0.59	[0.56 ; 0.63]	0.63	[0.49 ; 0.67]	0.663

*Q1 : premier quartile ; Q3 : troisième quartile*

Les résultats du tableau N°13 ne montrent aucune différence significative pour les métaux sanguins dosés en fonction de l'âge chez les soudeurs.

Néanmoins, Pb-S, Cd-S, Zn-S, Cu-S et Cr-S ont tendance à augmenter chez les soudeurs ayant plus que 40 ans. Quant aux niveaux de Ni-S et Mn-S les plus élevés sont enregistrés dans la catégorie la plus jeune (20-30 ans).

### **b- Variation des métaux sanguins en fonction de l'IMC :**

Dans cette partie nous évaluons la variation des métaux dans le sang en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC). Pour cela les soudeurs sont repartis en trois principales catégories selon la classification de l'OMS<sup>4</sup>.

Cette répartition comporte ceux ayant une insuffisance pondérale (IMC entre 16.5 et 18.5 Kg/m<sup>2</sup>), ceux ayant une corpulence normale (IMC entre 18.5 et 25 Kg/m<sup>2</sup>) et enfin ceux présentant un surpoids (IMC entre 25 et 30 Kg/m<sup>2</sup>).

---

<sup>4</sup> <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

Tableau N°14 : Variation des métaux sanguins en fonction de l'IMC chez les soudeurs

Métaux \ IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	] 16.5-18.5] N=03		] 18.5-25] N=15		] 25-30] N=12		P
	Médiane	[Q1, Q3]	Médiane	[Q1, Q3]	Médiane	[Q1, Q3]	
<b>Pb- S (µg/L)</b>	40	[37.0 ; 99.0]	35	[23.0 ; 59.0]	34	[30.0 ; 40.50]	0.365
<b>Cd- S (µg/L)</b>	0.61	[0.27 ; 0.73]	0.77	[0.36 ; 1.28]	0.43	[0.24 ; 0.75]	0.081
<b>Mn- S (µg/L)</b>	9.52	[3.52 ; 9.99]	7.22	[6.14 ; 8.79]	9.82	[7.0 ; 11.60]	0.176
<b>Cu- S (µg/L)</b>	582	[570.0 ; 697.0]	735	[646.0 ; 822.0]	750	[681.0 ; 851.0]	0.23
<b>Zn- S (mg/L)</b>	4.84	[4.50 ; 6.15]	5.20	[4.87 ; 5.68]	5.93	[4.79 ; 6.41]	0.308
<b>Ni- S (µg/L)</b>	1.04	[0.91 ; 1.08]	1.18	[0.97 ; 1.32]	1.16	[1.03 ; 1.45]	0.308
<b>Cr- S (µg/L)</b>	0.57	[0.46 ; 0.67]	0.61	[0.56 ; 0.64]	0.59	[0.52 ; 0.65]	0.829

*Q1 : premier quartile ; Q3 : troisième quartile*

Nous notons que 50% des soudeurs ont une corpulence normale et qu'aucune différence significative n'est enregistrée pour les métaux sanguins dosés.

Par ailleurs, les résultats montrent des valeurs élevées de Mn-S, Cu-S et Zn-S chez les soudeurs ayant un IMC entre 25 et 30 Kg/m<sup>2</sup>. Alors que pour Cd-S, Ni-S et Cr-S, les niveaux augmentent chez les soudeurs avec un IMC entre 18.5 et 25 Kg/m<sup>2</sup>.

Pour ce qui est du Pb-S, le taux le plus important est enregistré chez les soudeurs ayant un IMC entre 16.5 et 18.5 Kg/m<sup>2</sup>. Néanmoins, les résultats de cette catégorie pourraient être peu représentatifs vu l'effectif réduit des sujets (03).

### **c- Variation des métaux sanguins en fonction du statut tabagique :**

Dans le but d'étudier la variation des métaux sanguins en fonction du statut tabagique, les soudeurs sont répartis en trois groupes : non-fumeur, fumeur et ex-fumeur. Les résultats sont présentés dans le tableau N°15.

Tableau N °15 : Variation des métaux sanguins en fonction du statut tabagique chez les soudeurs

Statut tabagique Métaux	Non-Fumeur N=13		Fumeur N=13		Ex- fumeur N=04		P
	Médiane	[Q1, Q3]	Médiane	[Q1, Q3]	Médiane	[Q1, Q3]	
<b>Pb- S (µg/L)</b>	33	[29.0 ; 43.0]	36	[31.0 ; 59.0]	29	[20.50 ; 56.0]	0.650
<b>Cd- S (µg/L)</b>	0.36	[0.26 ; 0.50]	1.04	[0.76 ; 1.28]	0.29	[0.24 ; 0.57]	<b>0.0003</b>
<b>Mn- S (µg/L)</b>	9.11	[6.39 ; 11.14]	7.86	[7.16 ; 8.79]	5.87	[4.56 ; 7.91]	0.173
<b>Cu- S (µg/L)</b>	727	[666.0 ; 793.0]	754	[697.0 ; 822.0]	631	[565.50 ; 799.50]	0.481
<b>Zn-S (mg/L)</b>	5.94	[5.36 ; 6.32]	5.10	[ 4.50 ; 5.70]	4.66	[3.96 ; 4.86]	<b>0.008</b>
<b>Ni- S (µg/L)</b>	1.06	[0.99 ; 1.32]	1.17	[1.08 ; 1.29]	0.99	[0.94 ; 1.22]	0.438
<b>Cr- S (µg/L)</b>	0.59	[0.55 ; 0.66]	0.61	[0.57 ; 0.64]	0.55	[0.50 ; 0.70]	0.789

*Q1 : premier quartile ; Q3 : troisième quartile*

Les résultats montrent que Pb-S, Cd-S, Ni-S, Cr-S et Cu-S ont tendance à augmenter chez les fumeurs comparés aux non-fumeurs. Particulièrement une augmentation significative est enregistrée pour le Cd-S.

En ce qui concerne Zn-S et Mn-S, ils augmentent chez les non-fumeurs avec une tendance significative pour le Zn-S.

### **d- Variation des métaux sanguins en fonction de l'ancienneté au travail :**

L'impact de l'ancienneté au travail sur la variation des métaux sanguins chez les soudeurs est évalué et les résultats sont donnés dans le tableau N°16.

Tableau N°16 : Variation des métaux sanguins en fonction de l'ancienneté au travail chez les soudeurs

Ancienneté (ans) Métaux	[1-10] N=09		] 10-20] N=15		> 20 N=06		P
	Médiane	[Q1, Q3]	Médiane	[Q1, Q3]	Médiane	[Q1, Q3]	
<b>Pb- S (µg/L)</b>	29	[24.0 ; 43.0]	37	[24.0 ; 44.0]	47	[35.00 ; 66.0]	0.238
<b>Cd- S (µg/L)</b>	0.50	[0.36 ; 0.73]	0.38	[0.26 ; 0.83]	1.01	[0.77 ; 1.42]	<b>0.021</b>
<b>Mn- S (µg/L)</b>	8.40	[6.39 ; 8.58]	8.79	[5.59 ; 9.68]	9.16	[7.16 ; 11.14]	0.587
<b>Cu- S (µg/L)</b>	735	[646.0 ; 833.0]	696	[582.0 ; 793.0]	789	[725.0 ; 930.0]	0.208
<b>Zn- S (mg/L)</b>	5.10	[4.39 ; 6.16]	5.20	[4.84 ; 5.97]	5.81	[5.68 ; 6.02]	0.419
<b>Ni- S (µg/L)</b>	1.18	[1.06 ; 1.26]	1.08	[1.00 ; 1.43]	1.16	[0.97 ; 1.39]	0.97
<b>Cr- S (µg/L)</b>	0.59	[0.56 ; 0.65]	0.57	[0.49 ; 0.64]	0.62	[0.6 ; 0.64]	0.324

*Q1 : premier quartile ; Q3 : troisième quartile*

Du tableau 16, on peut constater une augmentation dans les niveaux des métaux sanguins en fonction de l'ancienneté d'exposition. D'ailleurs les valeurs les plus élevées en métaux sont enregistrées chez les sujets ayant une ancienneté qui dépasse 20 ans, surtout pour le Cd-S qui augmente significativement. Alors qu'on note que le Ni-S augmente chez les sujets ayant une ancienneté inférieure à 10 ans.

### **3-1-2 Au niveau urinaire :**

#### **3-1-2-1 Dosage des métaux urinaires dans la population de l'étude :**

Le tableau N°17 rapporte les concentrations des métaux urinaires chez les sujets de l'étude.

Tableau N°17 : Les métaux urinaires dans la population de l'étude

	Soudeurs N=30		Contrôles N=30		Comparaisons brutes S vs C P	Comparaisons ajustées S vs C P*
	Médiane	[Q1-Q3]	Médiane	[Q1-Q3]		
<b>Pb-U (µg/L)</b>	1.63	[0.79 ; 3.09]	1.41	[0.79 ; 1.94]	0.355	0.080
<b>Cd-U (µg/L)</b>	0.41	[0.27 ; 0.54]	0.62	[0.35 ; 0.81]	0.069	0.062
<b>Mn-U (µg/L)</b>	0.58	[0.46 ; 1.02]	0.49	[0.35 ; 0.67]	<b>0.015</b>	<b>0.006</b>
<b>Cu-U (µg/L)</b>	8.93	[5.27 ; 12.69]	8.58	[6.85 ; 13.87]	0.429	0.875
<b>Zn-U (mg/L)</b>	0.39	[0.26 ; 0.62]	0.4	[0.2 ; 0.65]	0.929	0.583
<b>Ni-U (µg/L)</b>	1.09	[0.25 ; 1.86]	0.97	[0.55 ; 1.36]	0.720	0.789
<b>Cr-U (µg/L)</b>	0.94	[0.79 ; 1.1]	0.57	[0.37 ; 0.75]	<b>&lt;0.0001</b>	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Al-U (µg/L)</b>	2.05	[1.0 ; 7.08]	2.72	[1.0 ; 5.01]	0.975	0.789
<b>Pb-U (µg/g Créât)</b>	1.62	[1.2 ; 2.28]	1.03	[0.68 ; 1.8]	0.059	<b>0.039</b>
<b>Cd-U (µg/g Créât)</b>	0.37	[0.24 ; 0.45]	0.4	[0.32 ; 0.63]	0.183	0.080
<b>Mn-U (µg/g Créât)</b>	0.7	[0.43 ; 0.89]	0.39	[0.22 ; 0.52]	<b>0.0005</b>	<b>0.042</b>
<b>Cu-U (µg/g Créât)</b>	8.07	[6.64 ; 10.13]	8.74	[6.98 ; 10.22]	0.785	0.808
<b>Zn-U (mg/g Créât)</b>	0.38	[0.29 ; 0.49]	0.36	[0.22 ; 0.46]	0.348	0.319
<b>Ni-U (µg/g Créât)</b>	1.06	[0.48 ; 1.51]	0.77	[0.51 ; 1.3]	0.438	0.511
<b>Cr-U (µg/g Créât)</b>	0.97	[0.61 ; 1.13]	0.45	[0.3 ; 0.62]	<b>&lt;0.0001</b>	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Al-U (µg/g Créât)</b>	2.63	[1.45 ; 5.78]	2.04	[1.43 ; 5.27]	0.655	0.978

p\* : Ajustement sur l'âge, l'IMC, le statut tabagique et l'ancienneté au travail  
 Q1 : premier quartile ; Q3 : troisième quartile ; S : soudeurs ; C : contrôles

Aucune différence significative n'est enregistrée entre les deux groupes, sauf pour le Mn-U ( $p=0.015$ ) et le Cr -U ( $p<0.0001$ ).

Les mêmes tendances statistiquement significatives sont retrouvées pour le Mn-U ( $p=0.0005$ ) et le Cr -U ( $p<0.0001$ ) et ce après ajustement à la créatinine et après la prise en compte des facteurs confondants (âge, IMC, statut tabagique et ancienneté au travail).

En ce qui concerne le Pb-U, il s'avère significativement plus élevé chez les soudeurs après ajustement aux facteurs confondants ( $p=0.039$ ).

### **3-1-2-2 Étude de la variation des marqueurs d'exposition au niveau urinaire :**

Ci-dessous, nous étudions l'effet des principaux facteurs confondants : l'âge, l'IMC, le statut tabagique et l'ancienneté au travail sur la variation des marqueurs d'exposition urinaires chez les soudeurs.

#### **a- Variation des métaux urinaires en fonction de l'âge :**

Le tableau N°18 donne les résultats des métaux urinaires en fonction de l'âge.

Tableau N° 18 : Variation des métaux urinaires en fonction de l'âge chez les soudeurs

Métaux \ Âge (ans)	[20-30] N=06		] 30-40] N=14		> 40 N=10		P
	Médiane	[Q1, Q3]	Médiane	[Q1, Q3]	Médiane	[Q1, Q3]	
<b>Pb-U (µg/L)</b>	1.55	[0.57 ; 4.29]	1.38	[0.79 ; 2.39]	2.55	[1.50 ; 3.80]	0.23
<b>Cd-U (µg/L)</b>	0.33	[0.27 ; 0.88]	0.38	[0.30 ; 0.53]	0.44	[0.22 ; 0.54]	0.96
<b>Mn-U (µg/L)</b>	0.82	[0.49 ; 1.76]	0.57	[0.41 ; 0.96]	0.62	[0.46 ; 1.31]	0.59
<b>Cu-U (µg/L)</b>	8.29	[5.50 ; 17.64]	10.84	[4.92 ; 13.06]	8.43	[5.27 ; 11.51]	0.76
<b>Zn-U (mg/L)</b>	0.49	[0.36 ; 1.13]	0.37	[0.26 ; 0.62]	0.32	[0.25 ; 0.62]	0.41
<b>Ni-U (µg/L)</b>	1.74	[0.25 ; 1.99]	0.81	[0.55 ; 1.52]	1.44	[0.25 ; 2.18]	0.76
<b>Cr -U (µg/L)</b>	0.96	[0.87 ; 1.24]	0.92	[0.82 ; 0.98]	0.91	[0.72 ; 1.15]	0.8
<b>Al -U (µg/L)</b>	1	[1.00 ; 5.27]	2.05	[1.00 ; 9.78]	2.99	[1.00 ; 6.17]	0.85
<b>Pb-U (µg/g Créât)</b>	1.50	[0.52 ; 2.10]	1.48	[1.15 ; 1.67]	2.64	[1.90 ; 3.19]	<b>0.02</b>
<b>Cd-U (µg/g Créât)</b>	0.26	[0.24 ; 0.53]	0.37	[0.25 ; 0.44]	0.43	[0.28 ; 0.48]	0.5
<b>Mn-U (µg/g Créât)</b>	0.79	[0.41 ; 1.11]	0.61	[0.43 ; 0.79]	0.82	[0.56 ; 1.17]	0.27
<b>Cu-U (µg/g Créât)</b>	6.88	[4.85 ; 11.61]	8.21	[5.47 ; 9.76]	8.84	[7.31 ; 10.13]	0.76
<b>Zn-U (mg/g Créât)</b>	0.45	[0.31 ; 0.55]	0.40	[0.29 ; 0.44]	0.36	[0.27 ; 0.43]	0.63
<b>Ni-U (µg/g Créât)</b>	1.29	[0.57 ; 1.81]	0.73	[0.48 ; 1.09]	1.44	[0.43 ; 1.65]	0.68
<b>Cr -U (µg/g Créât)</b>	0.75	[ 0.57 ; 1.13]	0.93	[0.57 ; 1.00]	1.05	[0.97 ; 1.13]	0.22
<b>Al -U (µg/g Créât)</b>	2.22	[0.92 ; 3.05]	2.28	[1.45 ; 7.38]	3.01	[1.72 ; 5.78]	0.64

*Q1 : premier quartile ; Q3 : troisième quartile*

Les niveaux les plus élevés pour Mn-U, Zn-U, Ni-U et Cr-U sont enregistrés chez les soudeurs dont l'âge varie entre 20 à 30 ans.

Le taux le plus élevé du Cu-U est enregistré dans le groupe d'âge de 30-40 ans. Quant aux niveaux du Pb-U, Cd-U et Al-U sont enregistrés chez les soudeurs dont l'âge dépasse 40 ans.

Après ajustement à la créatinine, des niveaux plus élevés de tous les métaux sauf le Zn-U sont enregistrés chez les soudeurs de plus de 40 ans. On note par ailleurs que le Pb-U augmente significativement dans ce groupe.

### **b- Variation des métaux urinaires en fonction de l'IMC :**

La variation des métaux dans l'urine en fonction de l'IMC est donnée dans le tableau N°19.

Tableau N° 19 : Variation des métaux urinaires en fonction de l'IMC chez les soudeurs

IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) Métaux	] 16.5-18.5] N=03		] 18.5-25] N=15		] 25-30] N=12		P
	Médiane	[Q1, Q3]	Médiane	[Q1, Q3]	Médiane	[Q1, Q3]	
<b>Pb-U (µg/L)</b>	3.19	[1.50 ; 3.80]	2	[1.31 ; 3.34]	0.98	[0.34 ; 2.22]	0.096
<b>Cd-U (µg/L)</b>	0.54	[0.22 ; 0.60]	0.45	[0.30 ; 0.80]	0.31	[0.22 ; 0.42]	0.115
<b>Mn-U (µg/L)</b>	1.02	[0.66 ; 2.02]	0.92	[0.46 ; 1.31]	0.47	[0.40 ; 0.57]	<b>0.02</b>
<b>Cu-U (µg/L)</b>	11.51	[8.41 ; 13.06]	9.41	[5.12 ; 12.26]	6.46	[5.10 ; 12.73]	0.723
<b>Zn-U (mg/L)</b>	0.57	[0.26 ; 0.64]	0.37	[0.26 ; 0.77]	0.39	[0.22 ; 0.55]	0.783
<b>Ni-U (µg/L)</b>	1.52	[1.17 ; 1.70]	1.83	[0.56 ; 2.18]	0.25	[0.25 ; 0.94]	<b>0.019</b>
<b>Cr -U (µg/L)</b>	1	[0.88 ; 1.15]	0.95	[0.82 ; 1.20]	0.86	[0.73 ; 0.97]	0.306
<b>Al -U (µg/L)</b>	6.17	[1.0 ; 15.85]	5.61	[1.0 ; 10.12]	1	[1.0 ; 2.05]	<b>0.048</b>
<b>Pb-U (µg/g Créât)</b>	2.28	[1.92 ; 3.19]	1.42	[1.20 ; 2.86]	1.62	[0.35 ; 1.88]	0.216
<b>Cd-U (µg/g Créât)</b>	0.43	[0.28 ; 0.45]	0.40	[0.35 ; 0.53]	0.26	[0.24 ; 0.40]	0.205
<b>Mn-U (µg/g Créât)</b>	0.73	[0.56 ; 2.59]	0.79	[0.55 ; 1.02]	0.55	[0.39 ; 0.82]	0.272
<b>Cu-U (µg/g Créât)</b>	9.67	[9.33 ; 10.78]	7.54	[5.08 ; 11.07]	8.21	[7.35 ; 9.95]	0.35
<b>Zn-U (mg/g Créât)</b>	0.41	[0.33 ; 0.54]	0.36	[0.29 ; 0.44]	0.39	[0.23 ; 0.57]	0.824
<b>Ni-U (µg/g Créât)</b>	1.43	[1.09 ; 1.50]	1.09	[0.65 ; 1.98]	0.48	[0.32 ; 0.87]	<b>0.017</b>
<b>Cr -U (µg/g Créât)</b>	0.97	[0.71 ; 1.13]	0.97	[0.61 ; 1.10]	0.93	[0.59 ; 1.37]	0.94
<b>Al -U (µg/g Créât)</b>	5.18	[1.28 ; 11.32]	3.79	[1.72 ; 7.38]	1.81	[0.80 ; 2.43]	0.057

Q1 : premier quartile ; Q3 : troisième quartile

Du tableau N°19, on note que les niveaux de Mn-U, Ni-U et Al-U varient significativement en fonction de l'IMC.

Par ailleurs, les concentrations les plus élevées de tous les métaux excepte Ni-U sont enregistrées chez les sujets ayant un IMC compris entre 16.5 à 18.5 Kg/m<sup>2</sup>.

Après ajustement à la créatinine, une augmentation significative du Ni-U est enregistrée chez les sujets ayant un IMC compris entre 16.5 à 18.5 Kg/m<sup>2</sup>.

En ce qui concerne le Mn-U, les taux les plus élevés sont enregistrés chez les sujets avec un IMC entre 18 et 25 Kg/m<sup>2</sup>. Il est à rappeler que les résultats des soudeurs ayant un IMC entre 16.5 et 18.5 Kg/m<sup>2</sup> pourraient être peu représentatifs vu l'effectif réduit des sujets (3).

### **c- Variation des métaux urinaires en fonction du statut tabagique :**

Afin d'étudier l'effet du statut tabagique sur la variation des métaux urinaires, les sujets exposés sont répartis en trois groupes : non-fumeur, fumeur et ex-fumeur.

Tableau N°20 : Variation des métaux urinaires en fonction du statut tabagique chez les soudeurs

	Non-Fumeur N=13		Fumeur N=13		Ex-Fumeur N=04		P
	Médiane	[Q1, Q3]	Médiane	[Q1, Q3]	Médiane	[Q1, Q3]	
<b>Pb -U (µg/L)</b>	0.96	[0.10 ; 2.37]	2.05	[1.52 ; 3.09]	2.42	[1.41 ; 3.67]	0.066
<b>Cd -U (µg/L)</b>	0.29	[0.17 ; 0.45]	0.53	[0.42 ; 0.72]	0.35	[0.26 ; 0.45]	0.054
<b>Mn -U (µg/L)</b>	0.46	[0.41 ; 0.66]	0.58	[0.50 ; 0.96]	1.66	[1.04 ; 2.01]	<b>0.041</b>
<b>Cu -U (µg/L)</b>	6.10	[4.92 ; 11.51]	12.09	[6.11 ; 13.06]	8.93	[8.43 ; 10.55]	0.477
<b>Zn -U (mg/L)</b>	0.44	[0.22 ; 0.62]	0.37	[0.28 ; 0.77]	0.33	[0.26 ; 0.51]	0.833
<b>Ni -U (µg/L)</b>	0.56	[0.25 ; 1.70]	1.43	[0.25 ; 1.86]	1.78	[0.86 ; 2.51]	0.404
<b>Cr -U (µg/L)</b>	0.89	[0.79 ; 0.96]	0.96	[0.77 ; 1.10]	1.04	[0.85 ; 1.45]	0.511
<b>Al -U (µg/L)</b>	1	[1.0 ; 5.27]	2.99	[1.53 ; 8.60]	6.79	[1.65 ; 19.09]	0.132
<b>Pb -U (µg/g Créât)</b>	1.20	[0.17 ; 1.85]	1.67	[1.42 ; 2.86]	2.17	[1.73 ; 2.70]	<b>0.041</b>
<b>Cd -U (µg/g Créât)</b>	0.27	[0.19 ; 0.38]	0.44	[0.38 ; 0.68]	0.32	[0.26 ; 0.40]	<b>0.02</b>
<b>Mn -U (µg/g Créât)</b>	0.56	[0.39 ; 0.79]	0.67	[0.44 ; 0.83]	1.19	[1.03 ; 1.90]	<b>0.021</b>
<b>Cu - U (µg/g Créât)</b>	8.08	[5.33 ; 9.67]	8.05	[ 7.31 ; 9.82]	9.16	[7.31 ; 10.93]	0.73
<b>Zn -U (mg/g Créât)</b>	0.40	[0.21 ; 0.54]	0.41	[0.32 ; 0.44]	0.35	[ 0.32 ; 0.37]	0.62
<b>Ni -U (µg/g Créât)</b>	0.64	[0.43 ; 1.43]	1.09	[0.57 ; 1.65]	1.48	[1.05 ; 1.92]	0.271
<b>Cr -U (µg/g Créât)</b>	0.89	[0.57 ; 1.24]	0.94	[0.71 ; 1.10]	1.05	[1.0 ; 1.10]	0.53
<b>Al -U (µg/g Créât)</b>	1.72	[0.92 ; 3.05]	3.01	[1.90 ; 6.58]	4.78	[2.0 ; 15.43]	0.148

*Q1 : premier quartile ; Q3 : troisième quartile*

Des niveaux élevés de métaux urinaires sont enregistrés chez les fumeurs comparés aux non-fumeurs, sauf pour le Zn-U.

La même tendance est enregistrée chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs après ajustement à la créatinine, notamment pour le Cd-U qui augmente significativement chez les soudeurs.

Des taux relativement identiques de Cu-U et Zn-U chez les fumeurs et les non-fumeurs sont notés.

Par ailleurs, les résultats enregistrés pour le groupe des ex-fumeurs pourraient être peu représentatifs vu l'effectif réduit des sujets (4).

### **d- Variation des métaux urinaires en fonction de l'ancienneté au travail :**

Les résultats de l'étude de la variation des métaux urinaires en fonction de l'ancienneté au travail chez les soudeurs sont donnés dans le tableau N°21.

Tableau N°21 : Variation des métaux urinaires en fonction de l'ancienneté au travail chez les soudeurs

Ancienneté (ans) Métaux	[1-10] N=09		] 10-20] N=15		> 20 N=06		P
	Médiane	[Q1, Q3]	Médiane	[Q1, Q3]	Médiane	[Q1, Q3]	
<b>Pb-U (µg/L)</b>	0.99	[0.73 ; 2.37]	2.05	[0.96 ; 3.34]	1.76	[1.30 ; 2.49]	0.605
<b>Cd-U (µg/L)</b>	0.30	[0.26 ; 0.37]	0.42	[0.22 ; 0.54]	0.49	[0.43 ; 0.66]	0.396
<b>Mn-U (µg/L)</b>	0.50	[0.46 ; 1.13]	0.66	[0.46 ; 1.31]	0.52	[0.45 ; 0.64]	0.585
<b>Cu-U (µg/L)</b>	5.50	[4.92 ; 9.90]	11.51	[6.10 ; 12.76]	6.46	[6.11 ; 12.09]	0.493
<b>Zn-U (mg/L)</b>	0.36	[ 0.26 ; 0.53]	0.40	[0.25 ; 0.62]	0.38	[ 0.26 ; 0.77]	0.994
<b>Ni-U (µg/L)</b>	0.55	[0.25 ; 1.83]	1.43	[0.55 ; 2.18]	1.26	[0.25 ; 1.77]	0.531
<b>Cr -U (µg/L)</b>	0.85	[0.79 ; 0.95]	0.96	[0.88 ; 1.19]	0.87	[0.73 ; 0.98]	0.318
<b>Al -U (µg/L)</b>	1	[1.0 ; 3.79]	5.95	[1.0 ; 10.12]	2.49	[1.0 ; 3.04]	0.455
<b>Pb-U (µg/g Créât)</b>	1.54	[1.15 ; 1.90]	1.80	[1.20 ; 2.42]	1.55	[1.42 ; 2.86]	0.769
<b>Cd-U ( µg/g Créât)</b>	0.35	[0.24 ; 0.48]	0.36	[0.19 ; 0.44]	0.44	[0.38 ; 0.68]	0.191
<b>Mn-U ( µg/g Créât)</b>	0.81	[0.66 ; 1.02]	0.73	[0.43 ; 1.17]	0.49	[0.41 ; 0.82]	0.411
<b>Cu-U (µg/g Créât)</b>	8.34	[4.85 ; 11.07]	8.81	[7.08 ; 9.82]	7.65	[6.64 ; 8.05]	0.749
<b>Zn-U (mg/g Créât)</b>	0.44	[0.31 ; 0.55]	0.36	[0.29 ; 0.43]	0.41	[0.27 ; 0.44]	0.687
<b>Ni-U (µg/g Créât)</b>	0.65	[0.48 ; 1.09]	1.09	[0.48 ; 1.71]	1.08	[0.36 ; 1.51]	0.707
<b>Cr -U (µg/g Créât)</b>	1.13	[0.61 ; 1.34]	0.97	[0.71 ; 1.07]	0.92	[0.60 ; 1.03]	0.491
<b>Al -U (µg/g Créât)</b>	2.07	[1.57 ; 2.88]	4.52	[1.43 ; 7.38]	2.74	[1.43 ; 3.18]	0.703

Q1 : premier quartile ; Q3 : troisième quartile

Le tableau N° 21, révèle une augmentation de tous les métaux urinaires sauf le Cd-U, chez les sujets avec une ancienneté au travail variant entre 10 à 20 ans.

Après ajustement à la créatinine, cette augmentation est constatée pour Pb-U, Cu-U, Ni-U et Al-U. Quant aux sujets ayant une ancienneté dépassant les 20 ans, les niveaux les plus élevés sont enregistrés pour Cd-U.

Les différences enregistrées en fonction de l'ancienneté restent par ailleurs non significatives pour tous les métaux dosés.

### 3-2 Système hématologique :

#### 3-2-1 Les paramètres hématologiques dans la population de l'étude :

Les résultats du dosage des paramètres hématologiques chez les sujets de l'étude sont présentés dans le tableau N°22.

**Tableau N° 22 : Les paramètres hématologiques dans la population d'étude**

	Normes	Soudeurs N=26		Contrôles N=23		P
		Médiane	[Q1, Q3]	Médiane	[Q1, Q3]	
<b>Globules rouges, 10<sup>6</sup> µL</b>	<b>4.00 – 5.50</b>	4.85	[4.62 ; 5.07]	4.65	[4.45 ; 5.06]	0.085
<b>Hémoglobine, g/dL</b>	<b>12.0 – 18.0</b>	14.05	[13.3 ; 14.6]	14.0	[13.7 ; 14.6]	0.818
<b>Hématocrites (%)</b>	<b>36.00 – 52.00</b>	44.9	[42.93 ; 47.13]	44.3	[42.95 ; 45.8]	0.82
<b>Lymphocytes, 10<sup>9</sup> µL</b>	<b>1.30 – 4.00</b>	2.19	[1.99 ; 2.62]	2.17	[1.85 ; 2.55]	0.818
<b>Monocytes, 10<sup>9</sup> µl</b>	<b>0.15 – 0.70</b>	0.42	[0.31 ; 0.51]	0.42	[0.37 ; 0.46]	0.771
<b>Granulocytes, 10<sup>9</sup> µL</b>	<b>2.50 – 7.50</b>	4.34	[3.18 ; 5.2]	3.7	[3.22 ; 4.29]	0.078
<b>Lymphocytes (%)</b>	<b>25.0 – 40.0</b>	33.3	[27.3 ; 38.1]	34.7	[32.2 ; 37.7]	0.266
<b>Monocytes (%)</b>	<b>3.0 – 7.0</b>	5.85	[4.8 ; 7.5]	6.2	[5.9 ; 7.6]	0.233
<b>Granulocytes (%)</b>	<b>50.0 – 75.0</b>	58.35	[55.4 ; 67.3]	58.6	[51.4 ; 60.8]	0.302

*Q1 : premier quartile ; Q3 : troisième quartile*

Tous les résultats enregistrés sont dans les normes et aucune différence significative n'est constatée entre les deux groupes pour les paramètres hématologiques mesurés.

### 3-2-2 Impacts du plomb sur la synthèse de l'hème :

Afin de vérifier l'impact de l'exposition au plomb sur la synthèse de l'hème, deux paramètres d'effet précoces sont déterminés : l'acide delta-amino-lévlulinique (ALA-urinaire) et les protoporphyrines de zinc (PPZ).

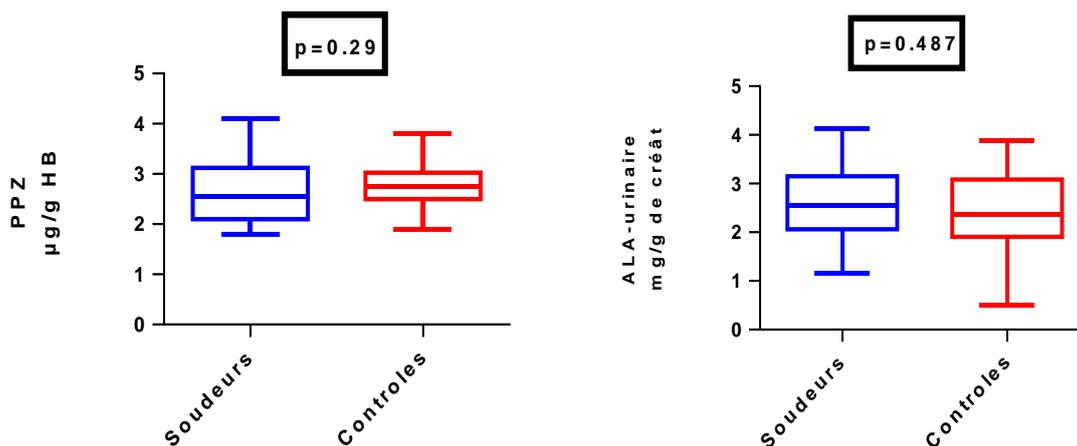


Fig.29 : Les marqueurs précoces de l'exposition au plomb dans la population de l'étude

La figure N°29 montre clairement qu'il n'y'a aucune différence significative entre les deux groupes de l'étude pour les PPZ et l'ALA-urinaire.

### 3-3 Stress oxydant :

Deux paramètres de stress oxydant sont analysés dans la population de l'étude : le statut antioxydant total (SAT) et le Malondialdéhyde (MDA).

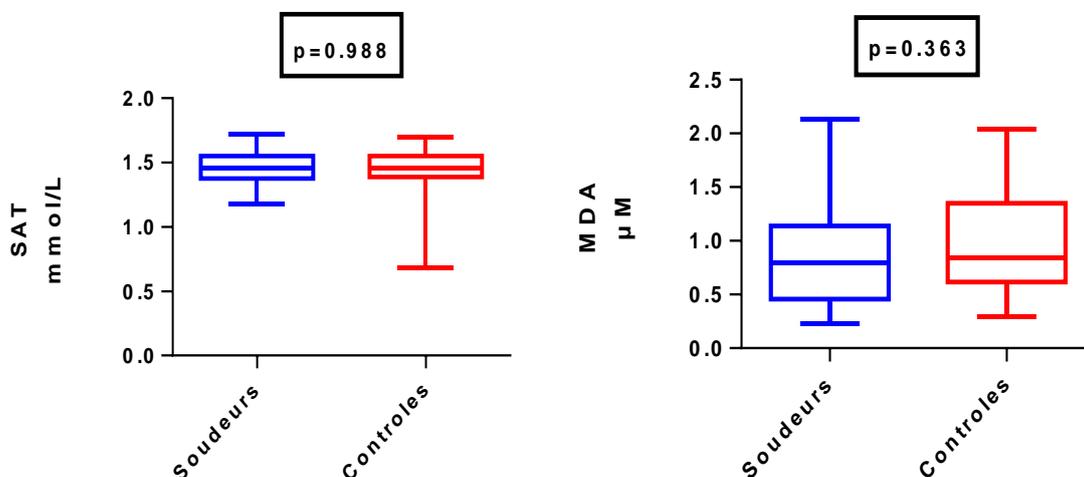


Fig.30 : Les paramètres du stress oxydant dans la population de l'étude

Aucune différence significative n'est notée entre les deux groupes de l'étude pour les paramètres du stress oxydant dosés (figure N° :30).

### 3-4 Fonction glomérulaire :

La fonction glomérulaire est explorée par le dosage de l'albuminurie qui est un biomarqueur d'effet.

**Tableau N°23 :** L'albuminurie dans la population de l'étude

	Soudeurs N=30		Contrôles N=30		P
	Médiane	[Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> ]	Médiane	[Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> ]	
Albuminurie (mg/L)	5.6	[2.33 ; 7.78]	5.75	[2.65 ; 8.95]	0.68
Albuminurie (mg/g de créat)	4.62	[2.45 ; 6.5]	5.29	[3.32 ; 6.98]	0.8

*Q1 : premier quartile ; Q3 : troisième quartile*

Les niveaux de l'albumine urinaire dans la population de l'étude sont inférieurs aux normes [ $<30$  mg/g créatinine et  $<30$  mg/L (Ferguson et al, 2008 ; Mogensen et al, 1995)] (tableau 23). De plus il est à noter que les niveaux albuminurie ne sont statistiquement différents entre les exposés et les contrôles.

### 3-5 Les miRNAs :

#### 3-5-1 Les miRNAs dans la population de l'étude :

Les niveaux des miRNAs chez les soudeurs et les contrôles, avant et après ajustement sont donnés dans le tableau N° :24.

**Tableau N° 24 :** Les miRNAs dans la population de l'étude

	Soudeurs N=30		Contrôles N=30		Comparaisons brutes S vs C	Comparaisons ajustées S vs C
	Médiane	[Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> ]	Médiane	[Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> ]	P	P*
<b>hsa-miR-21</b>	0.59	[0.36 ; 0.91]	1	[0.55 ; 1.98]	<b>0.008</b>	<b>0.017</b>
<b>hsa-miR-146a</b>	0.86	[0.36 ; 1.73]	1	[0.51 ; 2.12]	0.223	0.476
<b>hsa-miR-155</b>	0.92	[0.54 ; 1.22]	1	[0.68 ; 1.82]	<b>0.046</b>	0.061

*p\* : Ajustement sur l'âge, IMC, statut tabagique et ancienneté au travail  
Q1 : premier quartile ; Q3 : troisième quartile ; S : soudeurs ; C : contrôles*

Le tableau N°24 révèle des différences significatives entre les deux groupes pour miR-21 ( $p=0.008$ ) et miR-155 ( $p=0.046$ ). Cependant, après ajustement en fonction de l'âge, l'IMC, le statut tabagique et l'ancienneté au travail, un résultat significatif est enregistré uniquement pour le miR-21 ( $p=0.017$ ).

### 3-5-2 Variation des miRNAs en fonction des facteurs confondants :

Dans cette partie, nous étudions l'effet des principaux facteurs confondants (âge, IMC, statut tabagique et ancienneté au travail) sur la variation du miR-21, miR-146a et miR-155 chez les soudeurs.

#### a- Variation des miRNAs en fonction de l'âge :

Les résultats de l'étude de la variation des trois miRNAs plasmatiques (miR-21, miR-146a et miR-155) en fonction de l'âge des soudeurs, sont présentés dans le tableau N°25.

**Tableau N°25 :** Variation des miRNAs en fonction de l'âge chez les soudeurs

miRNAs \ Âge (ans)	] 20-30] N=06		] 30-40] N=14		> 40 N=10		P
	Médiane	[Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> ]	Médiane	[Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> ]	Médiane	[Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> ]	
<b>hsa-miR-21</b>	1.05	[0.42 ; 1.66]	0.56	[0.27 ; 0.91]	0.58	[0.31 ; 0.65]	0.207
<b>hsa-miR-146a</b>	2.30	[0.86 ; 3.69]	0.82	[0.3 ; 1.15]	0.61	[0.32 ; 1.16]	0.066
<b>hsa-miR-155</b>	1.27	[0.85 ; 1.39]	0.72	[0.49 ; 1.21]	0.93	[0.5 ; 0.97]	0.205

*Q1 : premier quartile ; Q3 : troisième quartile*

Nous notons que les niveaux les plus élevés pour les trois miRNAs sont enregistrés chez les soudeurs ayant un âge qui varie entre 20 et 30 ans, avec une augmentation à la limite de signification pour miR-146a.

#### b- Variation des miRNAs en fonction de l'IMC :

La variation des miRNAs plasmatiques en fonction de l'IMC est donnée dans le tableau N°26.

**Tableau N° 26 :** Variation des miRNAs en fonction de l'IMC chez les soudeurs

miRNAs \ IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	] 16.5-18.5] N=03		] 18.5-25] N=15		] 25-30] N=12		P
	Médiane	[Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> ]	Médiane	[Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> ]	Médiane	[Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> ]	
<b>hsa-miR-21</b>	0.39	[0,1 ; 1.14]	0.59	[0.31 ; 1.32]	0.65	[0.36 ; 0.87]	0.655
<b>hsa-miR-146a</b>	0.61	[0.24 ; 1.73]	0.91	[0.3 ; 1.6]	0.79	[0.37 ; 2.12]	0.878
<b>hsa-miR-155</b>	0.84	[0.42 ; 1.68]	0.97	[0.5 ; 1.32]	0.60	[0.55 ; 0.96]	0.673

*Q1 : premier quartile ; Q3 : troisième quartile*

Les résultats des miR-146a et miR-155 ont tendance à augmenter dans la catégorie ayant un IMC entre 18.5 et 25 Kg/m<sup>2</sup>. Par contre miR-21 est plus élevé chez les sujets ayant un IMC variant de 25 à 30 Kg/m<sup>2</sup>.

Ces différences restent par ailleurs non significatives pour les trois miRNAs étudiés.

**c- Variation des miRNAs en fonction du statut tabagique :**

Afin d'étudier l'effet du statut tabagique sur la variation du miR-21, miR-146a et miR-155 circulants, les soudeurs sont repartis en trois groupe : non-fumeur, fumeur et ex-fumeur.

**Tableau N °27 :** Variation des miRNAs en fonction du statut tabagique chez les soudeurs

miRNAs \ Statut tabagique	Non-Fumeur N=13		Fumeur N=13		Ex- fumeur N=04		P
	Médiane	[Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> ]	Médiane	[Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> ]	Médiane	[Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> ]	
<b>hsa-miR-21</b>	0.53	[0.40 ; 0.89]	0.59	[0.3 ; 0.79]	0.89	[0.45 ; 1.7]	0.689
<b>hsa-miR-146a</b>	0.85	[0.49 ; 1.60]	0.91	[0.32 ; 1.60]	1.05	[0.3 ; 3.48]	0.959
<b>hsa-miR-155</b>	0.6	[0.5 ; 1.22]	0.93	[0.55 ; 1.22]	1.32	[0.73 ; 2.2]	0.334

*Q1 : premier quartile ; Q3 : troisième quartile*

Nous notons que les niveaux des trois miRNAs sont plus élevés chez les fumeurs comparés aux non-fumeurs. Cependant, ces différences ne sont pas significatives.

**d- Variation des miRNAs en fonction de l'ancienneté au travail :**

Les résultats de l'étude de la variation des miRNAs en fonction de l'ancienneté au travail sont donnés dans le tableau N°28.

**Tableau N°28 :** Variation des miRNAs en fonction de l'ancienneté au travail chez les soudeurs

Ancienneté (ans) miRNAs	[1-10] N=09		] 10-20] N=15		> 20 N=06		P
	Médiane	[Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> ]	Médiane	[Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> ]	Médiane	[Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> ]	
<b>hsa-miR-21</b>	1.09	[0.42 ; 1.71]	0.59	[0.39 ; 0.79]	0.30	[0.26 ; 0.79]	0.093
<b>hsa-miR-146a</b>	1.64	[0.83 ; 3.82]	0.84	[0.3 ; 1.16]	0.37	[0.19 ; 2.34]	0.069
<b>hsa-miR-155</b>	1.08	[0.72 ; 1.83]	0.84	[0.5 ; 1.22]	0.71	[0.44 ; 0.97]	0.255

*Q1 : premier quartile ; Q3 : troisième quartile*

Les taux les plus élevés des trois miRNAs étudiés sont enregistrés chez les soudeurs ayant une ancienneté inférieure à 10 ans. Néanmoins, aucune différence significative n'est enregistrée pour les trois miRNAs étudiés.

**IV- ANALYSES CORRÉLATIVES :**

Dans cette partie, nous nous sommes intéressés à l'étude des différentes corrélations entre les miRNAs et les métaux sanguins et urinaires chez les soudeurs.

**4-1 Corrélations entre les miRNAs et les métaux sanguins :**

Les résultats des corrélations entre les trois miRNAs plasmatiques étudiés et les métaux sanguins sont donnés dans le tableau N°29.

**Tableau N° 29** : Corrélation entre les miRNAs et les métaux sanguins chez les soudeurs

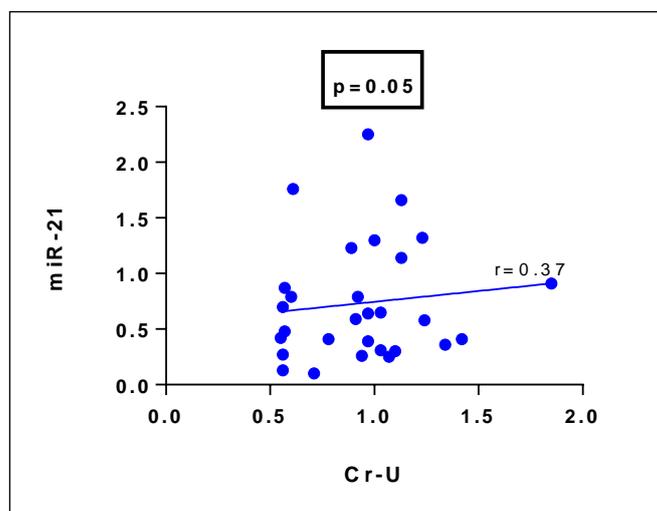
	<b>miR-21</b>	<b>miR-146a</b>	<b>miR-155</b>
<b>Pb- S (µg/L)</b>	r = - 0.29 p = 0.126	r = - 0.19 p = 0.337	r = - 0.16 p = 0.401
<b>Cd- S (µg/L)</b>	r = - 0.16 p = 0.412	r = - 0.05 p = 0.807	r = 0.028 p = 0.887
<b>Mn- S (µg/L)</b>	r = - 0.21 p = 0.284	r = - 0.17 p = 0.389	r = - 0.34 p = 0.075
<b>Cu- S (µg/L)</b>	r = 0.066 p = 0.736	r = 0.107 p = 0.58	r = - 0.01 p = 0.961
<b>Zn- S (mg/L)</b>	r = - 0.14 p = 0.469	r = - 0.09 p = 0.644	r = - 0.29 p = 0.124
<b>Ni- S (µg/L)</b>	r = 0.07 p = 0.722	r = - 0.06 p = 0.746	r = - 0.17 p = 0.38
<b>Cr -S (µg/L)</b>	r = 0.144 p = 0,457	r = 0.054 p = 0,782	r = 0.057 p = 0,77

*r*: coefficient de corrélation de Spearman

Du tableau 29, nous constatons qu'aucune corrélation significative n'est enregistrée entre les trois miRNAs circulants étudiés et les métaux sanguins chez les soudeurs.

#### 4-2 Corrélations entre les miRNAs et les métaux urinaires :

Les résultats des corrélations significatives entre les miRNAs circulants (miR-21, miR-146a et miR-155) et les métaux urinaires sont illustrés par les figures 26,27 et 28.

**Fig.31** : Corrélation entre miR-21 et Cr-U chez les soudeurs

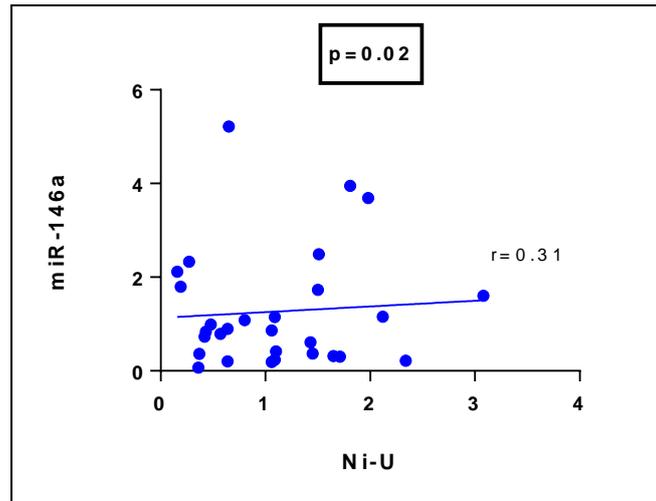


Fig. 32 : Corrélation entre le miR-146a et Ni-U chez les soudeurs

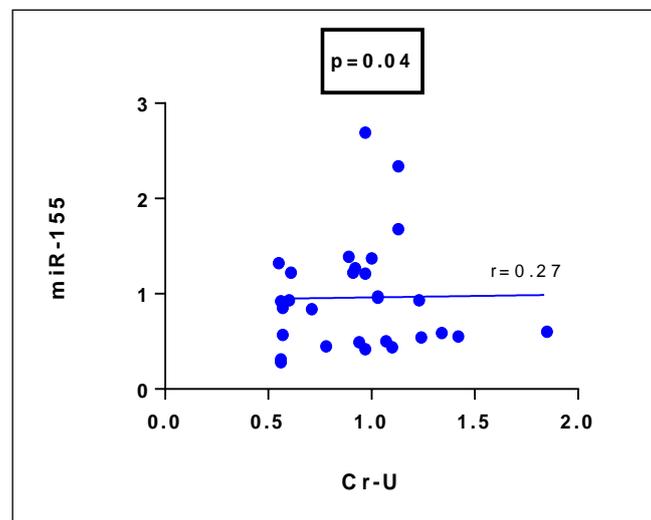


Fig. 33: Corrélation entre le miR-155 et Cr-U chez les soudeurs

En dépit du manque de puissance statistique, des corrélations significatives entre miR-21 et Cr-U ( $r=0.37$ ,  $p=0.005$ ), miR-146a et Ni-U ( $r=0.31$ ,  $p=0.02$ ), miR-155 et Cr-U ( $r=0.27$ ,  $p=0.04$ ) sont enregistrées chez les soudeurs.

## V- ANALYSES MULTIVARIÉES :

Des analyses multivariées ont été conduites entre les miRNAs et la variable groupe (exposés versus contrôles) avec comme facteurs confondants l'âge, statut tabagique, l'albumine, l'ancienneté au travail et le Cr-U et le Ni-U. Ces deux derniers biomarqueurs ont été ajoutés parce que les analyses bivariées avaient mises en évidence des associations

avec les miRNAs. Ceci permet de comparer les groupes en tenant compte des autres facteurs susceptibles d'expliquer les différences entre groupes.

**Tableau N° 30 : Analyses multivariées chez les soudeurs**

Variables dépendentes	Variables indépendents	R <sup>2</sup>	Valeur estimée	IC à 95%	P
<b>miR-21</b>		0.32			
	<i>Age</i>		-0.015	[-0.056; 0.026]	0.477
	<i>IMC</i>		0.025	[-0.051; 0.100]	0.512
	<i>Statut tabagique</i>				0.748
	1 vs 3		-0.134	[-0.937; 0.668]	
	2 vs 3		0.095	[-0.668; 0.858]	
	<i>Exposition (S vs C)</i>		-0.593	[-1.230; 0.044]	0.067
	<i>Ancienneté</i>		-0.040	[-0.082; 0.003]	0.069
	<i>Albuminurie</i>		0.002	[-0.019; 0.023]	0.841
	<i>Cr-U</i>		-0.367	[-1.105; 0.371]	0.322
<i>Ni-U</i>		0.301	[-0.081; 0.683]	0.119	
<b>miR-146a</b>		0.29			
	<i>Age</i>		0.020	[-0.063; 0.103]	0.629
	<i>IMC</i>		0.066	[-0.086; 0.219]	0.387
	<i>Statut tabagique</i>				0.180
	1 vs 3		-0.259	[-1.881; 1.364]	
	2 vs 3		0.841	[-0.702; 2.384]	
	<i>Exposition (S vs C)</i>		-0.655	[-1.943; 0.633]	0.312
	<i>Ancienneté</i>		-0.113	[-0.199; -0.026]	<b>0.012</b>
	<i>Albuminurie</i>		0.017	[-0.026; 0.060]	0.429
	<i>Cr-U</i>		0.144	[-1.349; 1.636]	0.847
<i>Ni-U</i>		0.835	[0.063; 1.607]	<b>0.035</b>	
<b>miR-155</b>		0.33			
	<i>Age</i>		0.001	[-0.037; 0.038]	0.975
	<i>IMC</i>		-0.008	[-0.077; 0.060]	0.813
	<i>Statut tabagique</i>				0.131
	1 vs 3		-0.281	[-1.009; 0.447]	
	2 vs 3		0.279	[-0.414; 0.971]	
	<i>Exposition (S vs C)</i>		-0.533	[-1.111; 0.044]	0.070
	<i>Ancienneté</i>		-0.050	[-0.089; -0.012]	<b>0.012</b>
	<i>Albuminurie</i>		0.008	[-0.011; 0.027]	0.415
	<i>Cr-U</i>		-0.005	[-0.675; 0.665]	0.988
<i>Ni-U</i>		0.225	[-0.121; 0.572]	0.197	

1: Non-fumeurs; 2: Fumeurs; 3: Ex-fumeurs; S : soudeurs, C: contrôles

Les résultats de l'analyse multivariée montrent que la diminution du miR-21 enregistrée chez les soudeurs dépend à la fois de l'exposition et de l'ancienneté, avec un « p » à la limite de la signification (p=0.067, p=0.069 respectivement).

La multivariée montre par ailleurs que les résultats du miR-146a dépendent significativement et de l'ancienneté et du Ni-U (p=0.012, p=0.035 respectivement).

Quant au miR-155, sa diminution chez les soudeurs s'est avérée dépendent de l'exposition avec un « p » à la limite de signification ( $p=0.070$ ) et significativement de l'ancienneté ( $p=0.012$ ).

# **DISCUSSION**

**L**es fumées de soudage posent un véritable problème de santé publique, d'autant plus que le nombre de soudeurs à travers le monde est en croissance continue. Cependant, leurs impacts sur la fonction rénale demeurent jusqu'à présent confus.

La présente étude réalisée chez des soudeurs de la région de Tlemcen dans l'Ouest de l'Algérie, contribue à fournir un état descriptif et analytique des répercussions de l'exposition aux fumées de soudage sur la fonction rénale.

Nous avons recherché les relations entre les concentrations sanguines et/ou urinaires des métaux considérés comme biomarqueurs d'exposition interne et les niveaux plasmatiques de trois miRNAs i.e. miR-21, miR-146a et miR-155, décrits pour être impliqués dans l'insuffisance rénale ; en tenant en compte des caractéristiques des sujets : âge, IMC, statut tabagique et ancienneté au travail.

Nous avons aussi analysé la présence d'éventuelles perturbations des paramètres hématologiques, du statut redox et de l'albuminurie chez les soudeurs.

Malgré de petit effectif et les faibles niveaux d'imprégnation métalliques enregistrés dans le présent travail, des résultats importants ont été enregistrés. Une diminution respective de 41% et 7% dans les niveaux plasmatiques de miR-21 et miR-155 a été constatée chez les soudeurs. L'ajustement des données aux facteurs confondants (âge, IMC, statut tabagique, ancienneté au travail) a révélé toutefois, une diminution significative uniquement pour miR-21. Les analyses corrélatives ont révélé des associations significatives entre miR-21 et Cr-U, entre miR-155 et Cr-U, entre miR-146a et Ni-U. L'étude multivariée (i) a confirmé l'association significative entre miR-146a et Ni-U, (ii) a révélé que l'ancienneté au travail était le principal facteur responsable de la variation des miRNAs chez les soudeurs. Par ailleurs, aucune différence significative n'a été montrée entre les soudeurs et les contrôles pour les paramètres hématologiques, le statut redox et l'albuminurie. En outre, les niveaux des marqueurs d'effet précoces de l'exposition au plomb (ALA urinaire et PPZ) chez les soudeurs étaient comparables à ceux des contrôles.

## **I- IMPRÉGNATION AUX MÉTAUX, MARQUEURS D'EXPOSITION INTERNE ET PARAMÈTRES HÉMATOLOGIQUES :**

Les fumées de soudage constituent une des principales préoccupations de santé, notamment pour leur composition complexe contenant plusieurs métaux lourds. Le dosage des métaux dans les liquides biologiques (sang et urine) fournit des informations sur l'exposition actuelle ou ancienne (**Fréry et al, 2011**). Ainsi, dans le présent travail, nous avons dosé huit métaux dans le sang et les urines : le plomb, le cadmium, le chrome, le

nickel, le manganèse, le zinc, le cuivre et l'aluminium. La quantification de ces métaux a été effectuée par spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS).

Les résultats du dosage des métaux au niveau sanguin ont révélé une diminution de Zn-S et une augmentation de Ni-S significatives chez les soudeurs. Néanmoins après ajustement sur l'âge, l'IMC, le statut tabagique et l'ancienneté au travail, ces différences ne sont plus significatives. Dans la littérature, une diminution significative de zinc sérique a été rapportée par **Li et al (2004)** et **Wang et al (2008)** chez des soudeurs exposés principalement au Mn et ayant une ancienneté de 2-36 ans et 8.1 ans respectivement. Les auteurs pensent que l'altération de l'homéostasie du Zn pourrait potentialiser les dommages cellulaires résultant des espèces réactives de l'oxygène surtout que le Zn est un élément nécessaire pour la SOD.

Le dosage du nickel dans le sang et l'urine constitue un outil d'évaluation de l'exposition aux composés insolubles du nickel (**Rumchev, 2017**). En effet, la biosurveillance des concentrations du Ni dans le sang a été utilisée pour évaluer l'exposition dans plusieurs études conduites chez les soudeurs (**Botta et al, 2006 ; Danadevi, 2004 ; Gil et al, 2011 ; Rahkonen et al, 1983 ; Stridsklev et al, 2004**).

Les niveaux de Ni-S enregistrés dans le présent travail (1.16 µg/L) sont inférieurs aux valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte Française rapportées par **Cesbron et al (2013)** (1.4 µg/L) dans **Biotox (2018)**.

**Rahkonen et al (1983)** ont rapporté qu'il est difficile de comparer de manière exacte entre les concentrations de Ni déterminées dans les fluides humains dans différentes études, à cause des variations de l'exposition, des différentes méthodes d'échantillonnage et des difficultés rencontrées dans les analyses de ce métal entre autres. D'ailleurs si on compare nos résultats par rapport à d'autres études réalisées chez les soudeurs, on constate que des niveaux de Ni-S encore plus faibles que les nôtres ont été enregistrés en Espagne par **Gil et al (2011)** (ancienneté minimale de six mois) et en Allemagne par **Stridsklev et al (2004)** (ancienneté de 7ans en acier inoxydable). Par contraste, les taux de Ni-S chez nos soudeurs sont largement inférieurs à ceux rapportés en France par **Botta et al (2006)** ou à ceux rapportés en Inde par **Moitra et al (2018)** pour des anciennetés de travail respectives de trois ans (minimum) et 11.4 ans.

Au niveau urinaire, une augmentation dans les concentrations de Pb, Mn et Cr a été observée chez les soudeurs par rapport aux contrôles. Ces concentrations étaient néanmoins inférieures aux valeurs de référence récentes proposées par **Nisse et al (2017)** pour la population générale (Mn-U <1,33 µg/g de créatinine ; Pb-U < 2,79 µg/g de

créatinine) (**Biotox, 2018**). Rappelons par ailleurs que la plomburie spontanée (Pb-U) et la manganurie (Mn-U) sont considérées comme des indicateurs peu satisfaisants de l'exposition au plomb et au manganèse respectivement (**Biotox, 2018**). Le chrome urinaire est par ailleurs un indicateur biologique d'exposition (IBE) pour le suivi biologique des expositions professionnelles au chrome hexavalent et à ses composés (**Remy et al, 2018**). Les concentrations de Cr-U enregistrées chez les soudeurs sont non seulement supérieures à celles des contrôles mais aussi aux valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte Française rapportées dans **Biotox (2018)** par **Fréry (2011)** et **ANSES (2017)**, à savoir 0.65 µg/L ; 0,54 µg/g de créatinine.

Les résultats du Cr-U dans la présente étude rejoignent ceux rapportés récemment par **Ellingsen et al (2017)** chez 64 soudeurs masculins travaillant dans deux chantiers navals différents et ayant une ancienneté moyenne de 15 ans (versus 14 ans dans notre étude). En effet, les auteurs ont rapporté des niveaux de 1.1 µg/g de créatinine chez les soudeurs versus 0.97 µg/g de créatinine dans le présent travail.

Les niveaux des métaux sanguins et urinaires enregistrés dans le présents travail sont dans l'ensemble proches des valeurs rencontrées dans la population générale et pourraient être expliqués par le fait que nos ouvriers étaient polyvalents et ne faisaient pas de la soudure à plein temps. En plus, ils travaillaient rarement dans des endroits clos.

La faible exposition urinaire et sanguine retrouvées dans notre étude pourrait par ailleurs être due au fait que les échantillons de sang et d'urine ont été prélevés le matin au début de la journée de travail seulement. Dans ce contexte, rappelons que **Botta el al (2006)** n'ont pas rapporté de différence dans les concentrations sanguines et urinaires des métaux mesurés (Al, Cd, Co, Cr, Ni et Pb) dans les échantillons des soudeurs au début et à la fin de la même semaine de travail (ancienneté minimale de trois ans). Aussi dans une étude menée par le Health and Safety Laboratory, **Coldwell et Keen (2010)** n'ont enregistré aucune différence significative pour le chrome et le nickel urinaires mesurés avant et après poste, chez des soudeurs exposés aux fumées d'acier inoxydable provenant de huit entreprises différentes (ancienneté non mentionnée).

Les répercussions de l'exposition au plomb sur les paramètres hématologiques ont été évaluées en mesurant deux marqueurs d'effet précoces : l'acide δ aminolévulinique (ALA U) et la protoporphyrine-zinc (PPZ).

Les résultats de l'ALA U, reflétant l'imprégnation au plomb et son action toxique sur la voie de synthèse de l'hème (**Biotox, 2018**), étaient comparables entre les soudeurs et les contrôles, tout en restant inférieurs aux valeurs de référence rapportées en France dans

**Biotox (2018)** par **Pillière et al (2004)**, donc inférieur à 4 mg/g de créatinine. Dans la littérature, **Selander et al (1970)** ont rapporté que l'ALA U n'augmente qu'à partir d'une plombémie de 40 µg/dL. Cependant, **Roels et al (1975)** n'ont pas enregistré de changements dans les niveaux de l'ALA U pour un taux de plombémie variant entre 30-45 µg/dL. **Makino et al (2000)** ont indiqué que l'exposition des travailleurs à de très faibles niveaux d'exposition de plomb n'induit pas d'augmentation des niveaux de l'ALA U. Ainsi en pratique, l'ALA U n'est pas utilisé dans la surveillance des travailleurs exposés au plomb quand leur plombémie est inférieure aux valeurs limites réglementaires (**Biotox, 2018**). En ce qui concerne les résultats de la PPZ, ils étaient comparables entre les deux groupes (contrôles et exposés) confirmant la faible exposition au plomb (PPZ < 3 µg/g. Hb). De manière générale, la PPZ augmente dès que la plombémie atteint 200 µg/L (**Biotox, 2018**), ce qui dépasse largement les niveaux de plombémie enregistrés dans la présente étude (35.5 µg/L chez les soudeurs).

Nous avons aussi déterminé le taux de l'hémoglobine, des lymphocytes, des monocytes, des granulocytes, des hématocrites et des globules rouges chez 26 soudeurs (87%) et 23 sujets non exposés (77%). Les résultats de tous les paramètres mesurés étaient dans les normes et aucune différence significative n'a été enregistrée entre les deux groupes. Dans la littérature, **Scharrer et al (2007)** ont déterminé certains paramètres hématologiques en exposant 20 sujets sains (volontaires) pendant 1 h à des niveaux élevés de fumées de soudage. Les résultats de cette étude expérimentale n'ont montré aucune différence significative dans le nombre de globules blancs, dans les pourcentages de neutrophiles et de lymphocytes ou dans les concentrations d'hémoglobine chez ces sujets avant et après exposition aux fumées de soudage. Chez des soudeurs Turques travaillant depuis au moins dix ans, **Dasdag et al (2002)** n'ont rapporté aucune différence significative dans les paramètres hématologiques, excepte pour les hématocrites.

En revanche, dans l'étude de **Järvela et al (2013)**, une inflammation légère et aiguë en termes d'augmentation des leucocytes sanguins totaux et des neutrophiles a été constatée en fin d'une journée de travail (8H), en plus d'une diminution significative des érythrocytes et de l'hémoglobine, chez 20 soudeurs exposés à des niveaux atmosphériques de 4 mg/m<sup>3</sup> (ancienneté moyenne de 13.7 ans). Dans l'étude de **Kim et al (2005)**, les auteurs ont observé des réponses inflammatoires systémiques aiguës suite à des expositions professionnelles à des niveaux élevés de particules fines dans une cohorte de soudeurs ayant une médiane d'ancienneté de 3ans. En effet, une augmentation immédiate a été observée dans les numérations de globules blancs périphériques, principalement les

neutrophiles, mais l'effet aigu sur les globules blancs n'a été constaté que chez les non-fumeurs. Quant à **Palmer et al (2006)**, ils ont rapporté des niveaux significativement élevés des basophiles et des éosinophiles chez les 27 soudeurs exposé potentiellement aux fumées de soudage et ayant une ancienneté allant de 6 mois à 44 ans (médiane=10 ans). Selon les auteurs, cette augmentation des basophiles et des éosinophiles pouvait être le résultat par des lésions épithéliales pulmonaires induites par les fumées de soudage.

La détermination de la concentration en hémoglobine est d'un grand intérêt pour l'appréciation d'une anémie d'une façon fiable (**INSERM, 1999 ; Wuillemin, 2017**). Un seuil de 130g d'hémoglobine par litre de sang, a été retenu par l'organisation mondiale de la santé pour parler d'une anémie chez le sexe masculin (**Wuillemin ,2017**). Dans notre présente étude, les taux d'hémoglobine des soudeurs étaient comparables à ceux des contrôles. Dans la littérature, **Ibeh et al (2016)** ont rapporté une association entre l'exposition professionnelle au monoxyde de carbone, à la phosphine et l'arsine (Trihydrure d'arsenic  $AsH_3$ ) libérés pendant le processus de soudage et la macrocytose, avec une réduction des hématocrites à des niveaux de l'anémie clinique. Les auteurs ont souligné l'implication de la consommation de l'alcool en plus de l'exposition prolongée (plus de 6 ans dans l'étude) aux fumées de soudage. Par ailleurs, **Qasim et Ahmed (2013)** ont rapporté dans leur étude expérimentale conduite chez 14 rats mâles albinos, une diminution de l'hémoglobine et des hématocrites après exposition intense aux fumées de soudage. Le mécanisme expliquant la diminution des paramètres hématologiques suite à cette intense exposition aux fumées de soudage n'a cependant pas été élucidé.

## II- STRESS OXYDANT :

Le stress oxydant représente le déséquilibre entre les oxydants comme les espèces réactives d'oxygène (ERO) et les antioxydants (**Migdal and Serres ,2011**).

La composition métallique des fumées de soudage contenant notamment le chrome, le fer et le nickel entre autre, pourrait générer des émissions des ERO par des réactions de Fenton, entraînant un stress oxydant perturbant l'homéostasie biochimique et conduisant à une peroxydation lipidique, des dommages de l'ADN et une altération de l'homéostasie calcique (**Han et al, 2005 ; Du Plessis, 2010**).

Dans notre présent travail, deux paramètres de stress oxydant ont été déterminés : le malondialdéhyde (MDA) et le statut antioxydant total (SAT). Le MDA est l'un des produits terminaux formés lors de la décomposition des acides gras polyinsaturés médiés par les radicaux libres. Il est un des témoins de la peroxydation lipidique et permet l'appréciation de l'importance du stress oxydant dans de nombreuses pathologies (**Lefèvre**

**et al ,1998**).Quant au SAT, il reflète le potentiel antioxydant global de l'organisme et décrit l'équilibre dynamique entre les différents prooxydants et antioxydants dans le sang (**Li et al, 2014 ; Wu et al, 2017**).

Nos résultats n'ont révélé aucune différence significative entre les soudeurs et les contrôles pour les deux paramètres de stress oxydant mesurés. Ces résultats pourraient être expliqués par le fait que nos soudeurs avaient des niveaux d'imprégnation métallique faibles, comparables aux sujets contrôles et donc pas assez élevés pour perturber la balance oxydant/ antioxydant. Ces résultats rejoignent ceux de **Liu et al (2013)** et **Wultsch et al (2014)** qui ont rapporté aussi des niveaux relativement identiques de MDA et de SAT plasmatiques chez les soudeurs et les contrôles. **Wultsch et al (2014)** ont suggéré que les faibles niveaux d'exposition enregistrés pouvaient expliquer l'absence de stress oxydant.

De leur part, **Sharifian et al (2009)** n'ont enregistré aucune différence significative dans les niveaux de SAT sériques mesurés chez 46 soudeurs, par rapport aux contrôles. Les auteurs ont mis en cause la courte durée d'exposition (3ans), sans préciser les niveaux d'exposition actuels.

Par contraste, en Turquie, **Fidan et al (2005)** ont rapporté une perturbation du statut oxydant avec augmentation des marqueurs de la peroxydation lipidique et une diminution du pouvoir antioxydant au niveau sérique chez les soudeurs exposés depuis 15 ans aux fumées de soudage. Les sujets travaillaient par ailleurs dans des zones fermées et mal ventilées. En chine, **Li et al (2004)** ont mené une étude dans un groupe de soudeurs exposés à des niveaux potentiellement élevés de fumées de soudage. Ainsi, des concentrations trop élevées de MDA sérique atteignant +78% ont été enregistrées chez les soudeurs par rapport aux contrôles. Dans l'étude de **Han et al (2005)**, les auteurs ont constaté une variation dans les marqueurs du stress oxydant dont le SAT, chez des soudeurs ayant une exposition allant de 1 an à 33 ans.

### III- FONCTION RÉNALE :

Le rein est l'un des principaux organes sensibles à l'action des toxiques, jouant un rôle primordial dans la filtration et la concentration des xénobiotiques (**Gueguen et al, 2012**). **Nuyts et al (1995)** ont étudié les facteurs de risque industriels d'insuffisance rénale chez les soudeurs. Ils ont observé une augmentation du dysfonctionnement rénale chronique chez ces travailleurs, mais aucune association dose-réponse n'a pu être établie. Dans d'autres études menées chez des soudeurs exposés au cadmium, des dommages tubulaires ont été identifiés (**Afify et al, 2007 ; Ding et al, 2011**).

Récemment, une augmentation du risque de cancer du rein chez les soudeurs permanents et occasionnels a été rapportée dans une étude canadienne (**MacLeod et al, 2017**).

### 3-1 L'albuminurie :

L'évaluation des effets de l'exposition aux fumées de soudage sur la fonction rénale par le dosage de marqueurs biologiques précoces a été suggérée dans ce présent travail. Ainsi, nous avons dosé l'albuminurie qui est un marqueur précoce de lésion glomérulaire utilisé en routine puisqu'il présente l'avantage d'être à la fois non invasif et peu coûteux. En plus, l'albuminurie est dotée d'une grande sensibilité par rapport à plusieurs biomarqueurs d'atteinte glomérulaires (**Vlasakova et al, 2014**).

Les valeurs de l'albuminurie dans les deux groupes de l'étude étaient comparables, pour une ancienneté moyenne de 14 ans pour les soudeurs. Dans la littérature, **Bonde et Vittinghus (1996)** ont rapporté une augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine, d'immunoglobuline G, de transferrine et d'orosomucoïde dans deux groupes de soudeurs Danois ayant une ancienneté moyenne respective de 11.2 et 13.4 ans. Cependant, ces résultats n'étaient pas proportionnels à la durée d'exposition. **Toda et al (1984)** ont constaté que l'exposition aux fumées d'oxyde de cadmium chez les soudeurs (7 mois à 22 ans d'ancienneté) peut être associée à des lésions rénales, surtout que des lésions tubulaires rénales chroniques ont été rapportées chez les cinq soudeurs présentant des niveaux élevés de Cd-U. D'ailleurs, l'un d'entre eux présentait des dommages considérables. Par contraste, **Littorin et al (1984)** n'ont trouvé aucun signe d'altération glomérulaire ou tubulaire chez les soudeurs exposés au chrome avec un âge moyen de 20 ans ; pourtant les taux du chrome urinaire étaient 10 fois supérieurs aux notre (10.5 µg/g créatinine vs 0.95 µg/g créatinine). Pareillement, **Vyskocil et al (1992)** n'ont enregistré aucune altération des marqueurs urinaires tubulaires et glomérulaires chez 52 soudeurs exposés depuis 18 ans principalement au chrome et au nickel. **Verschoor et al (1988)** ont enregistré des concentrations élevées de chrome urinaire dans un groupe de soudeurs ayant une ancienneté de 16 ans. Toutefois, aucune association entre les paramètres de la fonction rénale et la concentration ou la clairance du chrome dans l'urine n'a été observée.

Dans notre étude, nous n'avons pas établi de lien entre les concentrations urinaires de métaux et l'albuminurie puisque l'exposition demeure faible, très proche des concentrations environnementales (population générale). En effet, les niveaux d'exposition (sang et urine) enregistrés dans le présent travail restent au-dessous des seuils d'exposition aux métaux associés à la néphrotoxicité déjà rapportés pour le plomb (Pb-S : 400 µg/L) (**CSST, 2003**), le cadmium (à partir de 1 µg/g créatinine) (**ATSDR, 2012**) et le nickel (Ni-U supérieures

à 100 µg/L) (**Fréry et al, 2011**). Cependant pour le chrome, les mécanismes de toxicité rénale ne sont pas encore clairement élucidés (**Anselmetti, 2017**). Ainsi, aucune valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) n'a été établie (**ANSES, 2010**). Néanmoins, des altérations de protéines rénales ont été observées après une exposition à des concentrations supérieures à 1 µg/m<sup>3</sup> de vapeurs d'acide chromique (**Decker et Dosso, 2006**).

Enfin, comme les niveaux actuels d'exposition sont faibles et nos résultats ne montrent aucun signe d'altération rénale ou de stress oxydant, le recours à d'autres marqueurs plus pertinents s'impose. Actuellement les miRNAs sont de plus en plus considérés comme des biomarqueurs potentiels de dysfonctionnements précoces rénaux.

### 3-2 Les miRNAs :

Les niveaux plasmatiques de trois miRNAs i.e. miR-21, miR-146a et miR-155, déjà décrits pour être impliqués dans l'altération de la fonction rénale (**Anglicheau, 2010 ; Neal et al, 2011 ; Saikumar et al, 2012 ; Van Craenenbroeck, 2015**) ont été déterminés dans le présent travail.

Les résultats de ces miRNAs montrent des niveaux plus faibles chez les soudeurs par rapport aux contrôles. Une diminution respective de 41% et 7% des niveaux plasmatiques de miR-21 et miR-155 ont été enregistrées chez les soudeurs. L'ajustement des données aux facteurs confondants (âge, IMC, statut tabagique, ancienneté au travail) a révélé toutefois, une diminution significative uniquement pour miR-21, quant aux résultats du miR-155, ils étaient à la limite de signification.

Les revues de la littérature (**Hou et al, 2011 ; Sonkoly et al, 2011**) soulignent l'effet de l'exposition aux métaux, au tabac et aux particules fines et ultrafines dans l'air ambiant sur la variation des miRNAs. Les travaux de **Fossati et al (2014)** et **Louwies et al (2016)** ont rapporté respectivement une association entre les niveaux de PM<sub>2.5</sub> et PM<sub>10</sub> présents dans l'air ambiant et la diminution du miR-21 (sang).

En milieu industriel, les données sont rares. **Bollati et al (2010)** ont suggéré que l'exposition professionnelle à des particules riches en métaux (Pb, Cd, Cr, Ni...) pouvait altérer les niveaux du miR-21. Dans cette étude, les auteurs ont enregistré une augmentation dans la concentration du miR-21 dans le sang après trois jours d'exposition aux particules riches en métaux chez 63 travailleurs d'une aciérie électrique. Cependant, aucune différence significative n'a été enregistrée pour le miR-146a (**Bollati et al, 2010**). En ce qui concerne le miR-155, à notre connaissance, il n'a jamais été dosé auparavant dans le cadre d'exposition professionnelle.

Le mécanisme expliquant la diminution des miRNAs circulants enregistrée dans le présent travail n'est pas clair et les données de la littérature sont controversées. Une augmentation des quantités de RNases dégradant les miRNAs en circulation a été suggérée par **Weickmann et al (1984)** et a été rapportée par **Neal et al (2011)**. Cependant, d'autres auteurs ont montré que les miRNAs circulants sont liés aux complexes protéiques contenant de l'argonaute 2 (**Arroyo et al, 2011**) ou aux lipoprotéines de haute densité (**Vickers et al, 2011**), ce qui rend peu probable la dégradation des miRNAs par les enzymes.

Les analyses corrélatives ont montré des associations significatives mais faibles entre miR-21 et Cr-U, entre miR-155 et Cr-U, entre miR-146a et Ni-U. Ces associations ont été vérifiées par une étude multivariée qui a confirmé la relation significative entre miR-146a et Ni-U. Ce résultat pourrait être un signe de la sensibilité des miRNAs à une faible exposition aux métaux. De plus, les résultats de l'analyse multivariée ont bien montré que l'ancienneté au travail était le principal facteur responsable de la variation des miRNAs chez les soudeurs et donc soulignent l'effet de l'exposition aux fumées de soudage sur les miRNAs.

Les associations entre les miRNAs et les marqueurs d'exposition interne ont été recherchées dans certaines études. **Kong et al (2012)** ont rapporté une corrélation négative entre miR-21 et miR-221 urinaires et les niveaux de Pb-U et As-U chez des adolescents exposés aux Hg, Pb, As, et Cd présents dans l'environnement. Cependant, aucune corrélation entre miR-21 dosé dans l'urine et As-U, Cd-U, Cr-U, Pb-U et F-U n'a été rapportée par **Cárdenas-Gonzalez et al (2016)** dans leur étude conduite en Mexique, dans une région à incidence élevée de maladies rénales chroniques surtout chez les jeunes adultes.

Ces résultats controversés peuvent être expliqués par le fait que la toxicité des métaux dépend de plusieurs facteurs comme la durée de l'exposition, le sexe et les habitudes alimentaires entre autres (**Miguel et al, 2018**). Ce qui rejoint nos résultats qui rapportent des variations significatives dans les niveaux de certains métaux sanguins et urinaires en fonction des différents facteurs confondants étudiés (âge, IMC, statut tabagique et ancienneté au travail), notamment pour le cadmium. Par ailleurs, nous n'avons enregistré aucune corrélation entre les marqueurs d'exposition dans le sang et les miRNAs circulants.

Dans la littérature, une diminution des niveaux de miR-21 et miR-155 circulants associée à des altérations de la fonction rénale ont été rapportées par **Neal et al (2011)** chez les

patients souffrant d'une maladie rénale chronique sévère. **Chen et al (2013)** ont enregistré une diminution du miR-125b, 145 et 155 circulants chez les patients atteints d'IRC de stade 3 ou 4. **Saikumar et al (2012)** ont signalé une augmentation de l'expression rénale du miR-21 et miR-155 dans des modèles animaux de lésions rénales induites par une ischémie/ reperfusion (I/R) ou une exposition à la gentamycine, en corrélation avec une diminution de la concentration de ces miRNAs dans le sang et l'urine des animaux. Dans la même étude, les auteurs ont décrit une diminution du miR-155 dans l'urine de patients ayant reçu un diagnostic clinique de lésion rénale aiguë (n=22) comparés à des sujets normaux (n=25). Par contraste, une augmentation du niveau de miR-21 dans l'urine a été observée.

Dans le cadre d'exposition aux métaux lourds, peu d'études ont exploré les associations entre la variation des miRNAs et les protéines d'altération rénale précoce. Les travaux de **Kong et al (2012)** ont révélé une association entre la microalbuminurie, le miR-21 et l'exposition urinaire à certains métaux lourds (As-U et Pb-U) dans un groupe d'adolescents chinois présentant une microalbuminurie élevée qui dépasse 3.5 mg/ mmol. Les auteurs ont suggéré que le miR-21 (urine) peut être impliqué dans les mécanismes pathogènes reliant l'exposition aux métaux lourds et l'albuminurie. Dans l'étude de **Cárdenas-Gonzalez et al (2016)** conduite chez des enfants âgés de 5 à 12 ans exposés aux métaux, l'exposition à l'arsenic et au chrome a été associée de manière significative à une plus forte excrétion urinaire de KIM-1. Cependant, aucune association entre les métaux étudiés (Cr, As, Pb, Cd et F) et les biomarqueurs de lésion/fonction rénale tels que la créatinine sérique, le taux de filtration glomérulaire estimé (eGFR), l'albuminurie, le NGAL ou le miR-21 n'a été enregistrée. Nos résultats ne révèlent aucune association entre les niveaux d'albuminurie, l'exposition urinaire aux métaux lourds et les miRNAs plasmatiques étudiés. Ceci peut être expliquée (i) par les concentrations des métaux enregistrées chez les exposés soudeurs qui sont proches de celles rencontrées dans la population générale (ii) par le fait que les niveaux d'albuminurie retrouvés dans ce même groupe sont dans les normes physiologiques [ $< 30$  mg/g créatinine et  $< 30$  mg/L (**Ferguson et al, 2008 ; Mogensen et al, 1995**)].

En conclusion, l'exposition aux fumées de soudage semble modifier les niveaux des miRNAs circulants : miR-21, miR146a et miR-155. Toutefois, d'autres travaux sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes d'action des particules métalliques présentes dans les fumées de soudage sur les miRNAs. Par ailleurs, il est important de confirmer l'existence d'un lien de causalité entre l'exposition aux métaux et la diminution

des miRNAs circulants puisqu'un même polluant environnemental peut produire des modifications épigénétiques différentes dans différents tissus et même sur différents types de cellules d'un même tissu (Hou et al, 2012).

#### **IV- FORCES ET FAIBLESSES DE L'ÉTUDE :**

Les travaux entrepris dans la présente étude ont permis de fournir des informations importantes sur les effets des particules métalliques sur la fonction rénale, ainsi que sur l'intérêt des miRNAs dans la prévention précoce. Ils serviront de base pour orienter d'autres travaux futurs sur de plus grandes envergures. Elle tire sa force du :

- **Sujet :** qui est à la fois original et d'actualité, d'autant plus que les miRNAs ont été peu étudiés dans le cadre des expositions professionnelles et encore moins chez les soudeurs, ce qui fait que les données sur cette catégorie professionnelle restent rares.

- **Rigueur des techniques utilisées :**

- L'extraction et la quantification des miRNAs ont été réalisées au niveau du laboratoire IMPECS EA4483 de l'Université de Lille, dont l'analyse des mécanismes cellulaires et moléculaires associés à la pathogénicité des aéro-contaminants est un axe de recherche principal du laboratoire.
- Les investigations toxicologiques ont été effectuées dans les différents laboratoires du Centre hospitalier régional universitaire de Lille (France) considéré comme le plus grand campus hospitalo-universitaire d'Europe, en se servant de techniques de pointe comme l'HPLC et l'ICP-MS et d'automates de haute technologie comme KONELAB 60i et BN<sup>TM</sup> II Siemens.

Néanmoins, nos travaux ont été heurtés à certains biais :

- Le questionnaire reste un outil sensible mais peu spécifique car les données recueillies peuvent être banalisées ou exagérées par les travailleurs.
- La description détaillée des postes de travail avec des visites des lieux n'ont pas été effectuées pour des raisons logistiques. Quant à l'échantillonnage atmosphérique, il n'a pas pu être réalisé en raison de l'absence des moyens analytiques.

**CONCLUSION GÉNÉRALE  
&  
PERSPECTIVES**

## I- CONCLUSION GÉNÉRALE :

La soudure est l'une des activités professionnelles les plus répandues avec plus de 11 millions de soudeurs à travers le monde exposés à des risques potentiels pour leur santé et sécurité.

Les fumées émises lors des différents procédés de soudage contiennent des oxydes métalliques sous forme de particules ultrafines comprenant plusieurs métaux lourds. Ces fumées sont incommodes, insalubres, irritantes et toxiques. Elles représentent un véritable problème de santé publique engendrant plusieurs maladies affectant l'appareil pulmonaire, rénal, neurologique et reproducteur.

Les connaissances sur la néphrotoxicité des fumées de soudage demeurent encore parcellaires, même si les fumées contiennent plusieurs éléments toxiques pour la fonction rénale. Actuellement, les miRNAs sont de plus en plus évalués en tant que nouveaux biomarqueurs, en raison de leur stabilité, accessibilité et facilité de détection dans divers liquides biologiques. Récemment ils ont été suggérés comme des biomarqueurs potentiels de dysfonctionnements précoces rénaux, plus pertinents que les biomarqueurs protéiques.

Dans le but de prévenir précocement les risques néphrotoxiques liés à l'exposition aux fumées de soudage, nous avons entrepris cette présente étude pilote chez des soudeurs de la région de Tlemcen. Dans un premier temps, nous avons évalué l'exposition interne aux particules métalliques présentes dans les fumées de soudage, puis vérifier l'impact sur la fonction rénale par le dosage de l'albuminurie et par la détermination des niveaux plasmatiques de trois miRNAs (miR-21, miR-146a et miR-155). Pour cela d'ailleurs, un nouveau protocole expérimental a été établi. Nous avons aussi vérifié l'impact de cette exposition sur les paramètres hématologiques et la génération des espèces réactives oxygénées.

Malgré de petit effectif, nos travaux ont révélé des résultats pertinents :

- Les niveaux d'exposition des soudeurs au niveau sanguin et urinaire étaient proches de ceux rencontrés dans la population générale et comparables aux témoins sauf pour Mn-U et Cr-U. Ces derniers se sont avérés significativement plus élevés chez les soudeurs par rapport aux contrôles mais en dessous des valeurs de référence récentes proposées pour la population générale.
- Des variations significatives dans les niveaux de certains métaux sanguins et urinaires en fonction des différents facteurs confondants étudiés (âge, IMC, statut tabagique et ancienneté au travail) ont été enregistrées, notamment pour le cadmium.

- Les résultats de la détermination des paramètres hématologiques (hémoglobine, monocytes, lymphocytes, hémocrites...), statut redox (MDA, SAT) et la fonction rénale (albuminurie) n'ont décelé aucune différence significative dans le groupe des soudeurs comparé à celui des contrôles.
- Les indicateurs de l'effet précoces de l'exposition au plomb (ALA urinaire et PPZ) chez les soudeurs étaient comparables aux contrôles, ce qui révélait une faible exposition au plomb, insuffisante pour perturber les paramètres hématologiques de la formule de numération sanguine.
- Les niveaux des trois miRNAs circulants dosés dans notre étude : miR-21, miR-146a et miR-155, se sont avérés plus faibles chez les soudeurs par rapport aux contrôles, notamment pour le miR-21.
- La recherche des associations entre les miRNAs et les métaux au niveau urinaire ont révélé des corrélations positives entre les taux plasmatiques de miR-21, miR-155 et Cr-U, entre miR-146a et Ni-U. Cependant, aucune corrélation entre les marqueurs d'exposition dans le sang et les miRNAs circulants n'a été observée.
- L'analyse multivariée a montré que l'ancienneté au travail était le principal facteur responsable de la variation des miRNAs chez les soudeurs. L'exposition récente et ancienne à certaines particules métalliques notamment le nickel et le chrome semble être associée à une diminution des niveaux plasmatiques des trois miRNAs (miR-21, miR-146a et miR-155).

Ces résultats ouvrent des nouvelles perspectives de recherche sur la relation entre l'exposition aux particules métalliques présentes dans les fumées de soudage, la diminution des miRNAs circulants et leur implication dans la physiopathologie rénale. Ainsi, un suivi longitudinal de nos soudeurs serait intéressant pour permettre de confirmer cette hypothèse. Ces travaux doivent aussi être complétés par une caractérisation complète des postes de travail, un échantillonnage atmosphérique et une surveillance biologique (au début et en fin de semaine de travail), afin de pouvoir mieux allier exposition aux particules et effets.

Enfin, en ce qui concerne la prévention de nos ouvriers (soudeurs) des risques potentiels des fumées de soudage, nous suggérons de :

- Recenser le nombre de soudeurs dans la région de Tlemcen, afin de définir leurs conditions de travail et d'évaluer leur état de santé.
- Réaliser une campagne de sensibilisation sur les dangers du métier chez les ouvriers soudeurs en insistant sur l'intérêt de la prévention technique (port et usage des moyens de protection individuelle).

- Entreprendre une stratégie préventive en favorisant le dosage des marqueurs biologiques précoces en surveillance biomédicale lors des examens médicaux annuels.

## II- PERSPECTIVES :

Notre présente étude pilote nous a permis de dévoiler en partie l'état actuel des soudeurs dans la région de Tlemcen et d'évaluer le risque de l'exposition aux particules métalliques sur leur santé.

Le caractère novateur de notre étude réside dans la population d'étude jamais investiguée jusqu'à présent, ainsi que dans l'approche de dosage des trois miRNAs circulants (miR-21, miR-146a et miR-155) reconnus comme marqueurs de néphrotoxicité. Ainsi, nos résultats pourraient servir de base pour orienter des enquêtes futures de plus grande envergure, donc portant sur une population plus large et de préférence potentiellement plus exposée.

Dans notre étude, la faible exposition aux fumées de soudage semble altérer les niveaux des trois miRNAs dosés. Il serait donc approprié de conduire une étude transcriptomique afin d'identifier tous les miRNAs impliqués dans les altérations rénales.

En vue de vérifier si les altérations des niveaux des miRNAs apparaissent plus tôt que celles des marqueurs protéiques précoces, il serait pertinent de doser d'autres marqueurs rénaux, en plus de l'albuminurie, tels que la RBP, le NAG et le KIM1.

Chez les soudeurs, les données sur la caractérisation in situ de l'imprégnation des métaux et ses répercussions sur l'inflammation du parenchyme pulmonaire restent parcellaires. Actuellement, le recueil des condensats de l'air exhalé (Exhaled Breath Condensat, EBC) constitue une nouvelle méthode non invasive prometteuse dans le cadre d'étude de population. Elle permet de quantifier les niveaux des métaux contenus dans le parenchyme pulmonaire des sujets exposés et d'évaluer l'inflammation qui en résulte en dosant les marqueurs de stress oxydant et nitrosant. Dans ce contexte, le laboratoire TOXIMED a investi dans un appareil Turbo® DECCS System Turbo 14, permettant la récolte des EBC. Enfin, grâce aux différents échanges établis au cours de cette thèse avec les équipes de recherche du laboratoire Impact de l'Environnement Chimique sur la Santé : IMPECS EA4483, Lille 2 Droit et Santé, France et les différents chercheurs du Centre de Biologie Pathologie de Lille ; nous espérons pouvoir développer des coopérations futures et des projets scientifiques prometteurs.

# **RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

## A:

ACGIH (2012). Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposures indices. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists.

ACST (2014). Association de conseil en santé au travail. Le plomb : Fiche Risque N°12. <http://www.acst-strasbourg.com/wp-content/uploads/2016/05/FR-12-Plomb.pdf>

Afify M, Helal SF, Arafaa, AM (2007). Assessment of respiratory and renal functions among gas metal arc welders and their relations with chromium exposure. In *Defence against the Effects of Chemical Hazards: Toxicology, Diagnosis and Medical Countermeasures* (pp. 22-1 – 22-12). Meeting Proceedings RTO-MP-HFM-149, Paper 22. Neuilly-sur-Seine, France : RTO. Available from: <http://www.rto.nato.int>.

Aguado-Fraile E, Ramos E, Conde E, Rodríguez M, Liaño F, García-Bermejo ML (2013). MicroRNAs in the kidney: novel biomarkers of acute kidney injury. *Nefrologia*. Nov 13;33(6):826-34.

Ambroise D, Wild P, Moulin JJ (2006) Update of a meta-analysis on lung cancer and welding. *Scand J Work Environ Health*. 32:22–31

Aminian O, Eftekhari S, Mazaheri M, Sharifian SA, Sadeghniaat-Haghighi K (2011). Urinary  $\beta 2$  microglobulin in workers exposed to arc welding fumes. *Acta Med Iran*. 49(11) :748-52.

Amrouche L , Desbuissons G, Rabant M ,Sauvaget V .Benon A, Legendre C, et al (2016). MiR-146a, un régulateur clé de la réponse rénale à l'inflammation. *Néphrologie & Thérapeutique* . Vol :12, Issue 5, Sept : 278-279. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2016.07.359>

Amrouche L, Desbuissons G, Rabant M, Sauvaget V, Nguyen C, Benon A, et al (2017). MicroRNA-146a in Human and Experimental Ischemic AKI: CXCL8-Dependent Mechanism of Action. *Journal of the American Society of Nephrology*. 28(2), 479–493. Doi :10.1681/ASN.2016010045.

Andujar P, Bensefa-Colas L, Descatha A (2010).Intoxication aiguë et chronique au cadmium, Acute and chronic cadmium poisoning. *La revue de médecine interne*. Vol 31, n°2, 107-115. Doi : 10.1016/j.revmed.2009.02.029.

Anglicheau D, Sharma VK, Ding R, Hummel A, Snopkowski C, Dadhania D, Seshan SV, Suthanthiran M (2009). MicroRNA expression profiles predictive of human renal allograft status. *Proc Natl Acad Sci USA* .106: 5330–5335.

Anglicheau D (2010). Place des micro-ARN en néphrologie et transplantation. Médecine-sciences flammariion/lavoisier. *Actual Néphrol*. Médecine-Sciences Flammariion/ Lavoisier. [https://pdfs.semanticscholar.org/07e2/8a177dd447ced59ec9cfe55d2a6267f2a0c0.pdf?\\_ga=2.110323206.2003784519.1592398413-425895878.1508444117](https://pdfs.semanticscholar.org/07e2/8a177dd447ced59ec9cfe55d2a6267f2a0c0.pdf?_ga=2.110323206.2003784519.1592398413-425895878.1508444117)

Anselmetti J (2017). Étude de l'exposition professionnelle au chrome dans une aciérie produisant des aciers inoxydables. Thèse de Doctorat. Médecine humaine et pathologie. Université de Grenoble Alpes. France.(dumas-01627713).

ANSES (2010). Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel Les composés du chrome hexavalent. Avis de l'Anses Rapport d'expertise collective. *Edition scientifique*. <https://www.anses.fr/fr/system/files/VLEP-Ra-chrome.pdf>

ANSES (2017). Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel Évaluation des indicateurs biologiques d'exposition et recommandation de valeurs biologiques pour le Chrome VI et ses composés. Avis de l'Anses Rapport d'expertise collective. *Edition scientifique*. <https://www.anses.fr/fr/system/files/VLEP2007SA0430Ra.pdf>

Antonini JM (2003). Health effects of welding. *Crit Rev Toxicol*. 33(1):61–103.

Antunes MB, Bowler R, Doty RL (2007). San Francisco/Oakland Bay Bridge Welder Study: Olfactory Function. *Neurology*. Sep 18; 69 (12):1278-84. Doi:10.1212/01.wnl.0000276988.50742.5e.

Arroyo JD, Chevillet JR, Kroh EM, Ruf IK, Pritchard CC, Gibson DF, et al (2011). Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 108: 5003–5008.

ATSDR (2012) Toxicological profile for cadmium. Public Health Service. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxpr/ofile/s/tp5.pdf>.

## **B:**

Bai W, Chen Y, Yang J, Niu P, Tian L, Gao A (2014). Aberrant miRNA profiles associated with chronic benzene poisoning. *Exp Mol Pathol*., 96, 426-30.

Bala S, Marcos M, Kodys K, Csak T, Catalano D, Mandrekar P, Szabo G (2011). Up-regulation of microRNA-155 in Macrophages Contributes to Increased Tumor Necrosis Factor {Alpha} (TNF {alpha}) Production via Increased mRNA Half-Life in Alcoholic Liver Disease. *J Biol Chem*. Jan 14; 286 (2):1436-44. Doi:10.1074/jbc.M110.145870.

Barceloux DG (1999). Chromium. *J Toxicol Clin Toxicol*. 37(2):173-94. Doi: 10.1081/clt-100102418.

Barr DB, Wilder LC, Caudill SP, Gonzalez AJ, Needham LL, Pirkle JL (2005). Urinary creatinine concentrations in the US population: implications for urinary biologic monitoring measurements. *Environ. Health Perspect*. 113,192–200.

Bartosz G (2003). Generation of reactive oxygen species in biological systems. *Comments on Toxicology*. 9, 5-21. Doi : 10.1080/08865140302420.

Béguel JP (2012). Étude de la capacité antioxydante en lien avec la reproduction chez l'huître creuse *Crassostrea gigas*. Biologie animale. Université de Bretagne occidentale -Brest. France. NNT: 2012BRES0042. tel-00838503.

Belkacemi O (2011). La consommation d'aliments fonctionnels riches en antioxydants et le statut antioxydant total chez la personne âgée. Programme des Sciences Cliniques. Université de Sherbrooke. Québec, Canada. <http://hdl.handle.net/11143/5565>

Belliardo C(2018). Etude comparée de la cytogénotoxicité du cadmium, du nickel et de l'aluminium sur le fibroblaste cutané humain. Thèse de Doctorat. Université de Aix-Marseille. France.

Beltrami C, Simpson K, Jesky M, Wonnacott A, Carrington C, Holmans P, et al (2018). Association of Elevated Urinary miR-126, miR-155, and miR-29b with Diabetic Kidney Disease. *The American Journal of Pathology*. 188(9), 1982–1992. Doi:10.1016/j.ajpath.2018.06.006.

Benoit M (2013). Etudes biophysiques de l'interaction entre la protéine humaine TRBP et un précurseur de microARN oncogène. Thèse de Doctorat. Université de Grenoble. France. (NNT :2013GRENV015). (tel-01038628).

Bhatt K, Mi QS, Dong Z (2011). microRNAs in kidneys: biogenesis, regulation, and pathophysiological roles. *Am J Physiol Renal Physiol.* Mar; 300(3):F602-10. Doi: 10.1152/ajprenal.00727.2010.

Biotox (2017). Questions-réponses. [http://www.inrs.fr/dms/biotox/Document\\_Compagnon/DocCompagnon\\_13-1/Questions-Réponses2017.pdf](http://www.inrs.fr/dms/biotox/Document_Compagnon/DocCompagnon_13-1/Questions-Réponses2017.pdf)

Biotox (2018). Guide de biotoxicologie pour les médecins du travail. [http://www.inrs.fr/dms/biotox/DocumentCompagnon/DocCompagnon\\_14-1/Collection %20int égale %20Bio tox%202018.pdf](http://www.inrs.fr/dms/biotox/DocumentCompagnon/DocCompagnon_14-1/Collection%20int%C3%A9grale%20Biotox%202018.pdf).

Bollati V, Marinelli B, Apostoli P, Bonzini M, Nordio F, Hoxha M et al (2010). Exposure to metal-rich particulate matter modifies the expression of candidate MicroRNAs in peripheral blood leucocytes. *Environ Health Perspect.* 118(6):763–768.

Bonde JP, Vittinghus E (1996). Urinary excretion of proteins among metal welders. *Hum Exp Toxicol.* 15(1) : 1-4.

Bonnard N, Brondeau MT, Falcy M, Jargot D, Serre P, De-Lentdecker C (2019). Nickel et ses oxydes : Fiche toxicologique n°68. [www.inrs.fr/fichetox](http://www.inrs.fr/fichetox).

Bonnefont-Rousselot D, Thcrond P, Delattre J. Radicaux libres et anti-oxydants. In Delattre J Durand G, Jardillier JC. (2003). Biochimie pathologique : aspects moléculaires et cellulaires : 59-81. Médecine-sciences, Flammarion, Paris.

Bonventre JV, Vaidya VS, Schmouder R, Feig P, Dieterle F(2010). Next-generation biomarkers for detecting kidney toxicity. *Nat. Biotech.* 28, 436–440.

Botta C, Iarmarcovai G, Chaspoul F, Sari-Minodier I, Pompili J, Orsière T, et al (2006) Assessment of occupational exposure to welding fumes by inductively coupled plasma-mass spectroscopy and by the alkaline Comet assay. *Environ Mol Mutagen.* 47(4) :284-95.

Brand P, Gube M, Gerards K, Bertram J, Kaminski H, John AC, Kuhlbusch T, Wiemann M, Eisenbeis C, Winkler R, Kraus T (2010). Internal exposure, effect monitoring, and lung function in welders after acute short-term exposure to welding fumes from different welding processes. *J Occup Environ Med.* Sep; 52(9):887-92.

Bret C, Schved JF(2009). Le contrôle de l'expression des gènes par les microARN Implications au cours de l'hématopoïèse et des hémopathies malignes. *Correspondances en Oncohématologie* - Vol. IV - n°1 - janvier-février-mars.

Buecher E (2014). Surveillance biologique des expositions professionnelles aux solvants en laboratoires de biochimie-toxicologie-pharmacologie. Thèse d'exercice de pharmacie. Université de Grenoble Alpes. France. (dumas-01077799).

Bumey.PG, Laitinen.LA, Perdrizet.S, Huckauf.H, Tattersfield. AE, Chinn. S, et al. Référence d'une étude de validation du questionnaire préparé par le comité des maladies respiratoires de l'union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (UNION). Validity and

reapitability of the UNION (1986) bronchial questionnaire: an international comparaison .*Eur Respir J.* 1989; 2:940-5.

## C :

Campo P, Jargot D, La Rocca B, Marc F, Nikolova-Pavageau N, Pillière F, Robert S, Serre P (2018). Plomb et composés minéraux -Fiche toxicologique n°59. [www.inrs.fr/fichetox](http://www.inrs.fr/fichetox)

Cárdenas-González M, Osorio-Yáñez C, Gaspar-Ramírez O, Pavković M, Ochoa-Martínez A, López-Ventura D, et al (2016). Environmental exposure to arsenic and chromium in children is associated with kidney injury molecule-1.*Environ Res.*150:653-62 .Doi:10.1016/j.envres.2016.06.032.

CARSAT (2013). Le chrome VI en milieu de travail. Partenariat Services de Santé au Travail. 2009-2013– Carsat Pays de la Loire. 1re Edition. Réf: VF00- 2013/10/11.

Casteleyn L, Biot P, Viso AC (2009). Des biomarqueurs humains à la biosurveillance humaine en santé environnementale en Europe - Temps forts de la Conférence tenue à Paris les 4 et 5 novembre 2008. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* - InVS. 2009 ; HS (16/06/2009).

Cesbron A, Saussereau E, Mahieu L, Couland I, Guerbet M, Gouille JP (2013).Metallic Profile of Whole Blood and Plasma in a Series of 106 Healthy Volunteers . *J Anal Toxicol.* Sep; 37(7):401-5. Doi: 10.1093/jat/bkt046.

Chapuis J (2011). Une approche pour l'optimisation des opérations de soudage à l'arc. Mécanique [physics.med-ph]. Thèse de Doctorat. Université Montpellier II- Sciences et Techniques du Languedoc. France.(tel-00600292).

Chen NX, Kiattisunthorn K, O'Neill KD, Chen X, Moorthi RN, Gattone VH 2nd, et al (2013). Decreased microRNA is involved in the vascular remodeling abnormalities in chronic kidney disease (CKD).*PLoS One.* 8: e64558. Doi: 10.1371/journal.pone.0064558.

Chim SS, Shing TK, Hung EC, Leung TY, Lau TK, Chiu RW, Lo YM (2008). Detection and characterization of placental microRNAs in maternal plasma. *Clin Chem.* Mar; 54 (3):482-90. Doi: 10.1373/clinchem.2007.097972.

CHSCT (2012). officiel prévention :santé et sécurité au travail. [http://www.official-prevention.com/formation/formation-continue-a-la-securite/detail\\_dossier\\_CHSCT.php?rub=89&ssrub=139&dossid=393](http://www.official-prevention.com/formation/formation-continue-a-la-securite/detail_dossier_CHSCT.php?rub=89&ssrub=139&dossid=393)

Clément T (2014). Recherche de liens entre expression d'ARN non codants et physiopathologies articulaires, utilisation des microARN comme biomarqueurs du phénotype chondrocytaire. Thèse de Doctorat. Université de Lorraine .France.

COFRAC (2015). Comité français d'accréditation. Guide technique d'accréditation de vérification/Validation des méthodes en biologie médicale SH GTA 04.

Coggon D, Inskip H, Winter P, Pannett B (1994). Lobar pneumonia: an occupational disease in welders. *Lancet.* Jul 2; 344(8914):41-3.

Coldwell M, Keen C (2010). A small survey of exposure to stainless steel welding fume .Health and Safety Laboratory.RR770.

Corduan A (2015). Caractéristiques et fonctions des microARN plaquettaires. Thèse de Doctorat. Université de Laval. Québec .Canada. <http://hdl.handle.net/20.500.11794/25994> .

Crucq S (2003) .Utilité du condensat d'air exhalé chez des soudeurs pour la quantification de l'imprégnation en particules métalliques et l'évaluation de l'inflammation de leur parenchyme pulmonaire. Thèse de Doctorat. Université de Lille 2. France.

CSMOFMI. Le Comité sectoriel de la main d'œuvre dans la fabrication métallique industrielle (2010). Soudage et assemblage-soudage : Guide d'auto-apprentissage. ISBN : 978-2-89620-269-0.

CSST (2003) .Guide de prévention : L'exposition au plomb.2<sup>ème</sup> édition. ISBN – 2-550-42326-7.

## **D :**

Danadevi K (2004). Genotoxic evaluation of welders occupationally exposed to chromium and nickel using the Comet and micronucleus assays. *Mutagenesis*. Jan ; 19(1):35-41.Doi:10.1093/mutage/geh001.

Danger R. Expression des microARN dans le sang de patients transplantés rénaux. Thèse de Doctorat. Université de Nantes. France.

Dasdag S, Sert C, Akdag Z, Batun S (2002). Effects of extremely low frequency electromagnetic fields on hematologic and immunologic parameters in welders. *Arch Med Res*. Jan-Feb; 33(1):29-32.

David S, Wauters JP (2001). Fonction rénale et protéinurie : nouveaux concepts pour vieux dosages. *Rev Med Suisse* .Vol-3. 21205.

Decker M, Dosso O (2006).Evaluation et gestion du risque sanitaire lié au dépassement de la limite de qualité du chrome dans l'eau de distribution. Atelier Santé Environnement ENSP-IGS.

De Guire V, Robitaille R, Tétreault N, Guérin R, Ménard C, Bambace N, Sapiéha P (2013). Circulating miRNAs as sensitive and specific biomarkers for the diagnosis and monitoring of human diseases: Promises and challenges. *Clin Biochem*. Jul; 46(10-11):846-60. Doi:10.1016/j.clinbiochem.2013.03.015.

Dehon B, Nisse C, Lhermitte M, Haguenoer JM(2001). Métaux et Médecine du Travail .Metals and occupational medicine.*Ann Toxicol Anal*.13 3.203-219.

Deng Q, Dai X, Feng W, Huang S, Yuan Y, Xiao Y, et al (2019). Coexposure to metals and polycyclic aromatic hydrocarbons, microRNA expression, and early health damage in coke oven workers. *Environ Int*. 122, 369-380.

Ding X, Zhang Q, Wei H, Zhang Z (2011). Cadmium-induced Renal Tubular Dysfunction in a Group of Welders. *Occup Med (Lond)* .Jun; 61(4):277-9. Doi: 10.1093/occmed/kqr034.

Ding E, Zhao Q, Bai Y, Xu M, Pan L, Liu Q, et al (2016). Plasma microRNAs expression profile in female workers occupationally exposed to mercury. *J Thorac Dis*. May; 8(5):833-41. Doi: 10.21037/jtd.2016.03.36.

Ding Y , Guo F , Zhu T , Li J , Gu D , Jiang W, Lu Y , Zhou D (2018). Mechanism of Long Non-Coding RNA MALAT1 in Lipopolysaccharide-Induced Acute Kidney Injury Is Mediated by the miR-146a/NF-κB Signaling Pathway. *Int J Mol Med* . Jan; 41(1):446-454. Doi: 10.3892/ijmm.2017.3232.

Domingo-Relloso A, Grau-Perez M, Galan-Chilet I, Garrido-Martinez MJ, Tormos C, Navas-Acien A, et al (2019). Urinary metals and metal mixtures and oxidative stress biomarkers in an adult population from Spain: The Hortega Study. *Environ Int.* Feb; 123:171-180. Doi: 10.1016/j.envint.2018.11.055.

Du Plessis L, Laubscher P, Jooste J, Du Plessis J, Franken A, Van Aarde N, Eloff F (2010). Flow cytometric analysis of the oxidative status in human peripheral blood mononuclear cells of workers exposed to welding fumes. *J Occup Environ Hyg.* Jun ; 7(6) :367-74. Doi : 10.1080/15459621003724108.

## **E :**

Edmé JL, Shirali P, Mereau M, Sobaszek A, Boulenguez C, Diebold F, Haguenoer JM (1997). Assessment of biological chromium among stainless steel and mild steel welders in relation to welding processes. *Int Arch Occup Environ Health.* 70(4):237-42. Doi: 10.1007/s004200050213.

El Idrissi L (2009). Cytotoxicité du cadmium, du plomb et du mercure et caractérisation du transport membranaire de cadmium dans les cellules alvéolaires (A549) et bronchiolaires (H441). Mémoire présenté comme exigence partielle de la Maîtrise en Biologie. Université du Québec. Montréal.

Ellingsen DG, Chashchin M, Berlinger B, Fedorov V, Chashchin V, Thomassen Y (2017). Biological monitoring of welders' exposure to chromium, molybdenum, tungsten and vanadium. *J Trace Elem Med Biol.* May ; 41:99-106. Doi: 10.1016/j.jtemb.2017.03.002.

El-Murr N (2014). Étude de l'impact des microARNs sur la carcinogenèse des cancers colorectaux instables sur les séquences répétées microsatellites du génome. Thèse de Doctorat. Sciences agricoles. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2014. France. (NNT : 2014PA066038). (tel-00990895).

Eom SY, Seo MN, Lee YS, Park KS, Hong YS, Sohn SJ, et al (2017). Low-Level Environmental Cadmium Exposure Induces Kidney Tubule Damage in the General Population of Korean Adults. *Arch Environ Contam Toxicol.* 73(3) : 401-409. Doi: 10.1007/s00244-017-0443-4

Espadilha AS (2016). Identification de microARN impliqués dans la leucémogénèse. Thèse de Doctorat. Université de Bordeaux. France. NNT : 2016BORD0437. tel-01542500.

## **F :**

Fabbri M, Urani C, Sacco MG, Procaccianti C, Gribaldo L (2012). Whole genome analysis and microRNAs regulation in HepG2 cells exposed to cadmium. *ALTEX.* 29(2) :173-82. Doi : 10.14573/altex.2.173.2012.

Falcy M, Jargot D, La Rocca B, Pillière F, Robert S, Serre P. Cadmium et composés minéraux : Fiche toxicologique n°60. Base de données fiches toxicologiques- [www.inrs.fr/fichetox](http://www.inrs.fr/fichetox).

Farraj AK, Hazari MS, Haykal-Coates N, Lamb C, Winsett DW, Ge Y, et al (2011). ST depression, arrhythmia, vagal dominance, and reduced cardiac micro-RNA in particulate-exposed rats. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 44(2):185-96. Doi: 10.1165/rcmb.2009-0456OC.

Favier A (2003). Le stress oxydant. *L'Actualité chimique.* P 108-115.

Ferguson MA, Vaidya VS, Bonventre JV (2008). Biomarkers of nephrotoxic acute kidney injury. *Toxicology*, 245(3), 182–193. Doi:10.1016/j.tox.2007.12.024 .

Fidan F, Unlü M, Köken T, Tetik L, Akgün S, Demirel R, Serteser M (2005). Oxidant-antioxidant status and pulmonary function in welding workers. *J Occup Health*. Jul; 47(4):286-92.

Finnegan EF, Pasquinelli AE (2013). MicroRNA biogenesis: regulating the regulators. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*. 48, 51-68.

Fossati S, Baccarelli A, Zanobetti A, Hoxha M, Vokonas PS, Wright RO, et al (2014). Ambient particulate air pollution and microRNAs in elderly men. *Epidemiology*. 25(1), 68–78.

Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Falq G (2011). Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire .p26.

Friedman RC, Farh KK, Burge CB, Bartel DP (2009). Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res*. Jan; 19(1):92-105. Doi: 10.1101/gr.082701.108.

## G :

Garnier R (2005). Toxicité du plomb et de ses dérivés. *EMC - Toxicologie-Pathologie*. 2(2), 67–88. Doi:10.1016/j.emctp.2004.10.004

Gaudelot K (2017). Rôle de miR-21 dans la progression tumorale et la chimiorésistance des carcinomes rénaux à cellules claires : étude de la boucle de régulation entre miR-21 et PPARα. Thèse de Doctorat. Médecine humaine et pathologie. Université de Lille 2.France. NNT: 2017LIL2S011. tel-01701119.

Genchi G, Carocci A, Lauria G, Sinicropi MS, Catalano A (2020). Nickel: Human Health and Environmental Toxicology. *Int J Environ Res Public Health*. Jan 21; 17 (3):679. Doi: 10.3390/ijerph17030679.

Gil F, Pla A (2001). Biomarkers as Biological Indicators of Xenobiotic Exposure .*J. Appl. Toxicol*. 21, 245–255. Doi:10.1002/jat.769.

Gil F, Hernández AF, Márquez C, Femia P, Olmedo P, López-Guarnido O, Pla A (2011). Biomonitorization of cadmium, chromium, manganese, nickel and lead in whole blood, urine, axillary hair and saliva in an occupationally exposed population. *Sci Total Environ*. Feb 15; 409 (6): 1172-80. Doi: 10.1016/j.scitotenv.2010.11.033.

Gimie F (2010). Evaluation des ARNm circulants sanguins comme nouveaux biomarqueurs de néphrotoxicité chez le rat. Thèse d'exercice. Médecine vétérinaire, Toulouse 3.France.

Godin C (2013). Prévention pour le soudage et le coupage.2<sup>ème</sup> édition.ISBN 978-923831-26-8.

Golbabaie F, Khadem M (2015). Air Pollution in Welding Processes - Assessment and Control Methods. *Current Air Quality Issues*. Doi: 10.5772/59793.

Gomez IG, Nakagawa N, Duffield JS (2016). MicroRNAs as novel therapeutic targets to treat kidney injury and fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol*. May 1; 310(10):F931-44. Doi: 10.1152/ajprenal.00523.2015.

Graczyk H, Lewinski N, Zhao J, Sauvain JJ, Suarez G, Wild P, Danuser B, Riediker M (2016). Increase in oxidative stress levels following welding fume inhalation: a controlled human exposure study. *Part Fibre Toxicol.* Jun 10; 13(1):31. Doi: 10.1186/s12989-016-0143-7.

Griffiths-Jones S, Grocock RJ, van Dongen S, Bateman A, Enright AJ (2006). miRBase: microRNA sequences, targets and gene nomenclature. *Nucleic Acids Res.* Jan 1; 34 (Database issue):D140-4. Doi: 10.1093/nar/gkj112.

Gueguen Y, Rouas C, Leblond FA (2012). Les biomarqueurs d'atteinte rénale. *Néphrologie & Thérapeutique.* 8 :146–155.

Guha N, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V et al (2017) Carcinogenicity of welding, molybdenum trioxide, and indium tin oxide. *Lancet Oncol.* 18(5):581–582. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30255-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30255-3).

## H :

Haleng J, Pincemail J, Defraigne JO, Charlier C, Chapelle JP (2007). Le stress oxydant. *Rev Med Liege.* 62 : 10 : 628-638.

Han SG, Kim Y, Kashon ML, Pack DL, Castranova V, Vallyathan V (2005). Correlates of oxidative stress and free-radical activity in serum from asymptomatic shipyard welders. *Am J Respir Crit Care Med.* Dec 15; 172(12):1541-8. Epub 2005 Sep 15.

Hartmann L, Bauer M, Bertram J, Gube M, Lenz K, Reisinger U, et al (2013) Assessment of the biological effects of welding fumes emitted from metal inert gas welding processes of aluminium and zinc-plated materials in humans. *Int J Hyg Environ Health.* 217(2-3):160-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2013.04.008>.

Hée G, Lefebvre M (2009). Institut national de recherche et de sécurité. Soudage et coupage au chalumeau : conseils d'utilisation. 5ème Edition. ISBN 978-2-7389-1823-9. <http://www.inrs.fr/dms/inrs/CataloguePapier/ED/TI-ED-742/ed742.pdf>

Hemstreet GP, Bonner R, Hurst R, O'Dowd G, 1996: «Cytology of bladder cancer», Dans N. J. Vogelzang, Wu Shipley, PT Scardino et DS Coffey (directeurs de publication): *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology* (Baltimore, Williams and Wilkins) in: Encyclopédie de sécurité et de santé au travail. Genève : Bureau International du travail ; 2015.

Hoet P (2007). Nickel et composés. [16-004-A-10]. Doi : 10.1016/S1155-1925(07)44477-9.

Hossain MB, Li H, Hedmer M, Tinnerberg H, Albin M, Broberg K (2015). Exposure to welding fumes is associated with hypomethylation of the F2RL3 gene: a cardiovascular disease marker. *Occup Environ Med.* Dec; 72(12): 845–851. Doi: 10.1136/oemed-2015-102884.

Hou L, Wang D, Baccarelli A (2011). Environmental chemicals and microRNAs. *Mutat Res.* Sep 1; 714(1-2): 105-12. Doi: 10.1016/j.mrfmmm.2011.05.004.

HSA (2011). Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation technologique : Dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. ISBN 978-2-11-128526-2.

Hulo S, Chérot-Kornobis N, Howsam M, Crucq S, de Broucker V, Sobaszek A, Edme JL (2014). Manganese in exhaled breath condensate: A new marker of exposure to welding fumes. *Toxicology Letters,* 226(1), 63–69. Doi:10.1016/j.toxlet.2014.01.034.

## I :

IARC (1990). Chromium, nickel, and welding. **In:** *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, World Health Organization, Ed., Geneva, pp. 447–525.

IARC (2017). Vol 118: molybdenum trioxide, and indium tin oxide. IARC Working Group, Lyon. ISBN 978-92-832-0185-4

Iarmarcovai G, Sari-Minodier I, Chaspoul F, Botta C, et al (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.

Ibarrondo F, Camus G (2005). Une nouvelle classe d'ARN : les petits ARN interférents. *Planet-vie*. <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/genetique/expression-genetique/une-nou>

Ibeh N, Aneke J, Okocha C, Obeagu E (2016). Occupational exposure to welders' flame could predispose to macrocytic anemia in welders in Nnewi, South East Nigeria. *J Environ Occup Sci*. 5(3). Doi: 10.5455/jeos.20161124094126

Ichii O, Otsuka S, Sasaki N, Namiki Y, Hashimoto Y, Kon Y (2012). Altered expression of microRNA miR-146a correlates with the development of chronic renal inflammation. *Kidney Int*. 81: 280–292.

INRS (2010). Institut national de recherche et de sécurité. Opérations de soudage à l'arc et de coupage. Guide pratique de ventilation N°7.ED668.

INRS (2011). Institut national de recherche et de sécurité. Le soudage manuel à l'arc avec électrodes enrobées. Fiche pratique de sécurité ED83.

INRS (2013). Références en santé au travail N°133, p135. <http://www.rst-sante-travail.fr/rst/dms/rst/PDF/RST133/RST133.pdf>

INRS (2017). Fumées de soudage : un risque majeur. <http://www.inrs.fr/risques/fumees-soudage/ce-qu-il-faut-retenir.html>

INRS (2020) .Mesure des expositions aux agents chimiques et biologiques. [www.inrs.fr/risques/mesure-expositions-agents-chimiques-biologiques.html](http://www.inrs.fr/risques/mesure-expositions-agents-chimiques-biologiques.html)

INSERM (1999). Plomb dans l'environnement - Quels risques pour la santé ? Expertise Collective. Les Editions. ISBN 2 85598-745-8.

IRSST (2019). Guide de surveillance biologique de l'exposition Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats. 8ème Edition corrigée. ISBN : 978-2-89797-058-1.

Izzotti A, Calin GA, Steele VE, Croce CM, De Flora S (2009). Relationships of microRNA expression in mouse lung with age and exposure to cigarette smoke and light. *FASEB J*. 23, 3243–3250.

## J :

Jardim MJ, Fry RC, Jaspers I, Dailey L, Diaz-Sanchez D (2009). Disruption of microRNA expression in human airway cells by diesel exhaust particles is linked to tumorigenesis-associated pathways. *Environ. Health Perspect*. 117, 1745–1751.

Jardim MJ (2011). microRNAs: Implications for Air Pollution Research . *Mutat Res*.Dec 1; 717 (1-2):38-45. Doi: 10.1016/j.mrfmmm.2011.03.014.

Järvelä M, Kauppi P, Tuomi T, Luukkonen R, Lindholm H, Nieminen R, Moilanen E, Hannu T (2013). Inflammatory response to acute exposure to welding fumes during the working day. *Int J Occup Med Environ Health*. Apr; 26(2):220-9.

Jeffus LF (2004). *Welding Principles and applications*. Clifton Park, NY: Thomson/Delmar Learning. 5 eme Edition. ISBN 1-4018-1046-2.

Jensen TK, Bonde JP, Joffe M (2006). The influence of occupational exposure on male reproductive function. *Occup Med (Lond)*. 56(8):544-53.

## **K:**

Kaplan SD (1986). *Effects of Welding on Health – V*. ISBN 0-87171-275-X.

Kim JY, Chen JC, Boyce PD, Christiani DC (2005). Exposure to welding fumes is associated with acute systemic inflammatory responses. *Occup Environ Med*. Mar ; 62(3) :157-63.

Kohen R, Nyska A (2002). Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants redox reactions and methods for their quantification. *Toxicologic Pathology*. 30, 620-650. Doi:10.1080/01926230290166724.

Koller M, Jost M, Miedinger D, Stadtmüller K, Blättler M (2013). Risques pour la santé dus au soudage. [www.suva.ch/medecine-du-travail-factsheets](http://www.suva.ch/medecine-du-travail-factsheets).

Kong PS, Xiao K, Choi KC, Wang G , Chan MH, Ho CS, et al (2012) .Associations between microRNA (miR-21, 126, 155 and 221), albuminuria and heavy metals in Hong Kong Chinese adolescents. *Clinica Chimica Acta* . 413 .1053–1057.

Kotsyfakis M, Patelarou E (2019).MicroRNAs as biomarkers of harmful environmental and occupational exposures: a systematic review. *Biomarkers*, DOI: 10.1080/1354750X.2019.1652348.

Krauskopf J, Caiment F, Van Veldhoven K, Chadeau-Hyam M, Sinharay R, Chung KF et al (2018). The human circulating miRNome reflects multiple organ disease risks in association with short-term exposure to traffic-related air pollution. *Environ Int*. Apr ; 113:26-34. Doi : 10.1016/j.envint.2018. 01.014.

Krauskopf J, Van Veldhoven K, Chadeau-Hyam M, Vermeulen R, Carrasco-Turigas G, Nieuwenhuijsen M, et al (2019). Short-term exposure to traffic-related air pollution reveals a compound-specific circulating miRNA profile indicating multiple disease risks. *Environ Int*. Jul; 128:193-200. Doi: 10.1016/j.envint.2019.04.063.

Kumarswamy R, Volkmann I, Thum T(2011). Regulation and function of miRNA-21 in health and disease. *RNA Biol*. 8: 706-713.

## **L :**

LCPE (1994). Loi canadienne sur la protection de l'environnement : Rapport d'évaluation. Le chrome et ses composés. ISBN 0-662-99806-5 No de cat. En40-215/39F.

Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V (1993). The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. Dec 3; 75(5):843-54.

- Lee Y, Jeon K, Lee JT, Kim S, Kim VN (2002). MicroRNA maturation: stepwise processing and subcellular localization. *EMBO J*.21, 4663-4670.
- Lee Y, Ahn C, Han J, Choi H, Kim J, Yim J, Lee J, Provost P, Rådmark O, Kim S, Kim VN (2003). The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *Nature*. Sep 25; 425(6956):415-9.
- Lee Y, Kim M, Han J, Yeom KH, Lee S, Baek SH, Kim VN (2004). MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. *EMBO J*. Oct 13; 23(20):4051-60.
- Lefèvre G, Beljean-Leymarie M, Beyerle F, Bonnefont-Rousselot D, Cristol JP, Théron P, Torreilles J (1998). Evaluation of Lipid Peroxidation by Measuring Thiobarbituric Acid Reactive Substances. *Ann Biol Clin* . May-Jun; 56(3):305-19.
- Lehnert M, Weiss T, Pesch B, Lotz A, Schöneweis S, Heinze E et al (2014) Reduction in welding fume and metal exposure of stainless steel welders: an example from the WELDOX study. *Int Arch Occup Environ Health*. 87(5):483–492. <https://doi.org/10.1007/s00420-013-0884-7>
- Leng RX, Pan HF, Qin WZ, Chen GM, Ye DQ (2011). Role of microRNA-155 in Autoimmunity. *Cytokine Growth Factor Rev* .Jun ; 22 (3):141-7. Doi: 10.1016/j.cytogfr.2011.05.002.
- Li GJ, Zhang LL, Lu L, Wu P, Zheng W (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*. Mar; 46(3):241-8.
- Li YF, Jing Y, Hao J, Frankfort NC, Zhou X, Shen B, Liu X, Wang L and Li R (2013). MicroRNA-21 in the pathogenesis of acute kidney injury. *Protein Cell* 4: 813-819. Doi: 10.1007/s13238-013-3085-y.
- Li Y, Browne RW, Bonner MR, Deng F, Tian L, Mu L (2014). Positive relationship between total antioxidant status and chemokines observed in adults. *Oxid Med Cell Longev*.693680. Doi: 10.1155/2014/693680.
- Lillienberg L, Zock JP, Kromhout H, Plana E, Jarvis D, Torén K et al (2008) A population-based study on welding exposure at work and respiratory symptoms. *Ann Occup Hyg*. 52:107–115.
- Lindquist B (1983). Kidney disease in welders. *IRCS Med. Sci*. 11:99.
- Lischka K, Ihrig A, Wrazidlo W, Triebig G (2007). Heidelberger Mangan-Studie Follow-up. Forschungsprojekt F 1858 der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. ISBN 978-3-88261-061-1.
- Liss G (1996). Health effects of welding and cutting fume: an update. Occupational Disease Panel, Ontario Ministry of Labour.
- Littorin M, Welinder H, Hultberg B (1984). Kidney function in stainless steel welders. *Int Arch Occup Environ Health*. 53(3):279-82.
- Liu HH, Shih TS, Huang HR, Huang SC, Lee LH, Huang YC (2013). Plasma Homocysteine Is Associated With Increased Oxidative Stress and Antioxidant Enzyme Activity in Welders. *Scientific World Journal* .Sep 9; 370-487. Doi: 10.1155/2013/370487.

Liu Y, Chen X, Bian Q, Shi Y, Liu Q, Ding L, Zhang H, Zhu B (2016). Analysis of plasma microRNA expression profiles in a Chinese population occupationally exposed to benzene and in a population with chronic benzene poisoning. *J Thorac Dis.* Mar;8(3):403-14. Doi: 10.21037/jtd.2016.02.56.

Lorenzen JM, Volkmann I, Fiedler J, Schmidt M, Scheffner I, Haller H, Gwinner W, Thum T (2011). Urinary miR-210 as a mediator of acute T-cell mediated rejection in renal allograft recipients. *Am J Transplant.* 11: 2221–2227.

Lorenzen JM, Kielstein JT, Hafer C, Gupta SK, Kumpers P, Faulhaber-Walter R, et al (2011). Circulating miR210 predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 6: 1540–1546.

Lorenzen JM, Thum T (2012). Circulating and urinary microRNAs in kidney disease: Review. *Clin J Am Soc Nephrol.* Sep;7(9):1528-33. Doi: 10.2215/CJN.01170212.

Lund E, Güttinger S, Calado A, Dahlberg JE, Kutay U (2004). Nuclear Export of MicroRNA Precursors. *Science.* 303, 95–98.

## **M :**

MacLeod JS, Harris MA, Tjepkema M, Peters PA, Demers PA (2017). Cancer Risks among Welders and Occasional Welders in a National Population-Based Cohort Study: Canadian Census Health and Environmental Cohort. *Saf Health Work.* 8(3):258-266. Doi:10.1016/j.shaw.2016.12.001.

Madden EF, Fowler BA (2000). Mechanisms of nephrotoxicity from metal combinations: a review. *Drug Chem Toxicol.* 23(1):1–12.

Maître A (1999). Places et limites des prélèvements atmosphériques et des indicateurs biologiques d'exposition. *EMC Pathologie professionnelle et de l'environnement.* <https://www.em-consulte.com/article/11927>.

Makino S, Tsuruta H, Takata T (2000). Relationship between blood lead level and urinary ALA level in workers exposed to very low levels of lead. *Ind Health.* Jan; 38(1):95-8.

Mariet C, Geertsens V. Analyse par spectrométrie de masse couplée à un plasma inductif (ICP-MS). Mise à jour 03/11/2011. [iramis.cea.fr/en/Phoce/Viedes\\_labos/Ast/astsstechnique.php?id\\_ast=348](http://iramis.cea.fr/en/Phoce/Viedes_labos/Ast/astsstechnique.php?id_ast=348)

Marsit CJ, Eddy K, Kelsey KT (2006). MicroRNA Responses to Cellular Stress. *Cancer Res.* Nov 15; 66 (22):10843-8. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1894.

Martin-Remy A (2018). Analyse de données de biométrie: aspects méthodologiques et applications. Thèse de Doctorat. Santé publique et épidémiologie. Université de Lorraine. France. NNT: 2018LORR0223. tel-02052539.

Mi S, Zhang J, Zhang W, Huang RS (2013). Circulating microRNAs as biomarkers for inflammatory diseases. *Microna.* 2(1):63-71. Doi: 10.2174/2211536611302010007.

Migdal C, Serres M (2011). Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *médecine/sciences.* 27 : 405-12.

Miguel V, Cui JY, Daimiel L, Espinosa-Díez C, Fernández-Hernando C, Kavanagh TJ, Lamas S (2018). The Role of MicroRNAs in Environmental Risk Factors, Noise-Induced Hearing Loss, and Mental Stress. *Antioxid Redox Signal* .28(9) :773-796. Doi : 10.1089/ars.2017.7175.

miRNeasy Serum/Plasma Handbook (2012).Quiagen. [https://labshop.mena.com/storage/Pdffiles/EN-miRNeasy-SerumPlasma-Handbook\\_1563482966.pdf](https://labshop.mena.com/storage/Pdffiles/EN-miRNeasy-SerumPlasma-Handbook_1563482966.pdf)

Mistretta V, Charlier C (2013). La surveillance biologique de l'exposition aux produits chimiques en toxicologie industrielle et de l'environnement. *Ann Biol Clin* .71(3) :257-67 Doi: 10.1684/abc.2013.0820.

Mitra P, Sharma S, Purohit P, Sharma P (2017) .Clinical and molecular aspects of lead toxicity: An update. *Crit Rev Clin Lab Sci* .Nov – Dec; 54(7-8):506-528. Doi: 10.1080/10408363.2017.1408562.

Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, Striker GE, Jerums G, Parving HH, et al (1995). Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *The Lancet*. 346 (8982), 1080–1084.Doi:10.1016/s0140-6736(95)91747-0.

Moitra S, Ghosh J, Firdous J, Bandyopadhyay A, Mondal M, Biswas JK, et al (2018). Exposure to heavy metals alters the surface topology of alveolar macrophages and induces respiratory dysfunction among Indian metal arc-welders. *Toxicol Ind Health*. 14:748233718804426. Doi:10.1177/0748233718804426.

Morrow JD (2004). Quantification of Isoprostanes as Indices of Oxidant Stress and the Risk of Atherosclerosis in Humans. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 25(2), 279–286.

Mouffok S (2008).Effets toxiques du chlorure de nickel sur le déterminisme de la reproduction chez la rate gestante de souche Wistar. Mémoire de Magister. Université de Batna .Algérie

Mukhadi S, Hull R, Mbita Z, Dlamini Z (2015). The Role of MicroRNAs in Kidney Disease. *Noncoding RNA*. Nov 18; 1(3):192-221. Doi: 10.3390/ncrna1030192.

Murugan R, Kellum JA (2011). Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nat Rev Nephrol*. 7(4):209-17.

Murugaiyan G, Beynon V, Mittal A, Joller N, Weiner HL (2011). Silencing microRNA-155 ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*. Sep 1 ; 187(5) :2213-21. Doi :10.4049/jimmunol.1003952.

## **N :**

Nassirpour R, Ramaiah SK, Whiteley LO (2016). Nephron segment specific microRNA biomarkers of pre-clinical drug-induced renal toxicity: Opportunities and challenges. *Toxicol Appl Pharmacol* .Dec 1;312:34-41. Doi: 10.1016/j.taap.2016.01.021.

Neal CS, Michael M Z, Pimlott LK, Yong TY, Li JY, Gleadle JM (2011). Circulating microRNA expression is reduced in chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant* .26, 3794–3802.

Nicolas A (2009). Avantages et inconvénients des méthodes d'analyses métrologiques et biométriques utilisées dans le secteur du soudage.

NIOH (2002). National Institute for Occupational Safety and Health. Nomination of welding fumes for toxicity studies.

Nisse C, Tagne-Fotso R, Howsam M, Richeval C, Labat L, Leroyer A (2017). Blood and urinary levels of metals and metalloids in the general adult population of Northern France: The IMEPOGE study, 2008–2010. *Int J Hyg Environ Health*. Apr; 220 (2Pt B):341-363. Doi: 10.1016/j.ijheh.2016.09.020.

Nizar El-Murr (2014). Étude de l'impact des microARNs sur la carcinogénèse des cancers colorectaux instables sur les séquences répétées microsatellites du génome. Thèse de Doctorat. Sciences agricoles. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI. France. (NNT : 2014PA066038). (tel-00990895).

Nuyts GD, Van Viem E, Thys J, De Leersnijder D, D'Haese PC, Elseviers MM et al (1995). New occupational risk factors for chronic renal failure. *Lancet*. 346:7-11.

Nzengue Y (2008). Comparaison des mécanismes de toxicité redox du cadmium, du cuivre et du zinc : place des métallothionéines et de p53. Thèse de Doctorat. Sciences du Vivant [q-bio]. Université Joseph-Fourier - Grenoble I. France. (tel-00281577).

## O:

O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C (2018). Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Front. Endocrinol*. 9 :402. Doi: 10.3389/fendo.2018.00402.

OPPBTP (2009). Soudage oxyacétylénique et techniques connexes. Fiche de prévention –F3 F 02 09.

OTUA (2007). Office Technique pour l'Utilisation de l'Acier. . Soudage : définition, applications et généralités, OTUA au service de l'acier. [www.otua.org](http://www.otua.org)

Ould-Kadi F, Nawrot TS, Hoet PH, Nemery B (2007). Respiratory function and bronchial responsiveness among industrial workers exposed to different classes of occupational agents: a study from Algeria. *J Occup Med Toxicol*. 8 ; 2:11. Doi: 10.1186/1745-6673-2-11.

## P :

Palmer KT, McNeill Love RM, Poole JR, Coggon D, Frew AJ, et al (2006). Inflammatory responses to the occupational inhalation of metal fume. *Eur Respir J*. Feb; 27(2):366-73. Doi : 10.1183/09031936.06.00053205.

Pasker HG, Peeters M, Genet P, Clément J, Nemery B, Van de Woestijne KP (1997). Short-term ventilatory effects in workers exposed to fumes containing zinc oxide: comparison of forced oscillation technique with spirometry. *Eur Respir J*. 10:1523–1529.

Pasquinelli AE, Reinhart BJ, Slack F, Martindale MQ, Kuroda MI, Maller B, et al (2000). Conservation of the Sequence and Temporal Expression of let-7 Heterochronic Regulatory RNA. *Nature*. Nov 2 ; 408 (6808) : 86-9. Doi:10.1038/35040556.

Peric D (2011). Etude fonctionnelle de la voie micro-ARN dans la biologie des cellules tumorales. Thèse de Doctorat. Sciences agricoles. Université Paris Sud - Paris XI, 2011. France. NNT: 2011PA112328. tel- 00656609.

Perrin JF. <http://www.perrin33.com/biochanalys/photons/absfluo-uvvisible-3.php>. Mise à jour 2007/2017.

Pesch B, Lotz A., Koch HM, Marczynski B, Casjens S, Käfferlein HU, (2015). Oxidatively damaged guanosine in white blood cells and in urine of welders: associations with exposure to welding fumes and body iron stores. *Archives of Toxicology*, 89(8), 1257–1269. Doi : 10.1007/s00204-014-1319-2.

Pickering JW, Endre ZH (2009). Secondary prevention of acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*. 15(6):488-97.

Pierre J. Birkui, Paul Janiaud, H el ene Carteron, Anne Chabanel (1998). Insuffisance r enale chronique :  tiologies, moyens de diagnostic précoce, prévention ?. [Rapport de recherche] Institut national de la santé et de la recherche médicale(INSERM). 236 p. hal-01570641.

Pillière F (2004) - Biom trologie. In : Hervé-Bazin B, Courtois B, Goutet P, Guillemin M et al. - Le risque cancérogène du plomb. Evaluation du risque cancérogène lié à l'exposition professionnelle au plomb et à ses composés inorganiques. Avis d'experts. Les Ulis : *EDP Sciences* ; 2004 : 105-54, 356 p.

Pincemail J, Meurisse M, Limet R, Defraigne JO (1999). Méthodes d'évaluation du stress oxydatif chez l'homme : importance en matière de prévention.MS 95.

Pincemail J (2014). Mesure de la capacité antioxydante globale du plasma : une revue critique. Determination of the plasma global antioxidant capacity: a critical review. *Ann Biol Clin* .72 (4): 413-21

Prior R L (2004). Plasma antioxidant measurements. *J. Nutr.* 134:3184S—3185S.

## Q :

Qasim FK, Ahmed AH (2013). Effects of welding fume particles on hematological parameters in male Albino rats. *Zanco J. Med. Sci.*, Vol. 17, No. (2).

## R:

Rahkonen E, Junttila ML, Kalliom ki PL, Olkinouora M, Koponen M, Kalliom ki K (1983). Evaluation of Biological Monitoring Among Stainless Steel Welders. *Int Arch Occup Environ Health* .52:243-255.

Remon E (2006). Tolérance et accumulation des métaux lourds par la végétation spontanée des friches métallurgiques : vers de nouvelles méthodes de bio-dépollution. Thèse de Doctorat. Biologie végétale. Université Jean Monnet - Saint-Etienne.France. tel-00362527.

Remy A, Jacoby N, Robert A, Wild P (2018). Biom trologie des expositions professionnelles au chrome hexavalent et à ses composés. [Rapport de recherche] Notes scientifiques et techniques NS 361, Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS). 49 p. hal-01896045.

Ricaud M (2012). Institut national de recherche et de sécurité (INRS). Les fumées de soudage et des techniques connexes. ED 6132. 1ere Edition. ISBN 978-2-7389-2007-2.

Ricaud M (2018). Institut national de recherche et de sécurité (INRS).Les fumées de soudage et des techniques connexes. ED 6132. 2eme Edition. ISBN 978-2-7389-2406-3.

Rodosthenous RS, Coull BA, Lu Q, Vokonas PS, Schwartz JD, Baccarelli AA (2016). Ambient particulate matter and microRNAs in extracellular vesicles: a pilot study of older individuals. *Part Fibre Toxicol* 13: 13.

Roels HA, Lauwerys R, Buchet JP, Vreelust MTh (1975). Response of free erythrocyte porphyrin and urinary delta-aminolevulinic acid men and women moderately exposed to lead. *Int Arch Arbeitsmed.* 34, 97–108.

Roos J, Enlund E, Funcke J, Tews D, Holzmann K, Debatin KM et al (2016). miR-146a-mediated suppression of the inflammatory response in human adipocytes. *Sci Rep* .6, 38339. <https://doi.org/10.1038/srep38339>.

Ruby JG, Jan CH, Bartel DP (2007). Intronic microRNA precursors that bypass Drosha processing. *Nature.* Jul 5;448 (7149):83-6. Doi: 10.1038/nature05983.

Rumchev K, Brown H, Wheeler A, Pereira G, Spickett J (2017). Behavioral Interventions to Reduce Nickel Exposure in a Nickel Processing Plant. *J Occup Environ Hyg* .Oct; 14(10):823-830. Doi: 10.1080/15459624.2017.1335402.

## S :

Saal S, Harvey SJ (2009). MicroRNAs and the kidney: coming of age. *Curr Opin Nephrol Hyperten.* 18(4):317–323. <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e32832c9da2>.

Saikumar J, Hoffmann D, Kim TM, Gonzalez VR, Zhang Q, Goering PL, et al (2012). Expression, circulation, and excretion profile of microRNA-21, -155, and -18a following acute kidney injury. *Toxicol Sci* .129(2):256-67. Doi: 10.1093/toxsci/kfs210.

Scammell MK, Sennett CM, Petropoulos ZE, Kamal J, Kaufman JS (2019). Environmental and Occupational Exposures in Kidney Disease. *Seminars in Nephrology.* Vol 39, No 3, pp 230–243. Doi: 10.1016/j.semnephrol.2019.02.001.

Scharrer E, Hessel H, Kronseder A, Guth W, Rolinski B, Jörres RA, et al (2007). Heart rate variability, hemostatic and acute inflammatory blood parameters in healthy adults after short-term exposure to welding fume. *Int Arch Occup Environ Health.* Feb; 80(4):265-72.

Scian MJ, Maluf DG, David KG, Archer KJ, Suh JL, Wolen AR, et al (2011). MicroRNA profiles in allograft tissues and paired urines associate with chronic allograft dysfunction with IF/TA. *Am J Transplant.* 11: 2110–2122.

Selander S, Cramer K (1970). Interrelationships between lead in blood, lead in urine, and ALA in urine during lead work. *Brit J industr Med* .27, 28–39.

Selcuklu SD, Donoghue MT, Spillane C (2009). miR-21 as a key regulator of oncogenic processes. *Biochem Soc Trans.* Aug; 37(Pt 4):918-25. Doi: 10.1042/BST0370918.

Sellappa. S, Subhadra Keyan. K, Prathyumnann .S, Shyn .J, Vellingiri. B (2011) .Biomonitoring of Genotoxic Effects among Shielded Manual Metal Arc Welders. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* .12(4):1041-4.

Sharifian A, Gharavi M, Pasalar P, Aminian O (2009). Effect of Extremely Low Frequency Magnetic Field on Antioxidant Activity in Plasma and Red Blood Cells in Spot Welders. *Int Arch Occup Environ Health.* Jan; 82(2):259-66. Doi: 10.1007/s00420-008-0332-2.

Shoeb M, Kodali VK, Farris BY, Bishop LM, Meighan TG, Salmen RE , et al(2017). Oxidative Stress, DNA Methylation, and Telomere Length Changes in Peripheral Blood Mononuclear Cells after Pulmonary Exposure to Metal-Rich Welding Nanoparticles. *NanoImpact.* Jan; 5:61-69. Doi: 10.1016/j.impact.2017.01.001.

Sobaszek A, Edme JL, Boulenguez C, Shirali P, Mereau M, Robin H, Haguenoer JM (1998). Respiratory Symptoms and Pulmonary Function Among Stainless Steel Welders. *J Occup Environ Med*. Mar;40(3):223-9. Doi: 10.1097/00043764-199803000-00004.

Sonkoly E, Pivarcsi A (2011). MicroRNAs in inflammation and response to injuries induced by environmental pollution. *Mutat Res*. Dec 1; 717(1-2):46-53. Doi: 10.1016/j.mrfmmm.2011.02.002.

Sorensen AR, Thulstrup AM, Hansen J, Ramlau-Hansen CH, Meersohn A, Skytthe A et al (2007). Risk of lung cancer according to mild steel and stainless steel welding. *Scand J Work Environ Health*. 33:379–386.

Spector Y, Fridman E, Rosenwald S, Zilber S, Huang Y, Barshack I, et al (2013). Development and validation of a microRNA-based diagnostic assay for classification of renal cell carcinomas. *Mol Oncol*. Jun; 7(3):732-8. Doi: 10.1016/j.molonc.2013. 03.002.

Stengel B (1996). Maladies rénales d'origine toxique professionnelle .*EMC Pathologie professionnelle et de l'environnement* [16-530-H-10].

Stohs SJ, Bagchi D (1995). Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. *Free Radical Biology & Medicine*. 18(2), 321–336. Doi: 10.1016/0891-5849(94)00159-h.

Stridsklev IC, Schaller KH, Langård S (2004). Monitoring of chromium and nickel in biological fluids of stainless steel welders using the flux-cored-wire (FCW) welding method. *Int Arch Occup Environ Health* .77: 587–591. Doi: 10.1007/s00420-004-0560-z.

## **T:**

Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, Baltimore D (2006). NF-kappaB-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 103:12481–12486.

Taube F (2013). Manganese in Occupational Arc Welding Fumes--Aspects on Physiochemical Properties, With Focus on Solubility. *Ann Occup Hyg* .Jan; 57(1):6-25. Doi: 10.1093/annhyg/mes 053.

Thomsen KG, Terp MG, Lund RR, Sokilde R, Elias D, Bak M et al (2015). miR-155, identified as anti-metastatic by global miRNA profiling of a metastasis model, inhibits cancer cell extravasation and colonization in vivo and causes significant signaling alterations. *Oncotarget*. 6 (30):29224–29239. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4942>

Tili E, Michaille JJ, Croce CM (2013). MicroRNAs play a central role in molecular dysfunctions linking inflammation with cancer. *Immunol Rev*. May ; 253(1) :167-84. Doi : 10.1111/imr.12050.

Tillard M (2016). La technique ICP-MS couplage torche plasma et spectromètre de masse. A quoi sert l'ICP-MS? ICGM, 31 Mars 2016. <https://docplayer.fr/21450965-La-technique-icp-ms-couplage-torche-plasma-et-spectrometre-de-masse.html>

Toda K, Mori Y, Ohmori K, Yamaga S (1984). Chronic renal dysfunction in workers exposed to cadmium oxide fume. Medical examinations of welders using cadmium-containing silver solder. *Sangyo Igaku*. 26 (3): 212-23.

Tomokuni K, Ogata M (1972). Direct colorimetric determination of hippuric acid in urine. *Clin Chem*. Apr; 18(4):349-51.

Tondini F (2006). Principaux procédés de soudage : description, démarche d'évaluation et de prévention des risques. Mémoire de Capacité en Santé au Travail et Evaluation des Risques Professionnels (PPT). Nancy, 10 juillet 2006.

Treiber T, Treiber N, Meister G (2019). Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways. *Molecular Cell Biology*. Jan;20(1):5-20. Doi: 10.1038/s41580-018-0059-1.

## V :

Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis K, Loidas S (2013). Pulmonary Oxidative Stress, Inflammation and Cancer: Respirable Particulate Matter, Fibrous Dusts and Ozone as Major Causes of Lung Carcinogenesis Through Reactive Oxygen Species Mechanisms. *Int J Environ Res Public Health*. Aug 27; 10 (9):3886-907. Doi: 10.3390/ijerph10093886.

Vallières E (2011). Risque de cancer du poumon associé aux expositions environnementales de fumées de soudage : 2 études cas-témoins basées sur la population montréalaise. Thèse de Doctorat. Université de Montréal. Canada.

Van Craenenbroeck AH, Ledeganck KJ, Van Ackeren K, Jürgens A, Hoymans VY, Franssen E, et al (2015). Plasma levels of microRNA in chronic kidney disease: patterns in acute and chronic exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 15;309 (12):H2008-16.

Vasan RS (2006). Biomarkers of Cardiovascular Disease: Molecular Basis and Practical Considerations. *Circulation, Indian heart J*. 113; 2335-2362.

Vega P (2016). Le métier de soudeur : Risques, permis et EPI Extrait. Colloque en santé et sécurité du travail du Saguenay – Lac-St-Jean – Chibougamau. 14 Octobre 2016.

Verschoor MA, Bragt PC, Herber RF, Zielhuis L, Zwennis WC (1988). Renal function of chrome-plating workers and welders. *Int Arch Occup Environ Health*. 60 (1):67-70.

Vicens, F (2015). Indicateurs biologiques d'effet précoce. Leur utilisation dans la prévention du risque chimique en santé au travail. *Références en santé au travail* N°141.

Vickers KC, Palmisano BT, Shoucri BM, Shamburek RD, Remaley AT (2011). MicroRNAs are transported in plasma and delivered to recipient cells by high-density lipoproteins. *Nat Cell Biol*. 13: 423–433.

Vlasakova K, Erdos Z, Troth SP, McNulty K, Chapeau-Campredon V, Mokrzycki N, et al (2014). Evaluation of the relative performance of 12 urinary biomarkers for renal safety across 22 rat sensitivity and specificity studies. *Toxicol Sci*. Mar;138 (1):3-20. Doi: 10.1093/toxsci/kft330.

Vrijens K, Bollati V, Nawrot TS (2015). MicroRNAs as potential signatures of environmental exposure or effect: a systematic review. *Environ Health Perspect*. May; 123(5):399-411. Doi: 10.1289/ehp.1408459.

Vyskocil A, Smejkalova J, Tejral J, Emminger S, Vincentova M, Ettlerova E et al (1992). Lack of renal changes in stainless steel welders exposed to chromium and nickel. *Scand J Work Environ Health*. 18(4):252–256. <https://doi.org/10.5271/sjweh.1581>

Vyskocil A, Viau C, Cízková M (1994). Chronic nephrotoxicity of soluble nickel in rats. *Hum Exp Toxicol*. 13(10):689–693

## W :

Wang Z, Neuburg D, Li C, Su L, Kim JY, Chen JC, Christiani DC (2005). Global gene expression profiling in whole-blood samples from individuals exposed to metal fumes. *Environ. Health Perspect* .113 (2):233–241.

Wang Z, Neuburg D, Li C, Su L, Kim JY, Chen JC, Christiani DC (2008). Prospective Study of Metal Fume-Induced Responses of Global Gene Expression Profiling in Whole Blood *Inhal Toxicol*. November; 20(14): 1233–1244.

Wang H, Peng W, Shen X, Huang Y, Ouyang X, Dai Y (2012). Circulating Levels of Inflammation-Associated miR-155 and Endothelial-Enriched miR-126 in Patients With End Stage Renal Disease. *Braz J Med Biol Res*. Dec; 45(12):1308-14. Doi: 10.1590/s0100-879x2012007500165.

Weber JA, Baxter DH, Zhang S, Huang DY, Huang KH, Lee MJ, Galas DJ, Wang K (2010). The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem*. Nov; 56 (11):1733-41. Doi: 10.1373/clinchem.2010.147405.

Wedeen RP, Qian LE (1991). Chromium-induced kidney disease. *Environ Health Perspect*. 92: 71-74.

Weickmann JL, Olson EM, Glitz DG (1984). Immunological assay of pancreatic ribonuclease in serum as an indicator of pancreatic cancer. *Cancer Res*. 44(4):1682-7.

Weiss T, Pesch B, Lotz A, Gutwinski E, Van Gelder R, Punkenburg E et al (2013). Levels and predictors of airborne and internal exposure to chromium and nickel among welders—results of the WELDOX study. *Int J Hyg Environ Health*. 216(2) :175–183.

Weman. K. Procédés de soudage. Dunod, Paris, 2012. ISBN 978-2-10-057810-8.

Wilk A, Kalisińska E, Kosik-Bogacka DI, Romanowski M, Różański J, Ciechanowski K, et al (2016). Cadmium, lead and mercury concentrations in pathologically altered human kidneys. *Environ Geochem Health*.. Aug; 39(4):889-899. Doi: 10.1007/s10653-016-9860-y.

Winker R, Rüdiger HW (2006). Reproductive toxicology in occupational settings: an update. *Int Arch Occup Environ Health*. 79(1):1-10.

Winter J, Jung S, Keller S, Gregory RI, Diederichs S (2009). Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation. *Nat Cell Biol*. Mar ; 11(3) :228-34. Doi:10.1038/ncb0309-228.

World Health Organization (WHO) (1996). Biological monitoring of chemical exposure in the workplace. Vol 1. Geneva, Switzerland: World Health Organization. Available at : [http://whqlibdoc.who.int/hq/1996/WHO\\_HPR\\_OCH\\_96.1.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/1996/WHO_HPR_OCH_96.1.pdf). Urinary metal concentrations •61at Michigan State University on March 2, 2015 <http://annhyg>

Wu R, Feng J, Yang Y, Dai C, Lu A, Li J, Liao Y, Xiang M, Huang Q, Wang D, Du XB (2017). Significance of Serum Total Oxidant/Antioxidant Status in Patients with Colorectal Cancer. *PLoS One*. Jan 19; 12(1): e0170003. Doi: 10.1371/journal.pone.0170003.

Wuillemin (2017). Anémie. Service de médecine de premier recours – DMCPRU – HUG. [https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/medecine\\_de\\_premier\\_recours/Strategies/strategie\\_anemie.pdf](https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/Strategies/strategie_anemie.pdf)

Wultsch G, Nersesyan A, Kundi M, Jakse R, Beham A, Wagner KH, Knasmueller S (2014). The sensitivity of biomarkers for genotoxicity and acute cytotoxicity in nasal and buccal cells of welders. *Int J Hyg Environ Health*.217(4-5) : 492-8. Doi: 10.1016/j.ijheh.2013.09.005.

## **Y :**

Yadav S, Singh N, Shah PP, Rowbotham DA, Malik D, Srivastav A, (2017). MIR155 Regulation of Ubiquilin1 and Ubiquilin2: Implications in Cellular Protection and Tumorigenesis. *Neoplasia*. Apr; 19(4):321-332. Doi: 10.1016/j.neo.2017.02.001.

Yamamoto M, Singh A, Sava F, Pui M, Tebbutt SJ, Carlsten C (2013). MicroRNA expression in response to controlled exposure to diesel exhaust: attenuation by the antioxidant N-acetylcysteine in a randomized crossover study. *Environ Health Perspect*. Jun; 121(6):670-5. Doi: 10.1289/ehp.1205963.

## **Z:**

Zendjabil M, Favard S, Tse T, Abbou O, Hainque B (2017) .The micro-RNAs as biomarkers: what prospects? *C R Biol* .340(2):114–131. <https://doi.org/10.1016/j.crv.2016.12.001>.

Zendjabil M (2018). Circulating microRNAs as novel biomarkers of Alzheimer's disease. *Clin Chim Acta*. Sep;484:99-104. Doi: 10.1016/j.cca.2018.05.039

Zhu Y, Xue Z, Di L (2017). Regulation of MiR-146a and TRAF6 in the Diagnose of Lupus Nephritis . *Med Sci Monit* .26;23: 2550-2557.

Zorawar S, Pooja C (2016). Assessment of DNA damage as an index of genetic toxicity in welding microenvironments among iron-based industries. *Toxicology and Industrial Health*. 32(10), 1817–1824.

## **Sites internet:**

<sup>1</sup><http://climatauto.blogspot.com/2013/07/soudage-oxyacetylenique.html>

<sup>2</sup><http://www.kekis.gr/products/Konelab-60ien-US>

<sup>3</sup><https://www.siemens-healthineers.com/fr/plasma-protein/systems/bn-ii-system>

<sup>4</sup><https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

# **ANNEXES**

## I- LES PROCÉDÉS DE SOUDAGE :

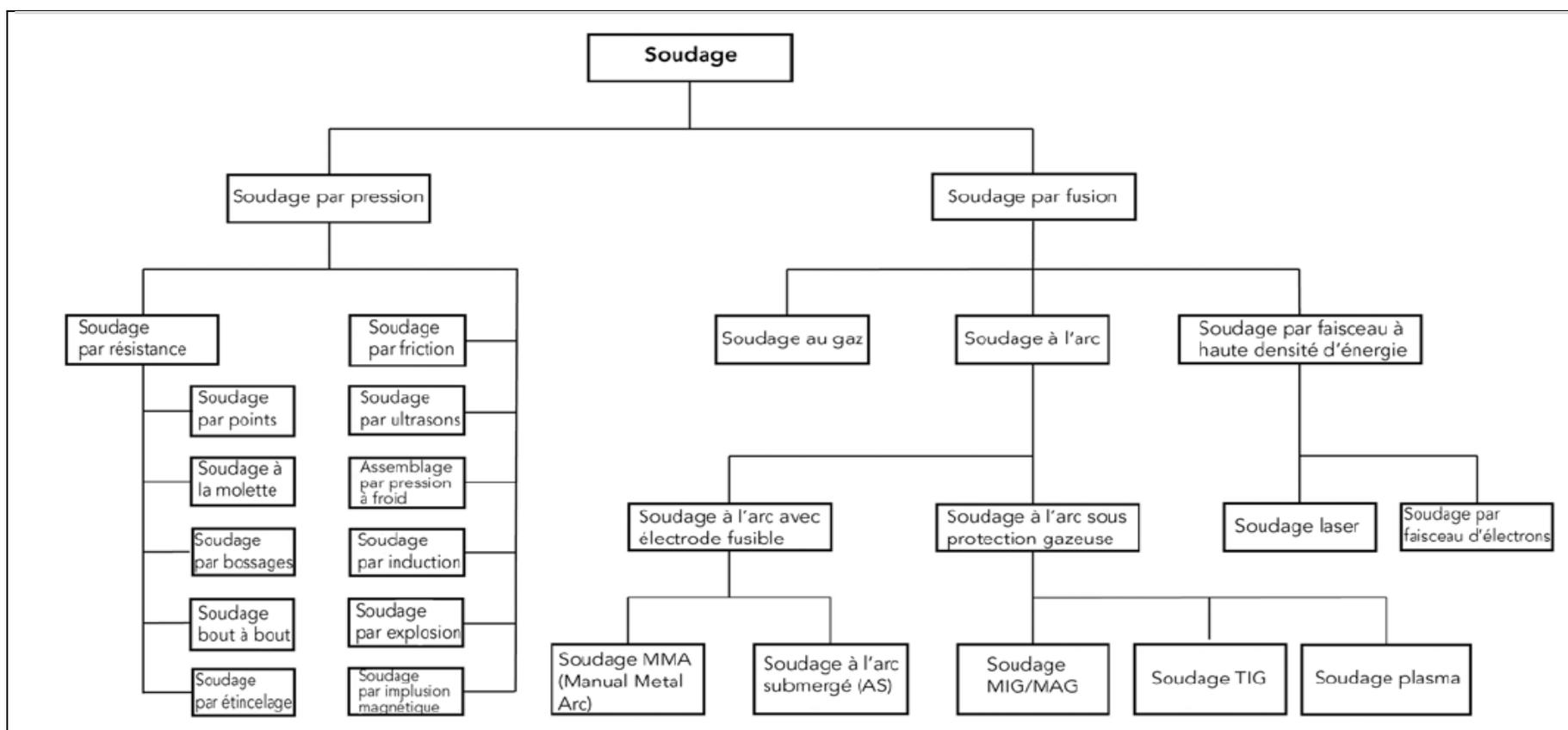


Fig.34 : Organigramme des procédés de soudage les plus répandus (Weman, 2012)

## II-PHYSIOLOGIE DU REIN : (Aperçu général)

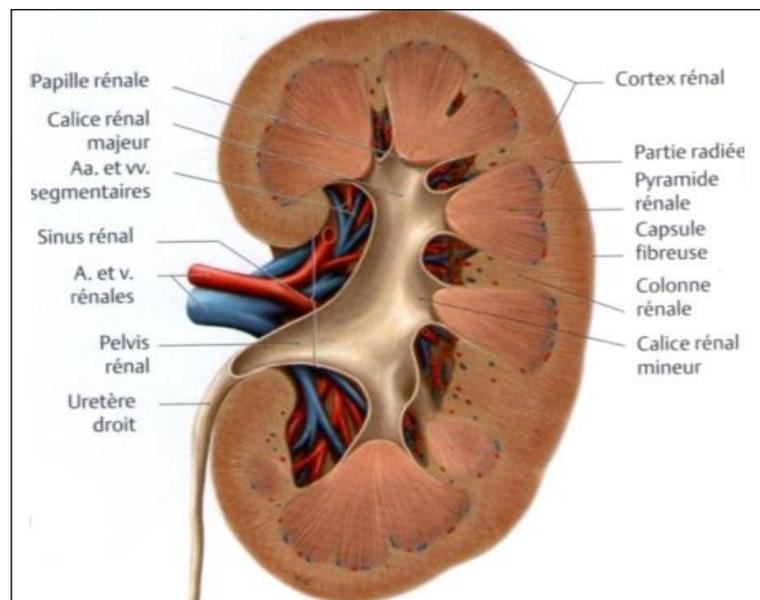
Les reins constituent la principale voie d'élimination des déchets hors de l'organisme. Ils maintiennent l'homéostasie en assurant l'équilibre hydro-électrolytique, et en régulant la pression artérielle, l'eau, le sodium, le potassium, l'acidité et l'hémoglobine (Rayner et al, 2015<sup>5</sup> ; Sherwood, 2006<sup>6</sup>).

### 2-1 Structure macroscopique :

Dans la partie extérieure, on retrouve 3 couches tissulaires (Zaoui et Bouleghlimat, 2015<sup>7</sup>).

- a) **Le fascia rénal** : est une couche externe formée de tissu conjonctif qui enveloppe le rein et la glande surrénale et assure leur fixation aux structures avoisinantes.
- b) **La capsule adipeuse** : est une couche moyenne, qui maintient le rein en place. Elle est constituée de graisse de réserve entourant le rein et la glande surrénale formant : la loge rénale.
- c) **La capsule fibreuse** : est une couche interne, qui tapisse la face superficielle du rein.

Quant à la partie interne du rein, elle est formée de trois régions distinctes :



**Fig.35** : Coupe coronale, vue postérieure du rein (Rabiller, 2013<sup>8</sup>)

<sup>5</sup> Rayner, H., Thomas, M., & Milford, D. (2015). *Kidney Anatomy and Physiology. Understanding Kidney Diseases, 1–10*. doi:10.1007/978-3-319-23458-8\_1

<sup>6</sup> Sherwood L. Physiologie humaine. 2006. 2 ème Edition. ISBN 2-804 1-49 13-7.

<sup>7</sup>Zaoui .H, Bouleghlimat .I.Etude de la néphrotoxicité induite par la gentamicine : effet préventif d'une plante médicinale endémique à l'ALGERIE «Genista »université des Frères Mentouri Constantine.Master Toxicologie et santé.2015.

<sup>8</sup> Rabiller Johanna .Exploration des difficultés dans la prise de traitements au long cours chez le patient transplanté rénal : comment le rendre acteur de sa santé. Université Anger.2013.

- a) **Le cortex rénal** : est une zone superficielle de filtration glomérulaire, de couleur rougeâtre et d'aspect granuleux. Il s'étale de la base des pyramides rénales à la capsule. Le segment du cortex rénal interpyramidal est appelé colonne rénale ou colonne de Bertin. Le cortex rénal est constitué par ailleurs d'une portion contournée et d'une portion radiée (**Henry et Sèbe, 2006<sup>9</sup>**).
- b) **La médulla rénale** : est constituée de zones triangulaires : les pyramides de Malpighi. Les pyramides rénales sont de couleur rouge, de forme striée et leur nombre est de huit à dix par rein (**Henry et Sèbe, 2006<sup>6</sup>**).
- c) **Le sinus rénal** : est un carrefour d'anatomie complexe. Il est en continuité avec le rétropéritoine et en rapport direct avec le parenchyme rénal.  
Il est traversé par de nombreux éléments vasculaires et les conduits de l'appareil collecteur (**Hélénon, 2015<sup>10</sup>**).

## 2-2 Structure microscopique :

Le néphron est l'unité fonctionnelle des reins. Chaque rein possède environ un million de néphrons. Ces derniers sont la plus petite unité capable de former de l'urine (**Sherwood, 2006<sup>3</sup>**).

Le néphron est replié sur lui-même en épingle à cheveux. Structurellement, il présente un corpuscule rénal, encore appelé corpuscule de Malpighi, un tube contourné proximal, une anse de Henlé avec ses branches descendantes et ascendantes, larges et grêles, et un tube contourné distal (**Gimie, 2010<sup>11</sup>**).

Les diverses parties des néphrons se trouvent dans un tissu conjonctivo-vasculaire interstitiel contenant de nombreux vaisseaux sanguins, quelques lymphatiques et des nerfs végétatifs à destinée vaso-motrice (**Catala et al, 2007<sup>12</sup>**).

La vascularisation rénale est assurée par l'artère rénale et la veine rénale (**Boccaro, 2015<sup>13</sup>**). En résumé, Les artères interlobaires se divisent en artères arciformes à partir desquelles se détachent les artères interlobulaires en donnant naissance aux artérioles glomérulaires afférentes (**Catala et al, 2007<sup>9</sup>**). D'autre part, les artérioles glomérulaires

<sup>9</sup> Henry, N., & Sèbe, P. (2006). Anatomie des reins et de la voie excrétrice supérieure. EMC - Néphrologie, 1(1), 1–10.  
Doi: 10.1016/s1762-0945(08)44011-1.

<sup>10</sup> Hélénon O, Khairoune A, Eiss D Renard-Penna R, Rocher L, Correas JM. Imagerie du sinus du rein. EMC - RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE : Génito-urinaire - Gynéco-obstétricale - Mammaire 2015 ; 10(1) :1-21 [Article 34-145-A-10].

<sup>11</sup> Gimie, E. Evaluation des ARNm circulants sanguins comme nouveaux biomarqueurs de néphrotoxicité chez le rat . Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Toulouse, 2010.

<sup>12</sup> Catala M. André JM. Katsanis G, Poirier J. Histologie : organes, systèmes et appareils. Niveau PCEM2 - DCEM1. Université Pierre et Marie Curie. 2007.

<sup>13</sup> Boccaro Esther. La diététique de l'insuffisant rénal chronique. Université de Nantes. France. 2015

efférentes se divisent pour former les capillaires péri-tubulaires et aux vaisseaux droits « vasa recta ».

Ces derniers vont se charger de l'irrigation des tubules de la région médullaire et donner naissance au réseau veineux (Boccaro, 2015<sup>10</sup> ; Catala et al, 2007<sup>9</sup>).

Ci-dessous la structure du néphron et les principales fonctions de ses différentes parties.

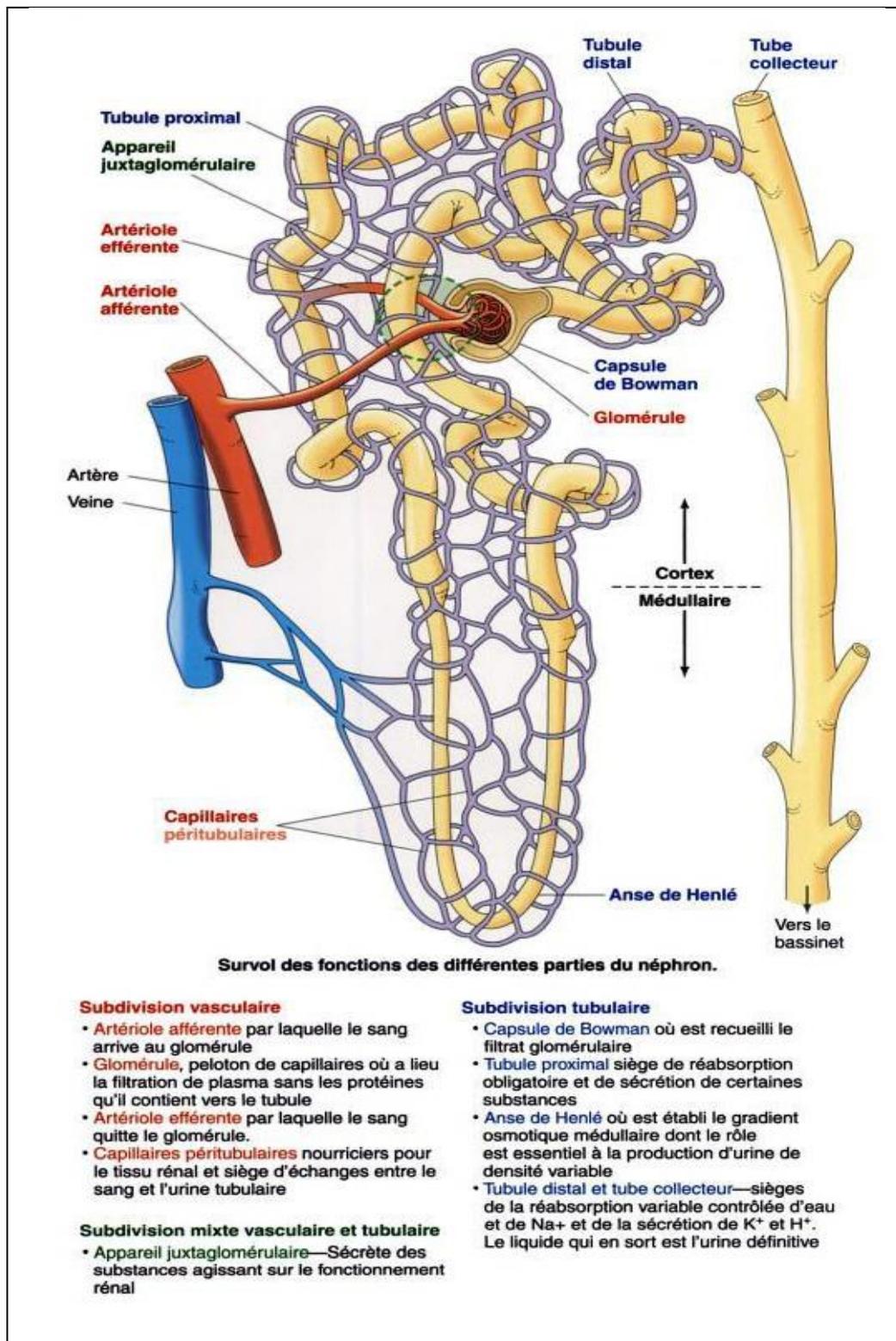


Fig .36 : Le néphron (Sherwood, 2006<sup>3</sup>)

### III- MÉTABOLISME ET TOXICITÉ DES MÉTAUX :

#### 3-1 Le Manganèse (Mn) :

Tableau N°31 : Caractéristiques et métabolisme du manganèse (Biomnis, 2013<sup>14</sup> ; Biotox, 2018<sup>15</sup>)

<b>Caractéristiques</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Métal très dur, de couleur gris acier, très répandu à la surface de la croûte terrestre.</li> </ul>
<b>Voies de pénétration</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Absorbé principalement par les voies respiratoires.</li> <li>▪ Faiblement absorbé par les voies digestives.</li> </ul>
<b>Distribution</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Distribué dans tous l'organisme, principalement : le foie, le rein, les noyaux gris centraux et les glandes endocrines.</li> </ul>
<b>T O X I C I T É</b>	<b>Aigue</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Brûlures des voies digestives avec vomissements sanglants et œdème de la glotte.</li> <li>▪ Fièvre, toux, expectorations visqueuses.</li> </ul>
	<b>Chronique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lésions nerveuses</li> <li>▪ Instabilité émotionnelle</li> <li>▪ Troubles de la mémoire</li> <li>▪ Le manganisme.</li> </ul>
<b>Élimination</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Excrété principalement dans la bile puis les fèces.</li> <li>▪ L'élimination dans les urines, sueur, les larmes et les phanères est faible.</li> <li>▪ L'élimination de l'organisme est biphasique.</li> </ul>
<b>Demi-vie</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ De 4 à 40 jours.</li> </ul>
<b>Dosage biologique</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dans le sang :</b> Ce paramètre mesuré en fin de poste et fin de semaine a été proposé pour la surveillance biologique. Il reflèterait plutôt l'exposition de la veille ainsi que la charge corporelle. Ce paramètre est plus spécifique et sensible que le manganèse urinaire.</li> <li>▪ <b>Dans l'urine :</b> peut être utile au niveau d'un groupe de travailleurs pour certains, pour confirmer l'exposition.</li> </ul>

<sup>14</sup> Biomnis. Précis de Biopathologie Analyses Médicales Spécialisées.2013. <https://www.eurofinsbiomnis.com/referentiel/liendoc/precis/MANGANESE.pdf>

<sup>15</sup> Biotox (2018) Guide de biotoxicologie pour les médecins du travail.[http://www.inrs.fr/dms/bioto x/Docum entCo mpagn on/DocCompagn on\\_14-1/Colle ction %20int égrale %20Bio tox%20201 8.pdf](http://www.inrs.fr/dms/bioto x/Docum entCo mpagn on/DocCompagn on_14-1/Colle ction %20int égrale %20Bio tox%20201 8.pdf).

## 3-2 Le Cuivre (Cu) :

Tableau N°32 : Caractéristiques et métabolisme du cuivre (Biotox, 2018<sup>3</sup>; Falcy et al, 2013<sup>16</sup>)

<b>Caractéristiques</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Métal de couleur rose saumon, extrêmement ductile et malléable aussi bien à froid qu'à chaud.</li> <li>▪ Il possède des conductivités électrique et thermique particulièrement élevées.</li> <li>▪ Oligoélément essentiel intervenant dans de nombreux systèmes enzymatiques, et impliqué dans la transcription des gènes et au niveau du système immunitaire.</li> </ul>
<b>Voies de pénétration</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Peut être absorbé par voie pulmonaire sous forme de poussières ou de fumées.</li> <li>▪ La bio disponibilité par voie cutanée n'est pas connue.</li> <li>▪ Apport alimentaire.</li> </ul>
<b>Distribution</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ L'absorption digestive varie en fonction de la teneur en cuivre dans le régime alimentaire.</li> <li>▪ Absorbé principalement au niveau du duodénum et de l'iléon et moins par l'estomac.</li> <li>▪ Transporté par la circulation portale sous forme liée à l'albumine et à la transcupréine jusqu'au foie où il est incorporé à la coeruleoplasmine.</li> </ul>
<b>T O X I C I T É</b>	<b>Aigue</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Syndrome pseudo-grippal appelé « fièvre des métaux », surtout chez les soudeurs.</li> <li>▪ Irritant cutané.</li> <li>▪ L'ingestion de sels de cuivre, entraîne des troubles digestifs sévères de type nausées, vomissements, douleurs épigastriques, parfois hématomérose, diarrhée et méléna pouvant provoquer une déshydratation avec hypotension ; survient ensuite une atteinte hépatique avec hépatomégalie, ictère de sévérité variable, élévation des transaminases, hyperbilirubinémie, traduisant une nécrose centrolobulaire.</li> </ul>
	<b>Chronique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Irritation des voies aériennes supérieures de sévérité variable, pouvant aller jusqu'à provoquer des ulcérations ou des perforations de la cloison nasale.</li> <li>▪ Apparition d'une pneumoconiose appelée « vineyard sprayers's lung » ou poumon du viticulteur.</li> </ul>
<b>Elimination</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ L'excrétion est rapide, principalement par voie biliaire.</li> <li>▪ Il n'y a pas de cycle entéro-hépatique.</li> <li>▪ Des quantités significatives de cuivre lié aux métalloprotéines contenues dans les cellules intestinales de la barrière en brosse sont éliminées par voie fécale.</li> <li>▪ De plus faibles quantités sont excrétées dans les urines, la salive, la sueur et les phanères.</li> </ul>
<b>Demi-vie</b>		-----
<b>Dosage biologique</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Les dosages sanguins et urinaires de cuivre ne sont pas de pratique courante pour la surveillance biologique de l'exposition professionnelle dans la mesure où la corrélation avec l'exposition n'est pas toujours bonne.</li> </ul>

<sup>16</sup> Falcy M, Jargot D, Pillière F, Robert S, Serre P, avec la participation de l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) : Cavelier A, Fastier A, Rambourg MO. Cuivre et composés. Fiche toxicologique n°294.INRS, 2013.

### 3-3 Le Zinc (Zn) :

Tableau N°33 : Caractéristiques et métabolisme du zinc (Bonnard, et al, 2012<sup>17</sup> ; Biotox, 2018<sup>3</sup>)

<b>Caractéristiques</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Métal blanc bleuté, brillant lorsqu'il est poli. De dureté faible à moyenne à température ambiante. Il devient malléable et ductile lorsqu'il est chauffé (entre 100 °C et 150 °C) ; fragile, cassant et pulvérisable à 210 °C.</li> <li>▪ Il est stable à l'air sec, mais se couvre d'une pellicule blanche de carbonate lorsqu'il est exposé à l'air humide.</li> <li>▪ Le zinc est un oligoélément essentiel au métabolisme de nombreux enzymes.</li> </ul>
<b>Voies de pénétration</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Voie pulmonaire pour les oxydes de zinc.</li> <li>▪ Voies digestive et cutanée pour les formes solubles du zinc.</li> <li>▪ Apport alimentaire.</li> </ul>
<b>Distribution</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Le zinc et ses composés sont absorbés par les voies respiratoire et digestive en quantités très variables.</li> <li>▪ Après absorption, le zinc est présent dans tous les tissus, mais les plus fortes quantités sont observées dans le foie, la prostate, les muscles et les os.</li> <li>▪ L'absorption intestinale a lieu dans la seconde portion du duodénum.</li> <li>▪ Les informations sur l'absorption pulmonaire sont limitées et compliquées par l'absorption gastro-intestinale, suite à la clairance mucociliaire et à la déglutition.</li> <li>▪ L'absorption cutanée est faible.</li> </ul>
<b>T O X I C I T É</b>	<b>Aigue</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Syndrome appelé "fièvre des métaux" : comprenant une irritation des voies respiratoires et de signes évocateurs d'un état grippal fébrile.</li> <li>▪ Le chlorure de zinc peut provoquer des atteintes fonctionnelles respiratoires et des lésions cutanées.</li> </ul>
	<b>Chronique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Il n'existe pas d'observation d'effets chroniques parmi les populations professionnellement exposées au zinc, quels que soient sa forme chimique ou le mode d'exposition.</li> </ul>
<b>Elimination</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Le zinc ne s'accumule pas dans l'organisme ; la charge corporelle est régulée par un mécanisme homéostatique qui contrôle l'absorption et le taux hépatique.</li> <li>▪ La voie principale d'excrétion, chez l'homme comme chez l'animal, est l'intestin.</li> <li>▪ Une faible partie est éliminée dans l'urine et le reste dans la sueur, le sperme, les cheveux, la salive et le lait.</li> </ul>
<b>Demi-vie</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 100 à 500 jours.</li> </ul>
<b>Dosage biologique</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Les dosages sanguin et urinaire de zinc ne sont pas couramment utilisés pour la surveillance biologique de l'exposition professionnelle : la corrélation avec l'exposition n'est pas toujours bonne.</li> <li>▪ Le dosage du zinc urinaire semble préférable à celui du zinc sanguin.</li> </ul>

<sup>17</sup> Bonnard N, Brondeau MT, Falcy M, Jargot D, Lafon D, Robert S, Schneider O, Serre P. Fiche toxicologique n°75. Zinc et composés minéraux. RICAUD, 2012.

## 3-4 L'Aluminium (Al) :

Tableau N°34 : Caractéristiques et métabolisme de l'aluminium (Biotox, 2018<sup>3</sup> ; Jargot, et al, 2014<sup>18</sup>)

<b>Caractéristiques</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Métal de couleur argent, très léger donc de faible densité, malléable et ductile.</li> <li>▪ Très réducteur qui s'oxyde rapidement dans l'air. Peut être facilement travaillé à basse température et déformé sans se rompre.</li> <li>▪ Possède une conductibilité thermique relativement élevée et une bonne conductibilité électrique.</li> <li>▪ Insoluble dans l'eau.</li> </ul>
<b>Voies de pénétration</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ L'absorption de l'aluminium présent dans la nourriture et l'eau de boisson est très faible.</li> <li>▪ Le taux d'absorption par inhalation a été estimé à partir de la relation entre son excrétion urinaire et la concentration atmosphérique à laquelle les salariés sont exposés.</li> <li>▪ Voie cutanée : très peu de données sont disponibles.</li> </ul>
<b>Distribution</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dans le plasma, en grande majorité lié à la transferrine.</li> <li>▪ Naturellement présent dans les tissus : la moitié dans le squelette et environ un quart dans les poumons.</li> <li>▪ Retrouvé en quantités moindres, dans les muscles, la rate, le foie, le cerveau, le cœur, les reins, les ganglions lymphatiques ou les glandes surrénales.</li> <li>▪ Sa présence dans le cerveau résulte de son passage à travers l'épithélium nasal et d'un transfert axonal.</li> <li>▪ L'aluminium est aussi capable de traverser la barrière placentaire et a été détecté dans le lait maternel.</li> </ul>
<b>T O X I C I T É</b>	<b>Aiguë</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Il n'y a pas de donnée sur d'éventuels effets liés à une exposition aiguë à l'aluminium en milieu professionnel.</li> </ul>
	<b>Chronique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fibrose pulmonaire lors des expositions massives (actuellement rares).</li> <li>▪ Asthme et altérations chroniques de la fonction ventilatoire.</li> <li>▪ Altérations des fonctions psychomotrices, souvent infracliniques.</li> </ul>
<b>Élimination</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Urines (après ingestion).</li> <li>▪ Fèces (l'aluminium non absorbé).</li> </ul>
<b>Demi-vie</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dépend de la durée d'exposition et de la redistribution de l'aluminium à partir des sites de stockage : environ 7 heures, quelques semaines, plusieurs mois voire années.</li> </ul>
<b>Dosage biologique</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dans l'urine :</b> Reflète l'exposition des jours précédents ou la charge corporelle. Paramètre plus sensible que l'aluminium sanguin.</li> <li>▪ <b>Dans le sérum :</b> Utile pour apprécier une exposition aiguë ou récente ou en cas de perturbation de la fonction rénale.</li> </ul>

<sup>18</sup> Jargot D, La Rocca B, Marc F, Nikolova-Pavageau N, Pillière F, Robert S, Sallé B, Serre P, Simonnard A. Aluminium et ses composés minéraux. Fiche toxicologique n°306. INRS, 2014.



**Habitudes du malade :**

**Tabac :** /...../      1-non fumeur /...../      2-fumeur/...../      3-ex fumeur/...../

Si 2 ou 3

Nombre de cigarette par jour :      /...../      pendant : /...../

Si ex fumeur :      cessé de fumer depuis : /...../      pendant : /...../

**Alcool :** /...../      1-jamais    2-parfois    3-régulièrement    4-souvent

**Médicaments :** /...../      1-jamais    2-parfois    3-régulièrement    4-souvent

Si 2-3-4 préciser type :

**Autres habitudes :**      /...../

**Antécédents médicaux et chirurgicaux :**

**a-Personnels :**      Oui    /...../      Non /...../

Si oui préciser :

**b-Familiaux :**

Oui /...../      Non /...../

Si oui préciser :

**Examen clinique**

**Poids :** .....Kg

**Taille :** .....cm

**Tension artérielle :**.....

**EFR**

**Examens bio toxicologiques**

## V- Questionnaire de recherche de l'UNION sur Les symptômes respiratoires (1986)

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

### Sifflements et gêne respiratoire :

- 1- Avez-vous eu des sifflements dans la poitrine, à un moment donné, dans les 12 derniers mois ?  
Non Oui [ ]
- 2- Avez-vous été réveillés le matin avec une sensation de gêne respiratoire, à un moment donné dans les 12 derniers mois ?  
Non Oui [ ]

### Essoufflement :

- 3- Avez-vous eu une crise d'essoufflement au repos pendant la journée, à un moment quelconque dans les 12 derniers mois ?  
Non Oui [ ]
- 4- Avez-vous eu une crise d'essoufflement après un effort intense, à un moment quelconque dans les 12 derniers mois ?  
Non Oui [ ]
- 5- Avez-vous été réveillés par une crise d'essoufflement, à un moment quelconque dans les 12 derniers mois ?  
Non Oui [ ]

### Toux et expectoration :

- 6- Avez-vous été réveillés par une quinte de toux, à un moment quelconque dans les 12 derniers mois ?  
Non Oui [ ]
- 7- Toussez-vous habituellement dès que vous vous levez le matin ? Non Oui [ ]
- 8- Avez-vous habituellement des crachats provenant de la poitrine dès que vous vous levez la main ?  
Non Oui [ ]
- 9- Avez-vous de tels crachats la plupart des matins pendant au moins 3 mois par ans ?  
Non Oui [ ]

### Respiration :

- 10- Parmi les descriptions suivantes laquelle décrit la mieux votre respiration ? (Cochez une seule case)
- a. Je n'ai jamais ou rarement des problèmes de respiration [ ]
- b. J'ai des problèmes fréquents avec ma respiration, mais cela s'arrange toujours complètement [ ]
- c. Ma respiration n'est jamais normale [ ]

### Animaux, poussières, plumes

- 11- Quand vous êtes dans une partie poussiéreuse de la maison ou près des animaux (par exemple chats, chiens ou chevaux) ou des plumes (y compris édredons, oreillers, duvets) vous arrive-t-il de :
- a. Avoir une sensation de gêne respiratoire ? Non Oui [ ]
- b. Commencez à vous sentir essoufflé ? Non Oui [ ]

### Asthme

- 12- Avez-vous déjà eu de l'asthme ? Non Oui [ ]
- 13- Avez-vous eu une crise d'asthme à un moment ? Non Oui [ ]
- 14- Pensez-vous actuellement des médicaments (y compris des aérosols ou des comprimés) pour l'asthme ? Non Oui [ ]

## RÉSUMÉ

**Introduction :** Actuellement, il n'existe que des suggestions mais pas encore de preuves formelles que les fumées de soudage puissent causer une altération rénale.

**Objectifs :** Notre but était d'évaluer les répercussions de l'exposition aux fumées de soudage sur la fonction rénale et de vérifier l'intérêt des miRNAs circulants (miR-21, miR-146a et miR-155) dans la prévention précoce. Nos objectifs secondaires consistaient à rechercher les éventuelles perturbations des paramètres hématologiques, du statut redox et de l'albuminurie chez les soudeurs. En plus de l'étude des différentes corrélations entre les trois miRNAs de l'étude et les métaux sanguins et urinaires.

**Matériel et méthodes :** Il s'agit d'une étude pilote, transversale et descriptive, comparant 30 soudeurs de la région de Tlemcen par rapport à 30 contrôles provenant de la même région. Les dosages des métaux dans le sang et l'urine ont été déterminés par ICP-MS, la créatinine urinaire par la méthode de Jaffé, l'albuminurie par immuno-néphélométrie, le MDA par HPLC, le SAT à l'aide d'un kit Randox et les miRNAs circulants par une QPCR.

**Résultats :** Les résultats ont révélé des niveaux d'imprégnation aux métaux proches des niveaux d'exposition environnementaux. Pour les miRNAs, une diminution respective de 41% et 7% dans les niveaux plasmatiques de miR-21 et miR-155 a été constatée chez les soudeurs. L'ajustement des données aux facteurs confondants (âge, IMC, statut tabagique, ancienneté au travail) a révélé toutefois, une diminution significative pour miR-21 et à la limite de signification pour miR-155. Les analyses corrélatives ont montré des associations significatives entre miR-21 et Cr-U, entre miR-155 et Cr-U, entre miR-146a et Ni-U. L'étude multivariée a confirmé l'association significative entre miR-146a et Ni-U, ce qui pourrait être un signe de la sensibilité des miRNAs à une faible exposition aux métaux. Les résultats de la multivariée ont montré aussi que l'ancienneté au travail était le facteur principal responsable de la variation des miRNAs chez les soudeurs, soulignant l'effet de l'exposition aux fumées de soudage sur les miRNAs. La recherche d'éventuelles perturbations des paramètres hématologiques, du statut redox et de l'albuminurie n'a révélée toutefois aucune différence significative chez les soudeurs comparés aux contrôles.

**Conclusion :** L'exposition à certains métaux (notamment nickel et chrome) semblait être associée à une diminution des niveaux plasmatiques des miRNAs miR-21, miR-146a et miR-155. De futures études sur une plus grande population seront nécessaires pour déterminer les mécanismes d'action des particules métalliques sur les miRNAs.

**Mots-clés :** fumées de soudage, miRNAs, fonction rénale, métaux

## ABSTRACT

**Introduction:** At present, there are only suggestions and no formal evidence that welding fumes can cause kidney damage.

**Objectives:** Our goal was to assess the impact of welding fume exposure on kidney function and to verify the relevance of circulating miRNAs (miR-21, miR-146a and miR-155) in early prevention. Our secondary objectives were to investigate possible disturbances in hematological parameters, redox status and albuminuria in welders. In addition, we investigated the different correlations between the three miRNAs studied and blood and urine metals.

**Material and methods:** This is a pilot, cross-sectional and descriptive study comparing 30 welders from the Tlemcen region with 30 controls from the same region. Blood and urine metal assays were determined by ICP-MS, urinary creatinine by Jaffé method, albuminuria by immuno-nephelometry, MDA by HPLC, SAT by Randox kit and circulating miRNAs by QPCR.

**Results:** The results revealed metal levels close to environmental exposure levels. For miRNAs, a 41% and 7% decrease respectively in plasma levels of miR-21 and miR-155 was found in welders. Adjustment of the data for confounding factors (age, BMI, smoking status, seniority) revealed, however, a significant decrease for miR-21 and at the limit of significance for miR-155. The bi-variate study revealed significant correlations between miR-21 and Cr-U, between miR-155 and Cr-U, between miR-146a and Ni-U. The multivariate study confirmed the significant association between miR-146a and Ni-U, which could be an indication of the sensitivity of miRNAs to low metal exposure. The multivariate results also showed that seniority was the main factor responsible for the variation in miRNAs among welders, highlighting the effect of exposure to welding fumes on miRNAs. However, the search for any disturbances in hematological parameters, redox status and albuminuria did not demonstrate any significant differences in the welders compared to controls.

**Conclusions:** Exposure to certain metals (nickel and chromium) appeared to be associated with decreased plasma levels of miRNAs: miR-21, miR-146a and miR-155. Future studies on a larger population will be required to determine the mechanisms of action of metal particles on miRNAs.

**Keyword:** welding fumes, miRNAs, kidney function, metals

## المخلص

**مقدمة:** إلى الآن، هناك اقتراحات فقط وليس هناك دليل أن أبخرة اللحام يمكن أن تسبب تلف الكلى.

**الأهداف:** كان هدفنا تقييم تأثير التعرض لأبخرة اللحام على وظائف الكلى والتحقق من فائدة miRNAs (miR-21, miR-146a, miR-155) في الوقاية المبكرة. أما أهدافنا الثانوية هي البحث على الاضطرابات المحتملة في المعلمات الدموية، مستوى الأوكسدة و الألبومينيوريا عند اللحامين. بالإضافة إلى دراسة الارتباطات المختلفة بين الـ miRNAs الثلاثة قيد الدراسة ومستويات المعادن في الدم والبول.

**المواد والأساليب:** هذه دراسة تجريبية ومقطعية وصفية، تقارن بين 30 لحاماً من منطقة تلمسان و 30 عاملاً غير معرضاً لأبخرة اللحام من نفس المنطقة. تم تحديد مستويات المعادن في الدم والبول بواسطة ICP-MS، الكرياتينين في البول بواسطة طريقة Jaffé، الألبومينيوريا عن طريق nephelometry، MDA بواسطة HPLC، SAT بواسطة Randox kit و miRNAs عن طريق QPCR.

**النتائج:** كشفت نتائج المعادن عن مستويات قريبة من مستويات التعرض البيئي. بالنسبة لـ miRNAs، لوحظ انخفاض بنسبة 41% و 7% في مستويات البلازما من miR-21 و miR-155 على التوالي عند اللحامين. بعد الأخذ بعين الاعتبار العمر، مؤشر كتلة الجسم، التدخين، أقدمية العمل، كشفت النتائج انخفاضاً ذو دلالة إحصائية في مستوى miR-21 عند العمال المعرضين لبخار اللحام.

تم تسجيل علاقة ذات دلالة إحصائية بين miR-21 و Cr-U، miR-146a و Ni-U، miR-155 و Cr-U، والذي يمكن أن يكون علامة على حساسية الـ miRNAs للتعرض المنخفض للمعادن. إضافة إلى أن الأقدمية في العمل هي العامل الرئيسي المسؤول عن الاختلاف في الـ miRNAs عند اللحامين، مما يسلط الضوء على تأثير التعرض لأبخرة اللحام على miRNAs، غير أن البحث عن الاضطرابات المحتملة في المعلمات الدموية، حالة الأوكسدة و الألبومينيوريا لم يكشف عن اختلافات كبيرة عند اللحامين مقارنة مع العمال الغير المعرضين لأبخرة اللحام.

**الاستنتاجات:** يبدو أن التعرض لبعض المعادن (الكروم والنيكل) قد يرتبط بانخفاض في مستويات miR-155 و miR-146 و miR-21 في البلازما. ولذلك فإن اعداد دراسات مستقبلية على عدد أكبر من العمال ضرورية من أجل تحديد اليات عمل الجزيئات المعدنية الموجودة في اللحام على miRNAs.

**كلمات البحث:** أبخرة اللحام، miRNAs، وظيفة الكلى، المعادن

