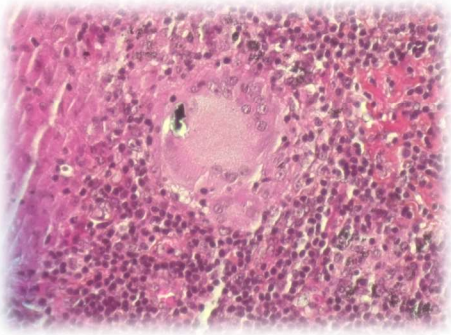
Samedi 17 novembre 2018

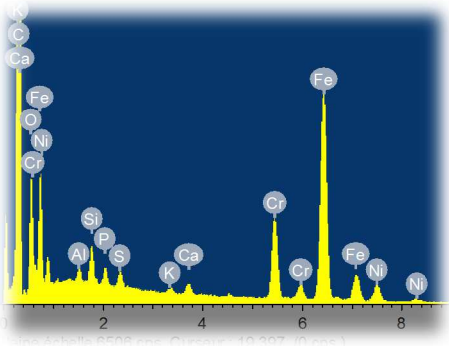
Organisée par l'ALCTMP

(Association De Lutte Contre Le Cancer Thoracique et pour la Minéralo-Pathologie)

Centre Jean Bosco (14 Rue Roger Radisson 69005 Lyon)

TROISIEME JOURNEE NATIONALE POUSSIERES MINERALES ET SANTE





Organisée par l'ALCTMP

TABLE DES MATIERES

Mots du conseil scientifique **5**

Programme définitif **6**

Liste des participants **9**

Poussières minérales dans l'atmosphère et le milieu intérieur **11**

Des propriétés photocatalytiques des poussières minérales aux impacts sur la qualité de l'air et le climat 12

État de la situation en pollution particulaire en Région Auvergne Rhône-Alpes 14

Répartition des particules minérales dans l'air extérieur de Lyon et l'air Intérieur. Etude de faisabilité de l'analyse en microscopie électronique à balayage 17

Etude de l'interaction entre le surfactant pulmonaire humain et les particules aéroportées issues du freinage automobile : impact sur l'évolution de la capacité respiratoire et la réaction inflammatoire chez l'homme 22

Usure prothèses de hanche et santé (première partie) **24**

Les enjeux de l'usure des prothèses totales de hanche. Etat de l'art et perspectives 25

Dispositifs implantables: De la granulomatose-locorégionale à l'atteinte systémique ou Quand les médecins rencontrent les chirurgiens implanteurs de dispositifs 28

Usure prothèses de hanche et santé (deuxième partie) **31**

Usure de prothèses articulaires et santé 32

Le protocole d'extraction des débris, une influence sur le changement de taille. Vers une modification de la norme 17853 34

Analyse bio-tribo-minéralogique des implants articulaires de hanche 35

Minéralopathologies (première partie) **41**

Pathologies auto-immunes et exposition à la poussière de silice cristalline : de l'approche historique aux considérations phénotypiques sur la sévérité des maladies systémiques 42

Minéralopathologies (deuxième partie) **48**

Nanoparticules et pathologies infiltratives pulmonaires. Focus sur les pathologies idiopathiques à partir des données du protocole NanoPi 49

Exposition des maçons paysagistes aux particules inorganiques 51

Recherche de l'étiologie et de l'exposome minéral chez des patients atteints de pathologies pulmonaires idiopathiques : avancées récentes de la combinaison SEM-EDX et LIBS 53

Session Posters **56**

Bio-tribological investigation of wear in ceramic-on-ceramic hip replacements 57

Utilisation de l'imagerie multi-élémentaire LIBS pour caractériser les tissus péri-prothétiques 58

Du comportement électrochimique à la Biotribocorrosion des alliages métalliques dédiés aux prothèses articulaires 60

The assessement of exposure to inorganic particles: implementing the same questionnaire in a nation-wide survey (n=2739) and on a specific sample of ssc patients from a regional referral center 62

MOTS DU CONSEIL SCIENTIFIQUE

Le climat et les vents de sable peuvent avoir un impact sur la santé respiratoire même en Europe (1, 2). Les particules émises par le freinage, l'usure de la chaussée et les pneus contribuent aussi à la pollution particulaire (3, 4). Cependant, les mesures quantitatives et qualitatives des particules minérales émises restent encore mal connues tant dans l'atmosphère que dans l'air intérieur (5, 6,7). Les problèmes récents liés aux complications de certaines prothèses métal-métal de hanche nous rappellent que des pathologies systémiques granulomateuses peuvent être dues à des érosions d'implants orthopédiques ou en silicone (8, 9, 10, 11). L'interrogatoire sur les expositions aux poussières reste trop souvent insuffisant en particulier dans les pathologies pulmonaires infiltratives et les connectivites (12). Cette troisième journée se veut à nouveau une journée d'échanges interdisciplinaires entre le monde de la médecine et le monde scientifique qui sont trop souvent cloisonnés.

A. Auroux, Directeur de recherche CNRS IRCELYON, Présidente de l'European Chemical Society.
M. Vincent, Pneumologue, cancérologue consultant. Ancien chef de service CH St Joseph St Luc, Président Minapath, Villeurbanne
V. Bonneterre, Chef de service Santé au travail, CHU Grenoble
JM. Vergnon, Chef de service de pneumologie, CHU Saint Etienne
J. Geringer, Expert dispositif médical implantable auprès de l'ANSM
C. Cavalin, Ancien projet européen SILICOSIS, Sciences Po Paris

Bibliographie

1/ Sandstrom T et al, Desert dust: an unrecognized source of dangerous air pollution. Epidemiology 2008 ; 19 : 808-9
2/ Perez L et al, Coarse particles from Saharan dust and daily mortality. Epidemiology 2008 ; 19 : 800-7
3/ Grigoratos et al, Brake wear particles emissions: a review. Environ Sci Pollut Res 2015; 22: 2491-504
4/ Yamashita M et al, Dust resulting from tire wear and the risk of health hazards. J Environmental Protection 2013; 4: 509-15
5/ Sinhary et al, Respiratory and cardiovascular responses to walking down a traffic-polluted road compared with walking in a traffic-free area in participants aged 60 years and older with chronic lung or heart disease and age matched healthy controls: a randomized, cross-over study. Lancet 2018; 391: 339-49
6/ Pachauri T et al, SEM-EDX characterization of individual coarse particles in Agra, India. Aerosol and Air Quality Research 2013; 13: 523-36
7/ Bell RW et al, Airborn Hexavalent Chromium in Southwestern Ontario. Journal of the Air and Waste Management Association 1997; 47: 905-10
8/ Peoch M et al, Systemic granulomatous reaction to foreign body after hip replacement. NEJM 1996; 335: 133-4
9/ Urban RM et al, Dissemination of wear particles to the liver, spleen and abdominal lymph nodes of patients with hip and knee replacement. J of Bone and Joint Surgery 2000; 82-A: 457-77
10/ Stroh C et al, Sarcoidosis after adjustable silicone gastric banding. A report of two cases in Germany. Obes Facts 2009; 2: 332-4
11/ Suzuki K et al, Metastatic silicone granuloma: lupus miliaris disseminates facieilike facial nodules and sicca complex in a silicone breast implant recipient. Arch Dermatol 2002; 138: 537-8
12/ Cavalin et al, Reframing non-communicable diseases. The Lancet global health 2017: 5-1071

À Lyon, le samedi 17 novembre 2018

ALCTMP (Association pour la Lutte contre les Cancers Thoraciques et les Maladies Pulmonaires)

Organisée au Centre Jean Bosco par JF Alex et M Vincent

Troisième Journée Nationale Poussières Minérales et Santé

PROGRAMME DEFINITIF

Matin

8H00 - 8H30 : Accueil des participants - Café

8H45 : **Introduction de la journée** : Dr JF Alex, Président ALCTMP, et les représentants Région, Métropole et Lyon

POUSSIERES MINERALES DANS L'ATMOSPHERE ET LE MILIEU INTERIEUR

Animateurs : JF Alex (ALCTMP) et A Auroux (IRCELyon)

9H-9H20 : Des propriétés photocatalytiques des poussières minérales aux impacts sur la qualité de l'air et le climat. C George (IRCELyon, CNRS)

9H20-9H40 : État de la situation en pollution particulaire en Région Auvergne Rhône-Alpes. S Socquet (ATMO Auvergne Rhône-Alpes)

9H40-10H : Répartition des particules minérales dans l'air de Lyon et des airs intérieurs. Analyse MEB faisabilité. AM Sfarghiu (LAMCOS-CNRS), M Catinon (Minapath)

10H-10H20 : Poussières minérales issues du transport hors échappement (freins, pneus, revêtements). S Khardi (IFSTTAR, Lyon)

10H30-11H : *Pause et visite des posters*

USURE PROTHESES DE HANCHE ET SANTE (première partie)

Animateurs : M Vincent (Minapath-ALCTMP) et C Batailler (CHU Lyon)

11H-11H20 : Les enjeux d'usure. J Geringer (Enseignant-chercheur Mines Saint-Etienne & expert ANSM dispositif implantable)

11H20-11H-40 : Le point de vue médical. De la granulomatose loco-régionale à l'atteinte systémique. M Vincent (ALCTMP, Minapath)

11H40-12H : Le point de vue du CHU Croix Rousse. C Batailler, Service d'orthopédie

12H-12H20 : Le point de vue du CHU de Saint-Etienne. B Boyer, Service d'orthopédie

12H20-14H *: Repas et visite des posters*

Après-midi

USURE PROTHESE DE HANCHE ET SANTE (deuxième partie)

Animateurs : J Geringer (École des Mines de Saint Etienne) B Boyer (CHU Saint Etienne)

14H-14H20 : Point de vue de la société Tornier-Corin. E Renault, Société Tornier-Corin

14H20-14H40 : Point de vue de la société Serf. JL Aurelle

14H40-15H : Nouveau protocole d'expertise bio-tribo-minéralogique de particules d'usure d'implants articulaires. Application : diagnostic médical et optimisation des implants. AM Sfarghiu, V Massardier (LAMCOS-CNRS-Minapath)

MINERALOPATHOLOGIES : ACTUALITES (première partie)

Animateurs : P Lefèvre (MSA Chambéry) et JM Vergnon (CHU Saint Etienne)

15H-15H20 : Interrogatoire SILICOSIS et connectivite. A Lescoat (Médecine interne, CHU Rennes)

15H20-15H40 : Le point de vue du sociologue. C Cavalin (projet Silicosis ERC Grant)

15H40-16H : Poussières minérales et pathologies professionnelles. Que peut-on dire en 2018 ? V Bonneterre (Santé au travail, CHU Grenoble)

16H–16H30 : *Pause et visite des posters*

MINERALOPATHOLOGIES : ACTUALITES (deuxième partie)

Animateurs : M Catinon (Minapath Villeurbanne) et V Bonneterre (CHU Grenoble)

16H30-16H50 : Nanoparticules et expérience stéphanoise. JM Vergnon (Service de pneumologie, CHU Saint Etienne)

16H-50-17H10 : Exposition des maçons paysagistes aux particules inorganiques. P Lefèvre (MSA, Chambéry)

17H10-17H50 : Cas cliniques. M Catinon (Minapath), B Busser (IAB INSERM, CHU Grenoble)

17H 50 : Remise des prix Poster par Dr JF Alex, Président ALCTMP

Premier prix : 500 Euros. Deuxième prix : 300 Euros

18H : *Clôture de la journée*

LISTE DES PARTICIPANTS (ARRETEE AU 12/11/18)

Jean-François ALEX (Président ALCTMP)

Jean Luc AURELLE (Directeur général de la société SERF)

Aline AUROUX (Directeur de Recherche IRCELyon)

Alice BALLERIE (Interne en Médecine, Institut de recherche en santé, environnement et travail)

Guy BARRET (Maire de La Mulatière)

Cécile BATAILLER (Assistante spécialisée chirurgie de la hanche et du genou, Hôpital Croix-Rousse Lyon)

Marwa BEN BRAHAM (Post-Doctorante, LAMCOS)

Vincent BONNETERRE (Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Département médecine et santé au travail, CHU Grenoble)

Bernard BOUCHER (ALCTMP)

Bertrand BOYER (Chirurgien orthopédique et traumatologique, CHU St Etienne)

Benoit BUSSER (Enseignant Chercheur, Université Grenoble Alpes, CHU Grenoble)

Mickaël CATINON (Ingénieur de Recherche MINAPATH Développement)

Catherine CAVALIN (Chargée de Recherche CNRS à l'IRISSO)

Véronique CHAMEL (CEA Grenoble)

Martine CHOUVET (ITGA St Etienne)

Magalie CRUEL (Docteur en Science)

Nesrine DARRAGIE RAIES (Doctorante au LAMCOS)

Raphael DE THOURY (Société PARTICLEVER Alcen Paris)

Georgiana DIN (Service de Santé au Travail de l'Ain)

Gauthier FAURY (Adjoint à l'Environnement, Mairie de Lyon)

Samira FILALI (Doctorante LAMCOS)

Geneviève FOUILHOUX (Anatomopathologiste, Centre Jean Perrin, Clermont Ferrand)

Gaël GALLI (CHU Bordeaux, Médecine Interne)

Christian GEORGE (Directeur Adjoint IRCELyon)

Jean GERINGER (Enseignant Chercheur, Ecole des Mines de Saint Etienne)

Marike GRENOUILLET (CHU Bordeaux)

Amina HANNOUN (LAMCOS)

Raoul HARF (CDMR Fondation du souffle)

Amandine IMPERGRE (Doctorante INSA, MATEIS, LAMCOS)

Marc ISTIER (ALCTMP)

Salah KHARDI (Responsable de l'équipe EPA, IFSTTAR)

Jacques LAGNIER (MINAPATH Développement)

Philippe LEFEVRE (Médecin du travail en agriculture, Mutualité Sociale Agricole Alpes du Nord - Chambéry)

Alain LESCOAT (Interne en Médecine, Institut de recherche en santé, environnement et travail)

Mirela MARA SAVA (LAMCOS)

Valentin MASSARDIER (Doctorant INSAVALOR, MINAPATH Développement)

Yves PACHECO (Université Claude Bernard, Lyon 1)

Pedro REIS (Médecine du travail SANTBTP)

Eric RENAULT (Responsable des Développements chez Corin France)

Jean-Jacques RINK (Avocat Lyon)

Elisabeth ROUX (Technicienne MINAPATH Développement)

Christophe SAVONNET (Avocat, Helios Avocats, Lyon)

Anne SILIE-LASTMAN (ALCTMP)

Stéphane SOCQUET (Directeur expertise - ATMO Auvergne Rhône-Alpes)

Ana-Maria TRUNFIO SFARGHIU (Chargé de Recherches CNRS-INSA, Laboratoire LAMCOS)

Jean-Michel VERGNON (Professeur, CHU St Etienne)

Alina VICOL (Service de Santé au Travail de l'Ain)

Michel VINCENT (Directeur MINAPATH Développement)

Besma SIDIA (Ecole des Mines de Saint Etienne)

Gérard FRECON (ALCTMP, Chirurgien)

POUSSIERES MINERALES DANS L'ATMOSPHERE ET LE MILIEU INTERIEUR

Animateurs : JF Alex (ALCTMP) et A Auroux (IRCELyon)

Des propriétés photocatalytiques des poussières minérales aux impacts sur la qualité de l'air et le climat.

Christian George (Univ Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS, IRCELYON, F-69626, Villeurbanne, France)

Au milieu du XXème siècle, seule une vingtaine d'espèces chimiques différentes avaient été identifiées en tant que constituants de l'atmosphère. Depuis, avec l'avènement de nouvelles techniques d'analyse et l'intérêt croissant apporté à l'importance des implications chimiques ou biologiques de la composition atmosphérique, cette liste s'est considérablement allongée puisqu'elle dépasse largement le millier d'espèces différentes. Un grand nombre de ces espèces ont des sources à la fois naturelles et anthropiques et sont ainsi présentes dans l'atmosphère préindustrielle et dans celle d'aujourd'hui.

Bien que l'atmosphère soit un milieu hétérogène, historiquement ce sont les réactions chimiques homogènes en phase gazeuse qui ont été l'objet de travaux très approfondis, tandis que l'impact de la matière condensée (aérosols) a été "restreint" au bilan radiatif de la planète. Ainsi l'intérêt porté sur les transformations chimiques induites par les aérosols est relativement récent et historiquement engendré par les pluies acides et le "trou" de la couche d'ozone. Ces exemples sont bien sûr limitatifs car l'impact sur l'atmosphère de cette chimie hétérogène est global.

Un exemple criant de cet impact aspect global peut se trouver aisément dans les poussières minérales. En effet, il est d'expérience commune de devoir faire face à ce qui est appelé un épisode saharien.

Les épisodes sahariens sont communs. Lors de telles périodes, approximativement. 1 million de tonnes de poussières minérales peuvent être exportées à partir du continent africain vers l'Europe ou le continent américain. Il est important de souligner que l'extension des zones arides peut conduire, à terme, à une croissance de la quantité de poussière minérale injectée dans l'atmosphère. Ces particules sont typiquement de grandes tailles (comme toutes celles produites par des phénomènes d'érosion) et ont une composition reliée à leur lieu d'origine. Ainsi, il est possible de retrouver dans ces particules une signature chimique en rapport à la composition de la croûte terrestre.

Etant donné cette masse importante de minéraux injectés annuellement dans l'atmosphère, il est parfaitement légitime de considérer la surface ainsi créée comme un lieu où de potentielles réactions chimiques peuvent avoir lieu. Celles-ci peuvent introduire un puits pour certains gaz ou

permettre l'existence de chemins réactionnels impossible ou improbable dans un environnement purement homogène.

Récemment, nous avons suggéré que les oxydes minéraux présents dans les poussières minérales naturelles (TiO_2, Fe_2O_3,…) leur conféraient des propriétés photocatalytiques modifiant fortement leur réactivité atmosphérique. Ainsi, suite à l'absorption de la lumière, ces minéraux induisent la formation de différents radicaux à la surface des radicaux, voire même dans la phase gazeuse environnante.

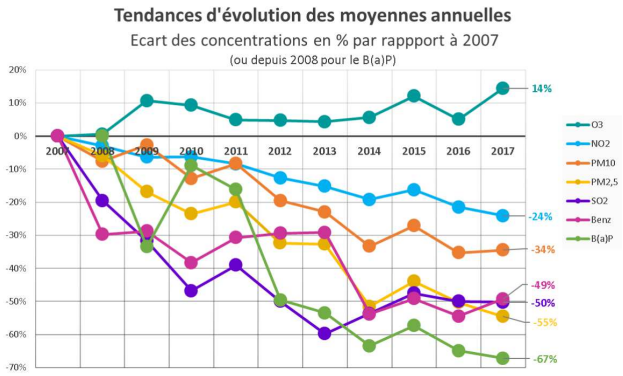
D'où la question : comment cette photochimie à la surface des poussières minérales va-t-elle modifier leur composition chimique pendant le transport dans l'atmosphère et avec quel impact sur a qualité de l'air et le climat ? Cette présentation tentera de répondre à cette question.

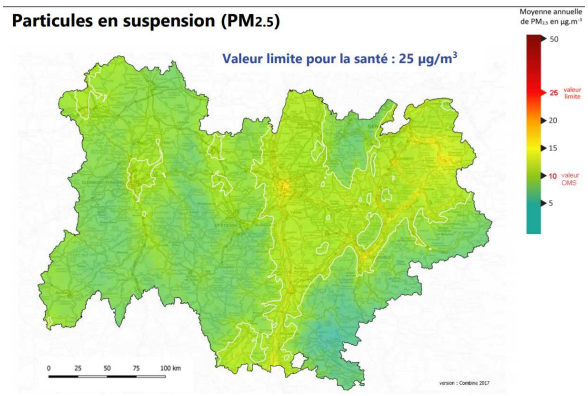
État de la situation en pollution particulaire en Région Auvergne Rhône-Alpes

Stéphane Socquet (Directeur expertise - ATMO Auvergne Rhône-Alpes)

La région Auvergne-Rhône-Alpes est composée de territoires variés et présente également de forts contrastes d'exposition à la pollution de l'air. Les grandes agglomérations sont particulièrement exposées ; 80 % de la population régionale les habitent ; d'autres zones au regard des niveaux de pollution sont également touchées (vallée du Rhône, vallée de l'Arve). Plus de la moitié du territoire régional est à préserver mais reste sensible à une pollution secondaire estivale (ozone) néfaste pour la végétation et la santé des populations (ouest auvergnat, parcs naturels régionaux, zones d'altitude et zones de plaine, Drôme-Ardèche hors vallée du Rhône).

Bien que l'Etat français soit en situation de contentieux vis-à-vis de la communauté européenne pour le non-respect des directives européennes sur les particules PM10 et le dioxyde d'azote dans l'air, la dernière année 2017 a marqué un réel tournant dans l'histoire de la pollution atmosphérique en Auvergne-Rhône-Alpes. Il s'agit en effet de la première année au cours de laquelle aucun dépassement de la valeur réglementaire française et européenne (annuelle et journalière) n'est mesuré pour les particules PM10 et PM2.5 dans la région ; en moyenne annuelle et journalière. Il n'en est pas de même cependant pour d'autres polluants comme le dioxyde d'azote (NO_2) et l'ozone (O_3) pour lesquels l'exposition des populations reste supérieure aux valeurs fixées par la réglementation sur plusieurs zones de la région. Ces résultats viennent cependant conforter une tendance continue à une amélioration pérenne de la qualité de l'air tant sur le plan régional que national, et vont à l'inverse de la perception que la situation se dégrade pour 62% des français (Source : Eurobaromètre 2017).





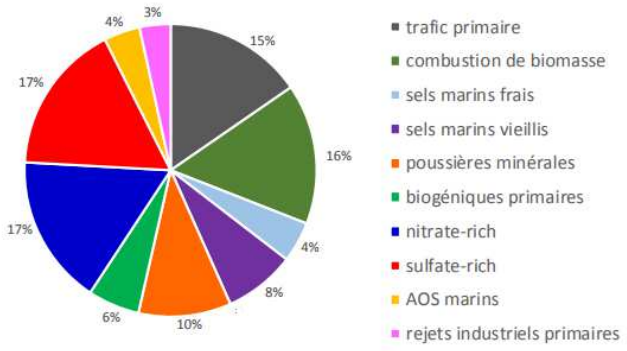
Vis-à-vis des particules dans l'air, la situation est cependant encore loin d'être satisfaisante au regard des seuils sanitaires préconisés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), plus bas que les seuils réglementaires. Près de 85% (6,6 M hab.) de la population régionale reste exposés à un dépassement de la recommandation de l'OMS pour les PM2.5 (carte ci-dessus).

Subsistent également des valeurs très proches de la valeur cible visée par la réglementation européenne pour le Benzo(a)Pyrène (Hydrocarbure Aromatique Polycyclique particulaire) en vallée de l'Arve (Haute-Savoie) malgré une amélioration certaine dans les dernières années.

Concernant les émissions de particules dans l'air, les contributions estimées des sources sont les suivantes : Résidentiel (PM10 : 55% ; PM2.5 : 70% chauffage au bois pour la quasi-totalité) ; Transport (PM10 : 14% 80% imputables au diesel ; PM2.5 : 13% imputables en totalité au diesel) ; Agriculture (PM10 : 18% ; PM2.5 : 8%) ; Industrie-Energie-Déchets (PM10 : 11% ; PM2.5 : 7%). Dans les émissions liées au transport, il est estimé que 50% des particules sont liées à l'usure de freins, pneumatiques et routes.

Pour la recherche de solution d'amélioration de la qualité et les études sur les effets sanitaires de la pollution particulaire, il est utile par ailleurs de connaître la composition chimique des particules, dont les particules minérales, et d'en quantifier le nombre. En effet les seuils des réglementations européenne et norme OMS se basent actuellement uniquement sur les concentrations de polluants en masse par mètre cube d'air (µg/m^3 pour les particules).

L'observatoire de la qualité de l'air ATMO Auvergne-Rhône-Alpes surveille donc plusieurs paramètres complémentaires en concertation avec le niveau national en participant au dispositif national CARA (Caractérisation Chimique et sources des particules). Pour ce faire, des prélèvements sur filtre sont réalisés durant les journées d'épisodes de pollution particulaire et analysés de manière différées. Dans le bilan 2016 par exemple, la contribution des poussières minérales dans les particules PM10 est estimée à 10%.



Source : LCSQA Bilan programme CARA 2016. INERIS : DRC-16-159637-12362A. Contributions annuelles moyennes des principaux facteurs constitutifs des PM10 en fond urbain à l'échelle nationale (Moyenne des résultats obtenus par analyse PMF harmonisée sur 10 sites de fond urbain du projet SOURCES).

Egalement, ATMO AuRA réalise une surveillance par prélèvement dans différents environnements (proximité routière, fond urbain, industriel) permettant de surveiller et observer les tendances des polluants réglementés agrégés aux particules PM10 : les métaux (As, Cd, Pb, Zn), HAP (dont benzo[a]pyrène), Dioxines/furanes.

Des analyseurs automatiques produisent également des données complémentaires de composition des particules consultables en direct par les équipes d'ATMO à des fins d'étude ou de suivi d'épisodes

de pollution : ammoniac, ammonium, nitrate, sulfate, chlore, matière organique, black carbon. Un suivi des particules en nombre est également réalisé pour les particules ultrafines (6 classes de taille entre 20 et 800nm). Le nombre de particules dans l'air sur un site de proximité du périphérique de Lyon est en moyenne de 25000 particules/cm^3 contre 3 à 5 fois moins en milieu urbain à Lyon et Grenoble. Il est à noter que dans les conclusions d'un rapport de l'ANSES de juin 2018, l'Agence recommande un suivi renforcé dans l'air des particules ultrafines et du black carbon.

Répartition des particules minérales dans l'air extérieur de Lyon et l'air Intérieur. Etude de faisabilité de l'analyse en microscopie électronique à balayage.

Mickaël Catinon[1], Ana-Maria Sfarghiu[2], Valentin Massardier[1,2], Elisabeth Roux[1], Aline Auroux[3], Christian George[3], Michel Vincent[1]

[1] Minapath Développement, Insavalor Villeurbanne 69603
[2] LAMCOS, CNRS-INSA Batiment St Germaine Av J Capelle 69100 Villeurbanne
[3] IRCELyon, 2 avenue Albert Einstein 69100 Villeurbanne

I/Rationnel

La pollution en particules est un enjeu de santé public majeur.

Depuis l'épisode de smog de Londres qui a fait de l'ordre de 12000 morts prématurés [1], les pouvoirs publics se sont attachés à surveiller la pollution particulaire comprenant un mélange de particules organiques et inorganiques surtout par des mesures massiques [2].

Ainsi, la pollution particulaire atmosphérique favorise une augmentation de 1% la mortalité aigue surtout par accidents vasculaires (infarctus myocardique et accidents vasculaires cérébraux) [3-9]. Ces mesures massiques sont celles utilisées par les associations d'étude la qualité de l'air. C'est le cas de Air ATMO Aura qui donne, chaque jour, des mesures de PM10 et PM2,5 dans l'atmosphère de l'agglomération lyonnaise en µg par mètre cube d'air [10]. Ces mesures semblent cependant incomplètes pour apprécier plus finement le réel risque en santé de la pollution particulaire.

Le principe de nanotoxicité doit inciter à faire préciser la nature granulométrique de la pollution.

Depuis les travaux de Policard [11] jusqu'à ceux d'Obersdorter [12], il est admis que a dangerosité de la pollution particulaire n'est pas liée au poids mais à la surface d'échange potentielle des particules avec les tissus humains et en particulier les alvéoles.

Oberdorster a bien montré qu'il vaut mieux respirer une particule de 5µm que 12 000 particules du même poids de 5nm qui génèrent une surface d'échange 10 000 fois supérieure. Ainsi, il est important d'améiorer la connaissance de la granulométrie de l'échantillon particulaire .

L'identification de la nature chimique des particules, leur réactvité de surface et leur pouvoir d'oxydoréduction est également essentielle. La majorité des particules fines et ultrafines est de nature inorganique. Pour ces particules inorganiques, le niveau de silice et silicates est rarement pris en compte dans les analyses chimiques de la pollution atmosphérique. Les particules de silice cristalline et de silicates de type fibres d'amiante, sont plus dangereuses que les particules de suie, ou de

carbone. Cela était également reconnu dans les pathologies minières et les études du CERCHAR, laboratoire des charbonnages de France [13,14].

Certains métaux : cadmium, chrome, nickel, béryllium, arsenic sont également reconnus cancérogènes alors que titane et fer ne sont pas reconnus comme cancérogènes avérés par le CIRC. Ces phénomènes de toxicité peuvent, par ailleurs, être amplifiés par des hypersensibilités d'origine génétique, dépistables par le Test de transformation lymphoblastique [15].

La mise en relation de l'exposome minéral aérien et de la surcharge tissulaire est un élément important d'étude de la relation causale. Les critères de Hill [16] sont encore reconnus comme une référence dans le domaine de la toxicologie et de l'étude de la relation causale. Associée à la connaissance d'études animales et sur cultures cellulaires, démontrant la nature toxique des particules, cette relation exposome aérien et tissulaire est un élément essentiel pour reconnaitre une relation causale.

Les travaux utilisant l'analyse par microscope électronique à balayage et micro-analyse pour l'étude des particules atmosphériques, sont réalisés à partir de postes fixes sur 24 H avec recueil sur filtre de polycarbonate avec des pores de l'ordre de 0,2 à 0,4µm. Or, un recueil de 24 H entraine une charge importante du filtre gênant l'analyse automatique du MEB. Par ailleurs, les nanoparticules peuvent passer à travers les pores. L'utilisation d'un disque de carbone avec une aspiration de plus courte durée pourrait autoriser une analyse automatisée des particules sur la surface du disque et permettre une analyse de nanoparticule si une partie du filtre était recouverte d'une grille de préparation pour MET.

II/ Nous rapportons les premiers résultats d'une étude de faisabilité issue d'une collaboration Minapath et Lamcos de Mars 2018 à Septembre 2018.

Il s'agissait de valider une technique d'analyse minéralogique de prélèvements aériens dans le cadre d'une étude de qualité de l'air intérieur ou extérieur. Le montage était constitué d'une pompe branchée sur le secteur (développement d'une valise autonome à venir afin de pouvoir réaliser les analyses en tout endroit), reliée à un porte-filtre en aluminium dans lequel était positionnée une pastille adhésive en carbone. Le flux d'air fait ainsi entrer en collision avec la pastille les particules aéroportées, lesquelles se retrouvent alors impactées sur la fine couche de colle la recouvrant. Réalisée en intérieur dans différentes conditions (différentes pièces, lors d'un changement de litière pour chat entraînant une libération importante de poussières) ainsi qu'en extérieur (centre-ville avec beaucoup de circulation, parc de la tête d'or), l'étude de faisabilité a montré que nos réglages de débit d'air et de durée d'aspiration sont crédibles et permettent d'avoir suffisamment de poussières impactées afin qu'elles soient analysables de manière automatique en microscopie électronique à balayage.

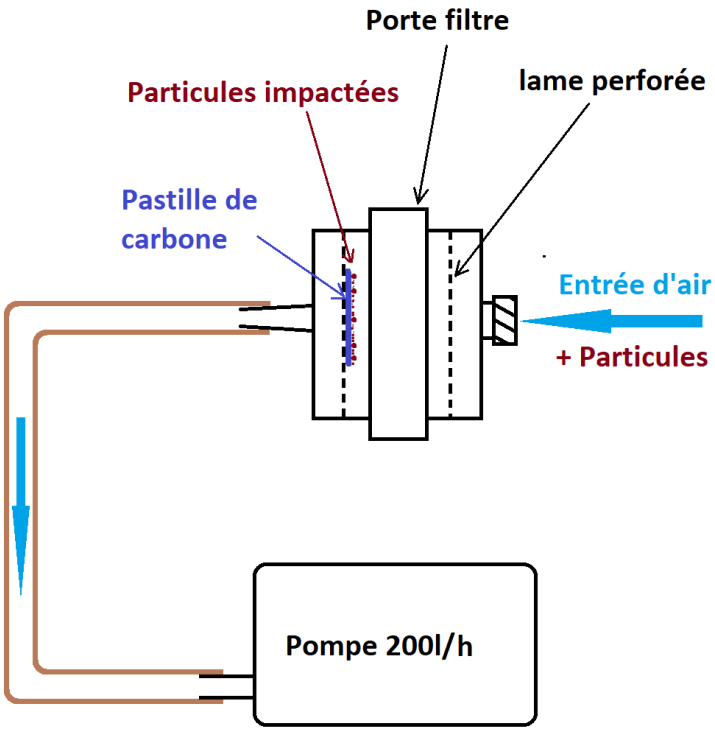


Schéma du dispositif utilisé pour l'étude de faisabilité

Les résultats obtenus ont permis de bien séparer les différents types de particules inorganiques.

L'analyse de témoin en milieu peu empoussiéré (zone périurbaine, journée sans vent) nous a permis d'établir que l'aspiration pendant deux heures à 3l/mn est suffisante pour trouver au moins 1000 particules à analyser même en cas de faible empoussièrement.

Concernant l'analyse des particules du milieu intérieur, nous avons souhaité également tester l'impact d'un changement de litières de chat dans une cuisine

L'analyse des poussières de différentes litières est très instructive. En effet, il est possible de voir que les poussières « silice » dites sans poussière, en émettent en effet beaucoup moins en quantité. Cependant, il s'agit presque exclusivement de silice, beaucoup plus dangereuse pour la santé que les silicates.

Concernant l'air extérieur, on notera moins de particules en quantité au cours Franklin Roosevelt, avec cependant plus de particules soufrées et de fer, témoins potentiels de la circulation automobile (combustion et garniture de freins). La richesse en silicates au parc de la Tête d'Or peut s'expliquer par la présence d'un chemin en terre à côté du point de prélèvement. On a donc paradoxalement plus de poussière dans un espace vert, mais sans doute moins de nanoparticules toxiques, qui ne peuvent pas être mesurées par le MEB.

L'un des axes d'amélioration envisagés pour la pompe qui sera utilisée dans l'étude est de pouvoir augmenter son débit, afin de limiter le temps de prélèvements, permettant ainsi d'en faire plus, en moins de temps, augmentant ainsi la rentabilité dans le cadre d'une utilisation commerciale de ce dispositif. Le dispositif sera placé dans un sac à dos pour permettre une utilisation facile, même en déplacement (prélèvement le long d'une route par exemple) et les prises d'air seront situées au niveau des épaules, afin d'être situées au niveau de la bouche, permettant ainsi d'aspirer la couche d'air utilisée pour la respiration.

L'existence d'un double flux d'air peut permettre également, une comparaison avec un filtre en silice, pour mieux apprécier les particules carbonées. De même il est prévu de faire un certain nombre de prélèvement en fixant sur la pastille carbone un filtre pour microscopie électronique à transmission pour études des nano-particules en parallèle.

III/ Conclusions

Cette étude de faisabilité s'avère positive. Il est possible d'obtenir un échantillon de l'ordre de 1000 particules après 2H d'aspiration à 3 litres par minute permettant la réalisation d'un diagramme de répartition des particules inorganiques tant en milieu intérieur qu'en ilieu extèrieur. Nos résultats sont comparables à ceux des données de la littérature. Par ailleurs le ratio Silice/silicate est comparable au ratio de particules étudiées dans des tissus de patients de l'insitut Médico-légal de Lyon. Certains mécanismes de pollution du milieu intérieur sont détectés par ce type d'analyse. D'autes études plus amples doivent être proposées, par exemple pour tester d'éventuelles variation de cette pollution particulaire dans les différentes communes du Grand Lyon et permettre une analyse de nanoparticules par l'adjonction à la pastille d'un support pour étude en Micrscopie électronique à transmission.

IV/ Bibliographie

[1] Berubé K et coll., London smogs: why did they kill Proceedings; RMS 2005; 40: 171-83

[2] Air Quality Guidelines. Global update 2005 » World Health Organisation (OMS) 2006;

2004 ; 149 : 243-53

[3] Charpin d et coll : La pollution atmosphérique et ses effets sur la santé respiratoire. Document d'experts du groupe pathologies pulmonaires professionnelles environnementales et iatrogéniques (PAPPEI) de la Société de pneumologie de langue Française (SPLF) Rev Mal Resp 2016;33:484-508.

[4] Seaton A et al., Particulate air pollution and the blood. Thorax 1999; 54:1027-32.

[5] Nel A. Air pollution –related illness: effects of particles. Sciences 2005; 308: 804-5.

[6] Wang N et al Lung cancer and particulate pollution: a critical review of spatial and temporal analysis evidences Environ Res 2018; 164: 585-96.

[7] Etude APHEIS: monitoring the effects of air pollution in Europe; http://ww.apheis.net

[8] Samet J et coll., Fine particulate air pollution and mortality in 20 US cities 1987-1994; New Eng J Med 2000;24: 1742-9.

[9] Nemmar A et coll., Possible mechanisms of the cardiovascular effects of inhaled particles: systemic translocation and prothrombotic effects; Toxicology letters 2004; 149: 243-53. [11] 10/ www.atmo-auvergnerhonealpes.fr

[10] www.atmo-auvergnerhonealpes.fr

[11] Policard A. Sur les dimensions des poussières minerales rencontrées dans le tissu pulmonaire dans la silico-tuberculose. La médecine du travail 1933; 5: 171-6

[12] Oberdorster G et coll. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. Environ Health perspect 2005; 113:823-39.

[13] Policard A et coll., Innocuité des poussières de houille pour le protoplasme cellulaire Presse Med 1959 ; 67 :2263-5.

[14] Expertise INSERM Paris 1997 : Effets sur la santé des principaux types d'expositions à l'amiante

[15] Fireman E et al., Identification of metal sensitization in sarcoid-like metal exposed patients by the MELISA lymphocytes proliferation test. A pilot study J Occup Med Toxicology 2016; 11:18.

[16] Hill AB The environment and disease: Association or Causation J Occup Med 1965:295-300

[17] Campos-Ramos A et al., Methodology for the characterisation and identification by sem-eds of atmospherique particles from different pollution emission. Microscopy: Science, technology, Application and Education. A Mendez-Vilas and J Diaz (Edts) Formatex 2010: 329-33

[18] Mico S, et al., Characterization of airborne particles and source identification using SEM /EDS Eur Chem Bull 2015; 4:224-9.

[19] Pachauri T et al., SEM-EDX characterization of individual coarse particles in Agra India. Aerosol and air quality Research 2013; 13:523-36.

[20] EPA Guidelines for the application of SEM/EDX analytical techniques to particulate matter samples; 2002, EPA 600/R-02/070

Etude de l'interaction entre le surfactant pulmonaire humain et les particules aéroportées issues du freinage automobile : impact sur l'évolution de la capacité respiratoire et la réaction inflammatoire chez l'homme.

S. Khardi[1], A. Messaoui[2], M. Vincent[3], M. Guichardant[4], **AM Trunfio-Sfarghiu[2], et E. Bessmann[1]**

[1] IFSTTAR Lyon
[2] Université de Lyon, CNRS, INSA de Lyon, LaMCoS, UMR5259, 69621, Lyon, France
[3] Société MINAPATH, F-69621, Villeurbanne, France
[4] Université de Lyon, CNRS, INSA-Lyon, IMBL, F-69621, Villeurbanne, France

D'après le Comité des Constructeurs Français d'Automobiles (CCFA, 2009), la France compte près de 40 millions de voitures particulières en circulation, ce qui corresponde à une masse de 20000 tonnes de garnitures de freins usés par an, dont 9000 tonnes sont des particules d'usure aéroportées d'une taille inférieure à 2,5µm qui réagissent avec l'organisme humain.

C'est dans ce contexte que de nombreuses études récentes montrent que la pollution atmosphérique urbaine, liée à la présence de particules fines, engendre une élévation de la mortalité et de la morbidité (30 000 décès anticipés par an sont liés à la pollution atmosphérique). Le surfactant pulmonaire humain est un biofilm qui tapisse l'intérieur des alvéoles pulmonaires, lieu des échanges de la respiration. Le surfactant a deux fonctions principales :

1) il crée une tension de surface dans les alvéoles qui permet d'assurer une bonne capacité respiratoire ;
2) il constitue une barrière physico-chimique qui empêche les particules émises par les véhicules et aéroportées d'atteindre les cellules du tissu pulmonaire le plus profond. Cela permet de prévenir une réaction inflammatoire des cellules exposées aux particules émises par les véhicules, voire la mort cellulaire.

Dans ce contexte, un prototype d'un dispositif de collecte de particules issues de freinage des véhicules a été utilisé permettant également d'extraire et de purifier le surfactant pulmonaire humain. Ce nouveau dispositif a été mis au point et testé par les deux laboratoires partenaires.

La réaction toxique a été évaluée par des dosages biochimiques et par mesures biomécaniques de la tension surfacique.

Ces réactions toxiques ont été corrélées avec le type des particules caractéristiques de freinage des véhicules par des analyses effectuées par microscopie électronique à balayage couplée à la spectroscopie EDX. Ces résultats seront prochainement complétés et confirmés.

Références bibliographiques

Munteanu B., Berthier Y., Rieu J.-P. and Trunfio-Sfarghiu A.-M., Effect of ions on the interactions of glass nanoparticles with monolayer lung surfactant. Applications for the study of inhaled airborne wear particles, Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering, Volume 16, Supplement 1, 2013, pag 264-265, DOI:10.1080/10255842.2013.815877

Munteanu B., Harb F., Rieu J.-P., Berthier Y., Tinland B. and Trunfio-Sfarghiu A.-M., Charged particles interactingwith amixed supported lipid bilayer as a biomimetic pulmonary surfactant, Eur. Phys. J. E (2014) 37: 72, DOI 10.1140/epje/i2014-14072-7

Thèse doctorat Bogdan MUNTEANU « Sécurité tribologique et toxicité des particules d'usure aéroportées : conception de particules tribo-bio-compatibles » – 27/04/2015, https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01278518/document

USURE PROTHESES DE HANCHE ET SANTE (PREMIERE PARTIE)

Animateurs : M Vincent (Minapath-ALCTMP) et C Batailler (CHU Lyon)

Les enjeux de l'usure des prothèses totales de hanche. Etat de l'art et perspectives.

Jean Geringer [1], Ana-Maria Trunfio-Sfarghiu[2], Marwa Ben Braham [2,3,4], Yves Berthier[2], Eric Renault[5], Bertrand Boyer[6], Frederic Farizon[6], Jean Luc Aurelle[7], Michel Vincent[8]

[1]*Université de Lyon, IMT Mines Saint-Étienne, Centre CIS, UMR INSERM 1059 SainBioSE, F-42023 Saint-Étienne, France.*
[2] *Laboratoire de Mécanique des Contacts et des Structures, INSA de Lyon - CNRS UMR5259, Bâtiment Sophie Germain, Avenue Jean Capelle F-69621 VILLEURBANNE CEDEX*
[3] *Université de Tunis El Manar, Ecole Nationale d'Ingénieurs de Tunis, 1002, Tunis, Tunisia*
[4] *Université de Carthage, Institut National des sciences Appliquées et de Technologie, Laboratoire de Nanobiotechnologies (UR17ES22), Centre Urbain Nord BP 676 - 1080 Tunis Cedex - Tunisia*
[5] *Corin France SAS, 157, rue Lavoisier, 38330 Montbonnot, France*
[6] *CHU, C.O.T : Chirurgie Orthopédique et Traumatologie, Avenue Albert Raimond - 42270 Saint-Priest en Jarez, France*
[7] *SERF, 85 avenue des Bruyères F-69150 Décines-Charpieu*
[8] *MINAPATH Développement, 56 Boulevard Niels Bohr,CEI2, CS : 52132 69603 Villeurbanne Cedex*

(* corresponding author email: geringer@emse.fr)

Résumé

Depuis les années 1990, les débris ont commencé à attirer l'attention des chirurgiens et des chercheurs dans le domaine de l'orthopédie. Les éléments métalliques, pièces constitutives des prothèses totales de hanche, ont rapidement été identifiés comme le siège de réactions de corrosion (assistées par le frottement relatif entre les matériaux en contact dans le liquide physiologique : os-métal, métal-métal, etc.) [1]. Depuis Sir Charnley, les prothèses totales de hanche étaient cimentées afin d'aider la fixation de la tige fémorale dans l'os fémoral ou du Metal Back dans l'acetabulum, notamment [2]. Le couple de frottement composé de la tête fémorale et de la cupule produit assurément le plus grand nombre de particules d'usure. Deux grands types d'articulation prothétique sont à considérer : Dur-Dur (métal/métal, en voie de disparition, céramique/céramique) et Dur-Mou (métal/polyéthylène ou céramique-polyéthylène). Nous nous focaliserons, dans le cadre de cette présentation, sur un des couples Dur-Mou : métal/polyéthylène. Mc Kellop et al. [2] ont été les premiers à identifier la génération de débris micrométriques voire submicrométriques lors de l'utilisation d'un couple métal/polyéthylène (UHMWPE : Ultra High Mlecular Weigt PolyEthylene). Tous les acteurs du domaine de l'orthopédie sont d'accord pour associer les débris aux mécanismes d'ostéolyse [4-6]. Diminuer la quantité de débris lors de l'utilisation d'une prothèse totale de hanche reste un challenge permanent. Dans le cadre de ce travail, nous allons donner les avancées majeures

autour des implants, en termes de matériaux, de design et d'usinage. Le point bloquant de cette innovation majeure reste la production des débris inhérents à la liaison rotule d'un couple Dur-Mou.

Les progrès ont été gigantesques depuis une vingtaine d'années : en termes de taux d'usure du matériau UHMWPE, de 51 mm^3/an dans les années 1995-2000 à 0,7 mm^3/an en 2016 [7,8]. Les travaux de Fisher et al. ont permis d'isoler les débris provenant de patients ou *d'in vitro*. Les réactions de ces débris avec des cellules ont été largement investigués [9-22]. Des travaux récents ont toutefois montré que les protocoles d'extraction de ces particules sub micrométriques ou d'une taille supérieure modifiaient leurs formes, traitement acide et/ou enzymatique.

De cet état de l'art, nous donnerons les perspectives, certaines sont d'ores et déjà étudiées, en termes d'usure des implants et notamment orthopédiques.

Références :

[1] Shanbag AS, Jacobs JJ, Glant TT, Gilbert JL, Black J and Galante JO: Composition and morphology of wear debris in failed uncemented total hip replacement. J Bone Joint Surg 76-B: 60-67, 1994.

[2] Pierson J and Harris W: Extensive Osteolysis behind an Acetabular Component that was well Fixed with Cement. J Bone Joint Surg 75-A: 268-71, 1993.

[3] Mac Kellop HA, Cambell P, Park SH, Schmalzried TP, Grigoris P, Amstutz HC and Sarmiento A: The origin of submicron polyethylene wear debris in total hip arthroplasty. Clin Orthop 311: 20-15, 1995.

[4] Maloney WJ and Smith RL: Periprosthetic Osteolysis in Total Hip Arthroplasty: the Role of Particulate Wear Debris. J Bone Joint Surg 77-A: 1448-61, 1995.

[5] Margevicius KJ, Bauer TW, McMahon JT, Brown SA and Meritt K: Isolation and Characterization of Debris in Membranes around Total Joint Prostheses. J Bone Joint Surg 76-A: 1664-75, 1994.

[6] Anthony PP, Gie GA, Ling RSM and Homwie CR: Localised Endosteal Bone Lysis in Relation to the Femoral Components of Cemented Total Hip Arthroplasties. J Bone Joint Surg 72-B: 971-79, 1990.

[7] Geringer J, Boyer B, Farizon F: Understanding the dual mobility concept for total hip arthroplasty. Investigations on a multiscale analysis-highlighting the role of arthrofibrosis. Wear 271:2379–2385, 2011. https://doi.org/10.1016/j.wear.2011.02.027

[8] Documents internes société SERF.

[9] Hatton A, Nevelos JE, Nevelos AA, Banks RE , Ingham E:Alumina–alumina artificial hip joints. Part I: a histological analysis and characterisation of wear debris by laser capture microdissection of tissues retrieved at revision. Biomaterials 23: 3429-3440, 2002.

[10] Liu F, Fisher J, Jin Z: Wear prediction of orthopaedic implants: Wear of Orthopaedic Implants and Artificial Joints: 403-418, 2013

[11] Tipper JL, Firkins PJ, Besong AA, Barbour PSM, Fisher J: Characterisation of wear debris from UHMWPE on zirconia ceramic, metal-on-metal and alumina ceramic-on-ceramic hip prostheses generated in a physiological anatomical hip joint simulator. Wear 250: 120-128, 2001.

[12] Galvin AL, Tipper JL, Ingham E, Fisher J: Nanometre size wear debris generated from crosslinked and non-crosslinked ultra-high molecular weight polyethylene in artificial joints. Wear 259: 977-983, 2005.

[13] Figueiredo-Pina CG, Dearnley PA, Fisher J: UHMWPE wear response to apposing nitrogen S-phase coated and uncoated orthopaedic implant grade stainless steel. Wear 267: 743-752, 2009.

[14] Jennings LM, Al-Hajjar M, Brockett CL, Williams S, Fisher J: Enhancing the safety and reliability of joint replacement implants. Orthopaedics and Trauma 26: 246-252, 2012.

[15] Figgitt M, Newson R, Leslie I, Fisher J, Case C: Genomic instability induced by orthopaedic wear debris in cultured human fibroblasts. Toxicology 290: 115-116, 2011.

[16] Pourzal R, Theissmann R, Williams S, Gleising B, Fischer A: Subsurface changes of a MoM hip implant below different contact zones. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials 2: 186-191, 2009.

[17] Brockett CL, Williams S, Jin Z, Isaac GH, Fisher J: Assessment of Squeaking in Total Hip Replacements. Seminars in Arthroplasty 22: 280-283, 2011.

[18] Howlett CR, Evans MDM, Wildish KL, Kelly JC, Best DJ: The effect of ion implantation on cellular adhesion. Clinical Materials 14: 57-64, 1993.

[19] Leslie I, Williams S, Brown C, Thompson J, Fisher J: Effect of component size on the wear and wear debris of resurfacing hip replacements. Journal of Biomechanics 39; s141, 2006.

[20] Yan Y, Neville A, Dowson D, Williams S, Fisher J: Effect of metallic nanoparticles on the biotribocorrosion behaviour of Metal-on-Metal hip prostheses. Wear 267: 683-688, 2009.

[21] Cowie RM, Briscoe A, Fisher J, Jennings LM: Wear and Friction of UHMWPE-on-PEEK OPTIMA™. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials 89: 65-71, 2019.

[22] Ingram JE, Stone M, Fisher J, Ingham E: The influence of molecular weight, crosslinking and counterface roughness on TNF-alpha production by macrophages in response to ultra-high molecular weight polyethylene particles. Biomaterials 25: 3511-3522, 2004.

Dispositifs implantables: De la granulomatose-locorégionale à l'atteinte systémique
ou
Quand les médecins rencontrent les chirurgiens implanteurs de dispositifs.

Michel Vincent (ALCTMP, Minapath)

Introduction : Les dispositifs implantables (DI) [1] font partie des dispositifs médicaux (DM), ensemble hétérogène de 500 000 technologies. Les DM sont classés en 14 catégories. Les prothèses articulaires appartiennent à la catégorie 7 : il s'agit de la catégorie des DI non actifs comme les stents cardiaques et les prothèses mammaires. Ils s'opposent aux DI actifs comme les stimulateurs cardiaques et/ou neurosensoriels.

Ils doivent faire l'objet d'un ratio bénéfice risque intéressant pour le patient et faire l'objet d'un marquage CE par un organisme de notification agréé. Les DI non actifs ont cependant des problèmes d'usure qui peuvent entrainer des réactions locales, régionales ou systémiques.

Le risque de dissémination loco-régional et/ou systémique de particules de dispositifs implantables est un des éléments de la réflexion sur les relations exposome minéral et santé. Les nouvelles technologies à base de nanoparticules peuvent majorer ce risque dans le cadre du principe de nano-toxicité, alors que les nanoparticules qui peuvent diffuser dans l'organisme, ne sont pas visibles en microscopie optique

Observations : Nous rapportons des observations de la littérature montrant la grande fréquence de ces disséminations de particules d'usure, qui n'ont souvent pas de conséquences cliniques, mais peuvent entrainer parfois des réactions granulomateuses et/ou fibrosantes dépendantes de la taille, du nombre, de la surface d'échange et de la nature chimique des particules de frottement et aussi d'une hypersensibilité d'origine génétique.

Poech et al [2] décrivent un cas de maladie granulomateuse systémique avec baisse de l'état général et amaigrissement et mise en évidence de granulomes à corps étranger de particules de titane et de polyéthylène au niveau foie et rate, liés à une prothèse totale de hanche avec amélioration après l'ablation de la prothèse

Urban et al [3] montrent que sur 11 patients sur 15, autopsiés et ayant eu un changement de prothèse articulaires, on identifie la présence de particules d'usure au niveau du foie et de la rate.

Gatti et al [4] ont montré un cas semblable lié à une prothèse dentaire.

Bos et al [5] ont montré la grande fréquence de granulomes à corps étranger au niveau de ganglions pelviens lors de curage systématique pour cancers pelviens de patient ayant une prothèse totale de hanche et pouvant entrainer une confusion avec des métastases

L'alerte de l'ANSES de 2010 [6] concernant 2000 prothèse métal-métal posées en France , a permis l'ablation de prothèses responsables de réactions locales anormales ou d'augmentation anormale du taux de cobalt. Des études épidémiologiques [7,8], avec un recul médian insuffisant, n'ont pas montré que ces prothèses métal-métal aient pu favoriser l'apparition de cancer, en particulier rénaux. Nous rapportons cependant le cas d'une patiente ayant présenté 7 et 9 ans après la pause d'une prothèse défectueuse, un double cancer du rein. L'étude par LIBS du parenchyme rénal, montre une surcharge en chrome et cobalt non retenue par l'analyse en microscopie électronique à balayage

Discussion et conclusion :

Ces diffusions de particules qui peuvent entrainer parfois des réactions granulomateuses et/ou fibrosantes doivent être évoquées systématiquement devant toute pathologie granulomateuse systémique avant de porter le diagnostic de sarcoïdose. Les résultats de l'étude Minasarc ont montré l'absence fréquente de recherche exhaustive de l'exposome minéral. De même, la recherche de particules tant en optique ou par LP n'est pas réalisée de manière systématique.

L'hypothèse possible du rôle de nanoparticules invisibles en optique incite à développer des techniques d'analyses minéralogiques plus fines de type ME, LIBS ou ICPMS en cas de granulomatoses à fortiori chez les patients porteurs de DI.

Bibliographie :

[1] Huot L. Evaluation clinique des dispositifs médicaux. Médecine Humaine et pathologie. Université Claude Bernard Lyon 1 2012 Français <NNT :2012Lyon 10345> <tel-0083482>

[2] Peoch et al Systemic granulomatosis reaction to foreign body after hip replacement N Eng J Med 1996;335: 133-4

[3] Urban RM et al Accumulation in liver and spleen of metal particles generated at nonbearing surfaces in hip arthroplasty The Journal of arthroplasty 2004; 19: 94-101

[4] Gatti am et al Biocompatibility of micro and nanoparticles. Part 1: in liver and kidney. Biomaterial 2002; 23:2381-7

[5]Bos I et al Foreign body reactions in lymph nodes of oncology patients with joint prostheses: Light-electron microscopic and immunohistological investigations. Pathology-Research and Practice 2004: 189-96

[6] Afssaps 2012 Point d'information Prothèses de hanche ASR du fabricant DePuy rappellées en Juillet 2010.

[7] Smith AJ et al Risk of cancer in the first seven years after metal-on-metal hi replacement compared with other bearings and general population : linkage study between the National Joint registry of England and Wales and hospital episode statistics BMJ 2012 ;344 :e2383

[8] Makela KT et al Risk of cancer with metal-on-metal hip replacements: population based study BMJ 2012:e4646

USURE PROTHESES DE HANCHE ET SANTE (DEUXIEME PARTIE)

Animateurs : J Geringer (École des Mines de Saint Etienne) B Boyer (CHU Saint Etienne)

Usure de prothèses articulaires et santé.

Eric Renault (Responsable des Développements chez Corin France)

Il y a 4 couples de frottement principaux pour les prothèses articulaires de hanche : métal contre métal, métal contre polyéthylène, céramique contre polyéthylène et céramique contre céramique. En France les couple Ce/Ce et Me/Pe sont les plus utilisées.

Des particules d'usure peuvent être générées par 2 phénomènes : le frottement de ces couples de friction et par fretting corrosion au niveau des interfaces mécaniques de la prothèse. Les conséquences sur la survie de la prothèse et la santé du patient sont en général tardives sauf cas particulier d'usure catastrophique ou d'hypersensibilité au métal.

Des tests in-vivo montrent de grandes différences en termes de volume d'usure. Les couples Ce/Ce et Me/Me ont les volumes d'usure les plus faibles. Les industriels utilisent des simulateurs pour reproduire et mesurer ces volumes d'usure que cela soit l'usure normale ou les effets du fretting corrosion.

Cependant, ces tests nécessaires et obligatoires ne remplacent pas un suivi médical des patients implantés permettant de détecter des effets indésirables à moyen/long terme.

Le registre Australien de suivi des prothèses articulaires est un des meilleurs au monde et a démontré sa capacité à détecter des dispositifs médicaux indésirables. C'est le cas de certaines prothèses à couple métal/métal où le registre met en évidence des taux de reprise non satisfaisant de plus de 30% à 16 ans avec des pathologies liées à des réactions au métal pour 41% de ces reprises. Ce registre nous alerte aussi sur les tiges à col modulaire qui ont un taux de reprise plus élevé que les prothèses standards. Ici aussi, on note des réactions au métal plus important pour ces patients.

Néanmoins hormis les prothèses à couple Me/Me et ces prothèses modulaires, le registre affiche de bons résultats pour les prothèses de hanche avec un taux moyen de reprise de 9,1% après 17 ans d'implantation. La cause principale de reprise est le descellement pour 27% des patients. Une des causes identifiées est l'ostéolyse autour de la prothèse liée aux réactions inflammatoires aux débris d'usure de polyéthylène. Pour ces prothèses de hanche, les pathologies liées à des réactions au métal ont presque disparues. Elle ne représente que 0,8 % des causes de reprise.

Aussi, on confirme les meilleurs résultats des nouveaux polyéthylènes hautement réticulés (XPE) et du couple de frottement Ce/Ce, avec des taux de reprise très réduit entre 5 et 7 % à 17 ans.

Les chirurgiens disposent donc de dispositifs et procédures sures et efficaces pour le remplacement articulaire de la hanche. Cependant, il existe des cas isolés d'usure catastrophique avec production de débris d'usure métallique important à l'origine de douleurs et de réactions locales indésirables au niveau des tissus.

La présentation rapporte l'expertise d'un cas d'usure catastrophique d'une prothèse standard Me/Pe lié à une erreur de protocole lors de la pose de la prothèse. Ces cas sont heureusement exceptionnels.

Le protocole d'extraction des débris, une influence sur le changement de taille. Vers une modification de la norme 17853.

Jean-Luc Aurelle[1], Jean Geringer[2], Ana-Maria Trunfio Sfarghiu[3], Marwa Ben Braham[3,4,5], Eric Renault[6], Bertrand Boyer[7], Frederic Farizon[7]

[1] SERF, 85 Avenue des Bruyères F-69150, Décines-Charpieu, France
[2] Universite de Lyon, IMT Mines Saint Etienne, Centre CIS, UMR INSERM 1059 SainBioSE, F-42023 Saint Etienne, France
[3] Laboratoire de Mécanique des Contacts et des Structures, INSA de Lyon – CNRS UMR 5259, Bâtiment Sophie Germain, Avenue Jean Capelle F-69621 Villeurbanne Cedex
[4] Université de Tunis El Manar, Ecole Nationale d'Ingénieurs de Tunis, 1002, Tunis, Tunisia
[5] Université de Carthage, Institut National des Sciences Appliquées et de Technologies, Laboratoires de Nanotechnologies (UR17ES22), Centre Urbain Nord BP 676 - 1080 Tunis Cedex - Tunisia
[6] Corin France SAS, 157, rue Lavoisier, 38330 Montbonnot, France
[7] CHU, C.O.T : Chirurgie Orthopédique et Traumatologie, Avenue Albert Raymond - 42270 - Saint-Priest en Jarez, France

(*corresponding author email: geringer@emse.fr)

Résumé

Depuis les travaux de MacKellop et al. [1], l'extraction des débris est un sujet de préoccupation des chirurgiens orthopédistes. Au début des années 2000, la norme ISO 17853 a été conçue pour proposer un protocole d'extraction des débris, encapsulés par des protéines provenant du liquide physiologique. L'option d'une digestion acide, acide fort, a été privilégiée. Pour des débris de céramique, ce protocole est la meilleure méthode : elle propose le moins de manipulation ; cependant quelques précautions de sécurité sont à respecter, manipulation d'un acide fortement concentré. Ce travail d'extraction a visé à modifier le protocole d'extraction des débris en polymère, spécifiquement en UHMWPE, Ultra High Molecular Weight PolyEthylene. Des tests à blanc ont montré que le protocole de la norme modifiait la forme initiale des débris en UHMWPE 'fabriqués' par les tests de simulateur de marche. Quid de ces particules lorsque des chercheurs étudient la réaction inflammatoire avec des cellules osseuses ou avec des organismes vivants comme des moutons pour établir la toxicité, ou non, de ces débris. Nous proposons, dans ce travail, une autre méthodologie pour extraire les débris d'UHMWPE qui semble prometteuse pour ne pas modifier la taille et la forme des débris. Ces deux derniers facteurs ont toute leur importance pour juger de la toxicité de particules.

[1] McKellop HA, Campbell P, Park SH, Schmalzried TP, Grigoris P, Amstutz HC, Sarmiento A. The origin of submicron polyethylene wear debris in total hip arthroplasty. Clinical Orthopaedics and Related Research 1995(311):3-20

Analyse bio-tribo-minéralogique des implants articulaires de hanche.

Ana-Maria Trunfio-Sfarghiu[1], Valentin Massardier[1,2], Sébastien Lustig[3], Cécile Batailler[3], Jean Geringer[4], Michel Vincent[2]

[1] *Université de Lyon, CNRS, INSA de Lyon, LaMCoS, UMR5259, 69621, Lyon, France*
[2] *Société MINAPATH, F-69621, Villeurbanne, France*
[3] *CHU Croix Rousse Lyon*
[4] *U1059 INSERM - SAINBIOSE*

Les maladies ostéo-articulaires représentent environ 10% de l'ensemble des pathologies identifiées en France, chaque année [1]. Ces maladies inflammatoires et dégénératives des articulations sont, pour la plupart, consécutives au vieillissement ou à un traumatisme et évoluent vers l'usure des cartilages, ce qui se traduit par un handicap sévère. Pour l'instant aucun traitement permettant la réparation du tissu cartilagineux n'est vraiment disponible, hormis la pose d'un implant articulaire (arthroplastie). Par conséquent l'industrie des implants articulaires constitue un enjeu économique important : 150000 prothèses de hanches et 50000 prothèses de genoux ont été implantées en France en 2013, ce qui représente plus d'un million de français porteurs d'une prothèse totale de hanche aujourd'hui et un marché de plus de 500 millions d'euros par année, le marché mondial étant environ vingt fois supérieur [2]. En plus de cet enjeu économique, il existe aussi un enjeu sociétal car, en comptant tous les soins médicaux associés aux arthroplasties, on arrive à environ 2 milliards d'euros par an de dépenses pour la Sécurité Sociale [3], somme qui est en nette croissance due à l'allongement des durées de vie et des exigences de qualité qui l'accompagnent. Ainsi, malgré de nombreux efforts pour retarder la pose d'un implant et développer de nouveaux matériaux pour minimiser leur usure, la durée *in vivo* des implants articulaires s'avère souvent très décevante par rapport aux extrapolations faites à partir de simulations ex vivo [4-12]. De plus, des études récentes montrent, d'une part, l'augmentation des réactions allergiques aux matériaux d'implant [13-16] et d'autre part l'augmentation des réactions de nano-toxicité liées à la présence des particules ultrafines [17-20]) ce qui diminue considérablement la durée de vie de l'implant *in vivo*. Afin d'éviter ces réactions biologiques, l'industrie des implants cherche à développer des matériaux d'implant non inflammatoires de type polyéthylène chargé à la vitamine E [21] tandis que les chirurgiens conseillent de plus en plus aux patients de faire des tests d'allergie aux différents matériaux d'implant afin de mieux choisir le type de prothèse à implanter. Mais en même temps on assiste aux développements

des recherches visant à produire des surfaces nanostructures des implants [22] sans se soucier des recherches montrant la nano-toxicité des mêmes structures [23].

D'autre part, l'évolution des nanotechnologies et nanomatériaux fait que l'organisme humain est de plus en plus en contact avec des micro/nanoparticules issues de divers processus industriels ou d'usure des différents couples de matériaux. Le frottement est indispensable dans la vie de tous les jours. Par exemple, le frottement assure la sécurité routière par le freinage ; de même les prothèses de hanche ou de genou, grand progrès médical, fonctionnent au prix de frottements et d'usure ; les ouvriers du bâtiment eux aussi sont exposés à des poussières minérales lors de leurs activités (perçage, creusement, etc.). A l'heure actuelle on ne connaît pas de système de frottement qui fonctionne sans usure. Les nouvelles technologies essayent d'améliorer la solidité et de limiter l'usure, en réduisant la taille des particules émises. Cependant, plus les particules d'usure sont petites, plus la surface d'échange avec l'organisme est élevée et ainsi le risque toxique peut être majoré dans le cadre de la nano-toxicologie. L'impact sur la santé publique est de plus en plus important, car les micro/nanoparticules peuvent entraîner des réactions chimiques de production de radicaux libres, aboutissant à des mutations du génome ou agir directement en venant au contact de l'ADN dans le noyau cellulaire [24 ; 25].

Dans ce contexte la société Minapath développement analyse dans les tissus humains des particules et fibres minérales à la recherche de surcharges anormales. Ces analyses s'effectuent soit par des études qualitatives *in situ* au sein des lésions tissulaires pathologiques, comme par exemple les fibroses, soit par des études quantitatives ex *situ* (après digestion du prélèvement de tissu de l'organe malade) comme par exemple lors des dosages minéralogiques du tissu pulmonaire [26]. Les études quantitatives *ex situ* sont coûteuses en temps d'analyse et non réalisées en pratique courante dans les laboratoires anatomopathologiques des hôpitaux. Or, comme cela est bien démontré dans le cas des fibres d'amiante, ces analyses peuvent montrer une relation causale entre une exposition aux particules minérales et la pathologie. Dans ce contexte, la société Minapath développement développe des solutions alternatives à la digestion avec des techniques in situ [27-29].

D'autre part le Laboratoire de Mécanique des Contacts et des Structures développe depuis 2004 de la recherche bio-tribologique qui montre que des nouveaux matériaux d'implants articulaires visant à minimiser l'usure, produisent des particules plus petites mais beaucoup plus réactives pour l'organisme vivant [30-34]. Ces études montrent que les normes en vigueur (ISO 17853) pour la caractérisation des particules d'usure issues des implants articulaires ne sont pas valides car les techniques *ex situ* de digestions utilisées pour l'extraction des particules, perturbent la morphologie et la réactivité biologique de celle-ci. C'est pour cela, qu'actuellement on se tourne vers des techniques d'analyses *in situ* (dans les tissus périarticulaires) de particules issues de l'usure des implants articulaires, ce qui montre la complémentarité de la démarche LaMCoS et Minapath. D'autre part un

des seuls laboratoires en Europe qui propose des analyses quantitatives et morphologiques des particules d'usure des implants articulaires selon la norme ISO 17853 Endolab, situé en Allemagne, présente des prix élevés pour ces analyses, incompatibles avec le budget des hôpitaux.

La thèse sera donc articulée sur deux objectifs :
Le premier est d'étudier les particules produites par différents implants et leurs effets sur l'inflammation péri prothétique. Séparés en groupes en fonction de leur matériau de fabrication (céramique ou alliage chrome/cobalt/molybdène) et en fonction de leur fonctionnement mécanique (simple ou double mobilité), les implants seront récupérés par une équipe de chirurgiens de l'hôpital de la Croix-Rousse lors d'un changement de prothèse pour cause mécanique et seront ensuite analysés au LaMCoS afin d'étudier leur état de surface et les mécanismes d'accommodation ayant conduit à leur usure. Des échantillons de liquide synovial et de membrane synoviale seront aussi récupérés afin d'étudier leur état d'inflammation et d'en extraire les particules d'usure pour pouvoir les caractériser.
Le deuxième objectif sera de valider chez MINAPATH la technique d'analyse *in situ* des particules d'usure afin d'obtenir des résultats de manière plus fiable et moins onéreuse que les techniques de digestion actuellement employées dans le cadre de la norme ISO.

Bibliographie

[1] Bulletin d'information en économie de la santé 2012

[2] CETIM Informations 196(2013)

[3] Comptes nationaux de la santé 2012

[4] Goodman SB (2007) Biomaterials

[5] Ingeborg Bos and Reiner Johannisson, Foreign body reactions in lymph nodes of oncology patients with joint prostheses—light-, electron microscopic and immunohistological investigations, Pathology - Research and Practice 200 (2004) 189–196

[6] Matthew D. Crawford, and Hubert T. Kim, New-Onset Synovial Chondromatosis after Total Knee Arthroplasty, the Journal of Arthroplasty Vol. 28 No. 2 2013

[7] Md J. Nine, Dipankar Choudhury, Ay Ching Hee, Rajshree Mootanah and Noor Azuan Abu Osman, Wear Debris Characterization and Corresponding Biological Response: Artificial Hip and Knee Joints, Materials 2014, 7, 980-1016

[8] M. Flannerya, T. McGloughlinb, E. Jonesc, C. Birkinshawa, Analysis of wear and friction of total knee replacements Part I.Wear assessment on a three station wear simulator, Wear 265 (2008) 999–1008

[9] M. Flannery, E. Jones, C. Birkinshaw, Analysis of wear and friction of total knee replacements part II: Friction and lubrication as a function of wear, Wear 265 (2008) 1009–1016

[10] Vesa Saikkoa, Ming Shenb, Wear comparison between a dual mobility total hip prosthesis and a typical modular design using a hip joint simulator, Wear 268 (2010) 617–621

[11] P. Adam, F. Farizon, M.-H. Fessy, Dual mobility retentive acetabular liners and wear: Surface analysis of 40 retrieved polyethylene implants, Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research 100 (2014) 85–91

[12] J. Geringer, B. Boyer, F. Farizon, Understanding the Dual mobility concept for total hip arthroplasty. Investigations on a multiscale analysis-Highlighting the role of arthrofibrosis, Wear 271, 9-10 (2011) 2379-2385

[13] Andrew J. Mitchelson, Craig J.Wilson, William M. Mihalko, Thomas M. Grupp, Blaine T. Manning, Douglas A. Dennis, Stuart B. Goodman, Tony H. Tzeng, Sonia Vasdev and Khaled J. Saleh, Biomaterial Hypersensitivity: Is It Real?, Supportive Evidence and Approach Considerations for Metal Allergic Patients following Total Knee Arthroplasty, Hindawi Publishing Corporation, BioMed Research International, Volume 2015, Article ID 137287, 10 pages

[14] G. M. Keegan, I. D. Learmonth, C. P. Case Orthopaedic metals and their potential toxicity in the arthroplasty patient A REVIEW OF CURRENT KNOWLEDGE AND FUTURE STRATEGIES J Bone Joint Surg [Br] 2007;89-B:567-73.

[16] Michela Bosetti, Andrew W. Lloyd, Matteo Santin, Steve P. Denyer, M. Cannas Effects of phosphatidylserine coatings on titanium on inflammatory cells and cell-induced mineralisation in vitro Biomaterials 26 (2005) 7572–7578

[17] Robert M. Urban, AS, Michael J. Tomlinson, DVM, PhD, Deborah J. Hall, BS, and Joshua J. Jacobs, MD Accumulation in Liver and Spleen of Metal Particles Generated at Nonbearing Surfaces in Hip Arthroplasty, The Journal of Arthroplasty Vol. 19 No. 8 Suppl. 3 2004

[18] Greeshma Thrivikraman, Giridhar Madras and Bikramjit Basu In vitro/In vivo assessment and mechanisms of toxicity of bioceramic materials and its wear particulates, RSC Adv., 2014, 4, 12763

[19] Dimitrios Bitounis , Jeremie Pourchez, Valerie Forest, Delphine Boudard, Michele Cottier, Jean-Philippe Klein, Detection and analysis of nanoparticles in patients: A critical review of the status quo of clinical nanotoxicology, Biomaterials 76 (2016) 302-312

[20] Antonietta M. Gattia, Francesco Rivasi, Biocompatibility of micro- and nanoparticles. Part I: in liver and kidney, Biomaterials 23 (2002) 2381–2387

[21] Antonietta M. Gatti, Biocompatibility of micro- and nano-particles in the colon. Part II, Biomaterials 25 (2004) 385–392

[22] Brach E.M., (2009) J Orthopaed Traumatol,

[23] Luting Liu, Ritwik Bhatia, Thomas J Webster, Atomic layer deposition of nano-TiO2 thin films with enhanced biocompatibility and antimicrobial activity for orthopedic implants, International Journal of Nanomedicine 2017:12 8711–8723

[24] Courtney M. Lappas The immunomodulatory effects of titanium dioxide and silver nanoparticles, Food and Chemical Toxicology 85 (2015) 78e83

[25] Roland M. Du Bois, Jim J. Egan (2007) Diffuse Parenchymal Lung Disease publié par Ulrich Costabel

[26] Oberdorster (2005) Environmental Health Perspectives; 113:823-39

[27] Catinon M (2014) Catinon M, Chemarin C, Assad S, Vuillermoz-Blas S, Roux E, Traverse-Glehen A, Vincent M. Sand papering and wire brushing wood furniture associated with granulomatosis disease. In situ microanalysis by transmission electron microscopy (TEM) and energy dispersive x-ray (EDX) contribution. About one case. Sarcoidosis Vasc diffuse lung dis. 2014; 31:262-4

[28] Catinon M, Chemarin C, Roux E, Cavalin C, Rosental PA, Thivolet-Bejui F, Vincent. M Polishing surgical metal pieces, granulomatosis and mineralogical analysis. Sarcoidosis, vasculitis and diffuse interstitial lung disease 2015; 32: 1-5

[29] Vincent M, Chemarin C, Cavalin C, Catinon C, Rosental PA From the definition of Silicosis at the 1930 Johannesburg Conference to the blurred boundaries between pneumoconiosis , sarcoidosis and pulmonary alveolar proteinosis. Am J Ind Med 2015, 58: S31-38

[30] M Catinon, AM Sfarghiu, F Arbib, O Freynet, N Freymond, C Pison, JF Mornex, D Valeyre, PA Rosental, M Vincent In situ analysis by SEM-EDX spectroscopy of 10 sarcoidosis cases from MINASARC study, The 27th International Congress of the European Respiratory Society 2017

[31] M. Ben Braham, J. Geringer, I. ESSEFI, L. Brizuela, S. Youjil, S. Hamza, Y. Berthier, A-M. Trunfio-Sfarghiu, BIO-TRIBOLOGICAL INVESTIGATION OF WEAR IN CERAMIC-ON-CERAMIC HIP REPLACEMENTS, 44th Leeds-Lyon Symposium on Tribology - September 4-6, 2017, Lyon, France

[32] I Essefi, H Hakkouna, G Ouenzerfi, G Mollon, S. Hamza, E Renault, Y Berthier and A-M Trunfio-Sfarghiu, Tribological characterisation of UHMWPE used in dual mobility total hip prosthesis, IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering 147 (2016) 012014 doi:10.1088/1757-899X/147/1/012014

[33] Sava, B. Munteanu, E. Renault, Y. Berthier, A.M. Trunfio-Sfarghiu, Tribological Analysis of UHMWPE Tibial Implants in Unicompartmental Knee Replacements: From Retrieved to In Vitro Studies, Biotribology 13 (2018) 1–15

[34] G Ouenzerfi, A Hannoun, M Hassler, L Brizuela, S Youjil, C Bougault and A-M Trunfio-Sfarghiu, Characterization of cell cultures in contact with different orthopedic implants biomaterials, IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering 147 (2016) 012015 doi:10.1088/1757-899X/147/1/012015

[35] G. Aldebert, T. Veselack, M.P. Laurent, A.-M. Trunfio-Sfarghiu, M.A. Wimmer, PHOSPHOLIPID VESICLES IN MEDIA FOR TRIBOLOGICAL STUDIES AGAINST LIVE CARTILAGE, 44th Leeds-Lyon Symposium on Tribology - September 4-6, 2017, Lyon, France

[36] V. Krenna, L. Morawietz, G. Perinoc, H. Kienapfeld, R. Ascherle, G.J. Hassenpflugf, M. Thomseng, P. Thomash, M. Huberi, D. Kendoffj, D. Baumhoerk, M.G. Krukemeyerl, S. Natum, F. Boettnern, J. Zustino, B. Kölbela, W. Rütherp, J.P. Kretzerq, A. Tiemannr, A. Trampuzs, L. Frommeltt, R. Tichilowu, S. Söderv, S. Müllera, J. Parviziw, U. Illgner, T. Gehrkej Revised histopathological consensus classification of joint implant related pathology, Pathology – Research and Practice 210 (2014) 779–786

MINERALOPATHOLOGIES : ACTUALITES (PREMIERE PARTIE)

Animateurs : P Lefèvre (MSA Chambéry) et JM Vergnon (CHU Saint Etienne)

Pathologies auto-immunes et exposition à la poussière de silice cristalline : de l'approche historique aux considérations phénotypiques sur la sévérité des maladies systémiques.

Alice Ballerie[1,2], Alain Lescoat [1,2*], Odile Macchi[3,4], Paul-André Rosental[5,6], **Catherine Cavalin[7,8],** Patrick Jégo [1,2]

[1] INSERM, U1085, Research Institute in Health, Environment and Occupation/Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail (IRSET), University of Rennes 1, Rennes, France.
[2] Department of Internal Medicine, CHU Rennes, South Hospital, 16 bd de Bulgarie - BP 90347, 35203, Rennes Cedex 2, France.
[3] Observatoire du Samusocial de Paris, Paris, France
[4] École des Hautes Études en Sciences Sociales, EHESS, Paris, France.
[5] Centre d'histoire de Sciences Po, Paris, France
[6] CRH, ESOPP
[7] Institut de Recherche Interdisciplinaire en Sciences Sociales (IRISSO), UMR CNRS-INRA 7170-1427, Université Paris-Dauphine, Paris, France
[8] Chercheuse associée au : a) Centre d'études européennes de Sciences Po, Paris, France ; b) Laboratoire interdisciplinaire d'évaluation des politiques publiques (LIEPP) de Sciences Po, Paris, France ; c) Centre d'études de l'emploi et du travail (CEET, CNAM), Noisy-le-Grand, France

*Auteur correspondant : **Alain.lescoat@chu-rennes.fr.**

.....

« The diseases such as Rheumatoid Arthritis are well defined (…) as comprising of both genetic and epigenetic components: "the disease of bad genes and bad luck." »

Marina I. Arleevskaya et al. dans l'**Editorial: Microbial and Environmental Factors in Autoimmune and Inflammatory Diseases**
Frontiers in Immunol. Mars 2017; 8: 243.
Reprenant une expression de Francesca Meda et al. dans The epigenetics of autoimmunity. Cell Mol Immunol. 2011

Des premières constatations de Bramwell aux cohortes prospectives de travailleurs exposés.

C'est en 1914 que l'implication d'une exposition professionnelle dans la survenue d'une maladie auto-immune (MAI) a été suggérée pour la première fois. En effet, le Dr. Byron Bramwell, médecin écossais, fait état dans *l'Edinburgh Medical Journal*, d'une série de neuf patients présentant un tableau clinique de sclérodermie dont quatre exerçaient la profession de maçons (*Bramwell et al. 1914*). Dans ce premier travail descriptif, Bramwell n'établissait pas de lien de causalité entre l'inhalation de poussières de silice cristalline liée à l'activité professionnelle de ces patients et la survenue de sclérodermie mais avançait l'exposition au froid comme facteur de risque de survenue de la pathologie. Si l'agent causal n'était donc à l'époque pas encore identifié de façon pertinente, cette première série de cas allait néanmoins suggérer, de manière inédite, une composante professionnelle à la genèse d'une MAI. Il faudra, ensuite, attendre 1957 et les travaux d'Erasmus sur les mineurs d'Afrique du Sud, pour que le lien entre silice cristalline et sclérodermie systémique soit pour la première fois explicitement décrit, dans ce qui deviendra ainsi le « syndrome d'Erasmus », illustrant l'association entre

l'inhalation de silice cristalline et la survenue d'une sclérodermie systémique avec ou sans silicose (*Erasmus et al. 1957*).

Quelques années auparavant, en 1950, le rhumatologue belge Émile Colinet rapportait le cas d'une patiente de 30 ans ayant développé un tableau de polyarthrite rhumatoïde dans les suites d'une exposition à la silice. Le médecin gallois Anthony Caplan compila également en 1953 plus d'une cinquantaine de cas de patients atteints de pneumoconioses, notamment de silicoses associées à un tableau de polyarthite rhumatoïde (*Caplan, 1953*). Une étude cas-témoins paraissait la même année dans le *British Medical Journal*, tentant par une approche analytique de démontrer un lien entre exposition aux poussières minérales et survenue d'une polyarthrite rhumatoïde (*Miall et al, 1953*).

Ainsi, l'étude des caractéristiques cliniques extra-thoraciques d'une maladie professionnelle d'expression typiquement pulmonaire, la silicose, a permis de mettre en lumière l'immunogénicité potentielle de la silice cristalline et la nécessité d'évaluer son implication dans la survenue de MAI systémiques même en l'absence d'expression pulmonaire de ces dernières.

Ce n'est seulement qu'à la fin des années soixante-dix, grâce au perfectionnement des méthodes d'exploration des marqueurs sériques d'auto-immunité et grâce à une nouvelle définition nosologique de la maladie que des liens entre la survenue d'un lupus systémique et l'exposition à la silice ont été mis en évidence. L'évolution des classifications nosologiques et des outils diagnostiques des MAI ne cesse donc de conditionner, dans le temps historique long, la réflexion sur l'étiologie de ces mêmes maladies.

Données épidémiologiques : expositions professionnelles et questionnements autour des expositions non-professionnelles.

Dans le travail du BMJ de 1953, l'équipe de Caplan décrivait ainsi l'association entre pneumoconiose et polyarthrite : « *A syndrome which describes an association between two pathological conditions affecting different parts of the body is usually founded on a clinical impression but is rarely studied by epidemiological methods. Such methods may determine whether the association is more than a chance occurrence of the two conditions in the same subject.* » Ce type de problématique allait poser les bases de nombreuses études de cohortes et de cas-témoins dans les soixante-dix années suivantes. Au-delà de la nécessité d'une approche épidémiologique, en soulignant le possible impact de l'exposition à la silice sur plusieurs organes simultanément, l'introduction de cet article du BMJ allait également mettre davantage encore en lumière le caractère systémique de la toxicité de cet aéro-contaminant.

Plusieurs méta-analyses récentes, fondées sur un recueil systématique des données de la littérature, ont permis d'asseoir les liens statistiques et épidémiologiques entre inhalation de poussières de silice cristalline et

survenue de MAI systémiques. Les associations les plus solides, qui reposent notamment sur des travaux prospectifs, sont celles qui existent entre d'une part des expositions à la silice cristalline et d'autre part respectivement la survenue de la sclérodermie systémique (RR dans les études de cohorte :15.49 IC95%(4.54–52.87)), du lupus systémique (RR s'étendant de 1.6 (toutes expositions confondues) à 4.9 (expositions fortes)), de la polyarthrite rhumatoïde (RR dans les études de cohorte : 4.53 IC95% (2.94–7.00)) et, de manière plus inconstante (possiblement du fait d'études moins nombreuses), de vascularites à ANCA (RR s'étendant de 1.9 (toutes expositions confondues) à 5.6 (expositions fortes)) (*Miller et al, 2012*).

Les travaux de l'équipe de Paul Blanc (*Shtraichman et al, Blanc et al, 2015*) ont également souligné la pertinence d'une approche tenant compte des co-expositions parfois non-professionnelles, notamment l'exposition au tabac, dans la discussion sur les liens entre silice cristalline et polyarthrite rhumatoïde pour laquelle le tabagisme est reconnu comme un facteur de risque notable. Un autre aspect de ce travail de cohorte publié en 2015 dans l'*American Journal of Medicine* réside dans l'exploration de la spécificité de l'association entre expositions à la silice cristalline et les MAI, par rapport aux effets présumés de l'exposition à d'autres poussières minérales. Cette thématique est également enrichie par les conclusions du travail de cette même équipe, issues d'une observation de cas de MAI secondaires à l'exposition aux poussières de pierre artificielle. En effet, l'inhalation de particules issues de ces nouveaux matériaux, composés à plus de 90% de silice cristalline pure, s'est accompagnée d'une incidence tout à fait anormale de MAI, au premier rang desquelles la sclérodermie systémique. Ainsi, plus la teneur des roches en silice cristalline semble importante, plus l'association à l'auto-immunité semble forte. L'existence de syndromes de chevauchement, désignant l'association chez un même malade de plusieurs MAI, est encore un argument supplémentaire pour soutenir l'existence de facteurs de risque communs à ces pathologies systémiques.

Au-delà de la taille de pierre et des métiers du bâtiment qui y sont associés, les travaux de Christine Parks sur le lupus systémique et l'exposition à la silice en milieu agricole ont souligné la nécessité d'une approche prenant en compte à la fois les expositions professionnelles et non-(*Cooper et al, 2004 ; Parks et al, 2003*). Le paradigme de l'association auto-immunité/silice cristalline et les difficultés pour éprouver l'existence et la robustesse d'un lien de causalité se reflètent parfaitement dans la notion d'exposome proposée par Christopher P. Wild en 2005 (*Wild, 2005*). La silice cristalline, facteur de risque commun à plusieurs pathologies auto-immunes, partageant elles-mêmes certains facteurs de risque génétiques identiques, apparaît comme un modèle de choix pour mieux comprendre l'articulation entre génome et exposome au cours des MAI.

Expositions aux poussières inorganiques et hétérogénéité des présentations cliniques des maladies systémiques : le cas de la sclérodermie systémique.

Si l'association entre exposition à la silice cristalline et MAI est de mieux en mieux documentée, il est intéressant de noter que la sclérodermie systémique, première MAI dont l'implication environnementale a été suspectée, est également celle dont l'association avec l'exposition à la silice semble la plus forte. Ainsi, les conclusions de l'approche épidémiologique corroborent celles de l'approche historique et clinique initiale. Un biais de publication existe possiblement néanmoins, notamment parce que c'est justement l'association sclérodermie/silice qui a suscité le plus grand nombre de travaux épidémiologiques, en comparaison aux autres MAI.

La sclérodermie systémique est une maladie auto-immune rare, appartenant au groupe des connectivites. La sclérodermie est caractérisée sur le plan dysimmunitaire par la présence d'anticorps anti-nucléaires ciblant en particulier le centromère, la topoisomérase de type I ou l'ARN polymérase de type III. Sur le plan clinique, la sclérodermie systémique se caractérise par une atteinte microvasculaire, responsable d'une hyperréactivité avec apparition d'un phénomène de Raynaud, présent chez plus de 90% des patients et constituant un élément diagnostique déterminant. Au-delà de cette atteinte vasculaire, cette connectivite est aussi responsable de manifestations fibrosantes, avec en particulier une fibrose cutanée qui a donné son nom à la maladie, mais également une atteinte pulmonaire de type pneumopathie interstitielle diffuse. Cette atteinte pulmonaire concerne environ la moitié des patients et constitue l'une des premières causes de mortalité au cours de cette maladie.

La sclérodermie systémique est donc en premier lieu caractérisée par une grande hétérogénéité dans sa présentation clinique et dans les atteintes viscérales qu'elle occasionne. Parmi les facteurs déterminant cette variabilité clinique, le sexe masculin semble constituer un facteur de gravité, avec notamment une fréquence possiblement plus grande d'atteintes pulmonaires chez les hommes. Or, ce sont justement les patients de sexe masculin qui sont les plus à même d'être exposés à l'inhalation de poussières inorganiques, de par leur activité professionnelle notamment. La place des poussières inorganiques et de la silice cristalline en particulier, dans la survenue d'une atteinte pulmonaire au cours de la sclérodermie reste mal connue. De même, distinguer sur le plan scanographique, une éventuelle atteinte pulmonaire sclérodermique d'une pneumoconiose occasionnée par l'inhalation de silice cristalline peut constituer une difficulté. Il n'existe pas à ce jour de travaux ayant étudié finement les liens entre silice cristalline et paramètres scanographiques thoraciques chez les patients atteints de sclérodermie systémique. Par ailleurs, une confrontation d'un recueil systématique des expositions passées aux poussières inorganiques et des données de scanner, en population générale ou en population atteinte de sclérodermie n'a, à ce jour, jamais été réalisée de manière exhaustive. En ce sens, les marqueurs scanographiques d'un empoussièrement significatif ont été peu étudiés dans une population incluse de manière consécutive.

C'est donc l'objet du travail discuté à l'occasion de cette 3eme journée nationale sur poussières minérales et santé. Ce travail mobilise le questionnaire SILICOSIS, mis au point par le Dr Cavalin et l'équipe du Pr Rosental dans le cadre du projet ERC SILICOSIS (2012-2017). Ce questionnaire a été ainsi appliqué de manière consécutive à une population non sélectionnée de 100 patients atteints de sclérodermie systémique et ayant bénéficié d'un scanner thoracique au diagnostic de la maladie, sans *a priori* sur l'existence possible d'une atteinte pulmonaire. Cette application du questionnaire à une population dont la prévalence d'exposition à la silice pouvait se révéler élevée, a permis de mettre en évidence des associations entre certaines données d'imagerie thoracique et les antécédents d'empoussièrement. De même, la question de la place de l'antécédent d'empoussièrement comme facteur favorisant l'apparition ou la dégradation d'une atteinte pulmonaire a pu être abordée dans cette étude. Ce travail offre également une discussion sur le poids relatif des expositions professionnelles aux poussières par rapport aux expositions domestiques et tente ainsi d'approcher la notion d'exposome, telle que définie par C. Wild, en l'appliquant au domaine des maladies auto-immunes systémiques, dont l'étiologie est encore à ce jour considérée comme inconnue.

Bibliographie :

Arleevskaya MI, Manukyan G, Inoue R, Aminov R. Editorial: Microbial and Environmental Factors in Autoimmune and Inflammatory Diseases. Front Immunol. 2017 Mar 6;8:243.

Artlett CM, Sassi-Gaha S, Rieger JL, Boesteanu AC, Feghali-Bostwick CA, Katsikis PD. The inflammasome activating caspase 1 mediates fibrosis and myofibroblast differentiation in systemic sclerosis. Arthritis Rheum. 2011 Nov;63(11):3563-74.

Bates MA, Brandenberger C, Langohr I, Kumagai K, Harkema JR, Holian A, Pestka JJ. Silica Triggers Inflammation and Ectopic Lymphoid Neogenesis in the Lungs in Parallel with Accelerated Onset of Systemic Autoimmunity and Glomerulonephritis in the Lupus-Prone NZBWF1 Mouse. *PLoS One*. *2015* May 15;10(5)

Beamer CA, Holian A. Scavenger receptor class A type I/II (CD204) null mice fail to develop fibrosis following silica exposure. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005 Aug;289(2):L186-95. Epub 2005 Apr 22.

Blanc PD, Järvholm B, Torén K. Prospective risk of rheumatologic disease associated with occupational exposure in a cohort of male construction workers. Am J Med. 2015 Oct;128(10):1094-101.

Bramwell B. Diffuse scleroderma: its frequency, its occurence in stonemasons, its treatment by fibrinolysin, elevation of temperature do to fibrinolysin injections. Edinburgh Med J. 1914;12:387–401.

Caplan A. Certain unusual radiological appearances in the chest of coal-miners suffering from rheumatoid arthritis. Thorax. 1953 Mar;8(1):29-37

Coffman RL, Sher A, Seder RA. Vaccine adjuvants: putting innate immunity to work. Immunity. 2010 Oct 29;33(4):492-503.

Cooper GS, Parks CG. Occupational and environmental exposures as risk factors for systemic lupus erythematosus. Curr Rheumatol Rep. 2004 Oct;6(5):367-74.

Dostert C, Pétrilli V, Van Bruggen R, Steele C, Mossman BT, Tschopp J. Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica. *Science*. 2008 May 2;320(5876):674-7.

Erasmus LD. Scleroderma in goldminers on the Witwatersrand with particular reference to pulmonary manifestations. S Afr J Lab Clin Med. 1957 Sep;3(3):209-31.

Meda F, Folci M, Baccarelli A, Selmi C. The epigenetics of autoimmunity. Cell Mol Immunol. 2011 May;8(3):226-36

Miall WE, Caplan A, Cochrane AL, Kilpatrick GS, Oldham PD. An epidemiological study of rheumatoid arthritis associated with characteristic chest x-ray appearances in coal-workers. Br Med J. 1953 Dec 5;2(4848):1231-6.

Miller FW, Alfredsson L, Costenbader KH, Kamen DL, Nelson LM, Norris JM, De Roos AJ. Epidemiology of environmental exposures and human autoimmune diseases: findings from a National Institute of Environmental Health Sciences Expert Panel Workshop. J Autoimmun. 2012 Dec;39(4):259-71. doi: 10.1016/j.jaut.2012.05.002.

Parks CG, Cooper GS, Nylander-French LA, Storm JF, Archer JD. Assessing exposure to crystalline silica from farm work: a population-based study in the Southeastern United States. Ann Epidemiol. 2003 May;13(5):385-92.

Shtraichman O, Blanc PD, Ollech JE, Fridel L, Fuks L, Fireman E, Kramer MR. Outbreak of autoimmune disease in silicosis linked to artificial stone. Occup Med (Lond). 2015 Aug;65(6):444-50. doi: 10.1093/occmed/kqv073. Epub 2015 Jun 12.

Tsugita M, Morimoto N, Tashiro M, Kinoshita K, Nakayama M. SR-B1 Is a Silica Receptor that Mediates Canonical Inflammasome Activation. Cell Rep. 2017 Jan 31;18(5):1298-1311.

Wild CP. Complementing the genome with an "exposome": the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. Cancer. Epidemiol Biomarkers Prev. 2005 Aug;14(8):1847-50.

MINERALOPATHOLOGIES : ACTUALITES (DEUXIEME PARTIE)

Animateurs : M Catinon (Minapath Villeurbanne) et V Bonneterre (CHU Grenoble)

Nanoparticules et pathologies infiltratives pulmonaires. Focus sur les pathologies idiopathiques à partir des données du protocole NanoPi.

Jean-Michel Vergnon[1,2], Valérie Forest [2,3], Cyril Guibert [1,2], Lara Leclerc [2,3], Luc Fontana [2,4], Jérémie Pourchez [2,3]

[1] *service de pneumologie et oncologie thoracique, CHU de St Etienne*
[2] *Unité INSERM 1059 Sainbiose, université de Lyon, université Jean Monnet St Etienne*
[3] *Centre Ingénierie et Santé, Ecole nationale supérieure des Mines St Etienne*
[4] *Institut de Médecine du Travail, CHU de St Etienne*

Le protocole NanoPi (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02549248) financé par le fonds en Santé Respiratoire et le CLARA a analysé la charge particulaire au sein de l'aspiration bronchique et du LBA de 100 patients souffrant de pathologies infiltratives pulmonaires identifiées. Le but de l'étude était de démontrer la faisabilité de cette analyse et d'approcher une recherche étiologique potentielle des affections dites idiopathiques comme les sarcoïdoses et les fibroses pulmonaires idiopathiques. Les fractions microniques, submicroniques et nano/ioniques de 16 types de particules ont été analysées après séparation sur gradient de glycérol. La quantification et l'identification des particules a été établie par DLS, ICP-OES et microscopie électronique. En parallèle, le curriculum laboris et environnemental de chaque patient a été recueilli et le risque d'exposition aux nanoparticules évalué par des matrices emploi/exposition développées en collaboration avec l'unité Inserm U897, IPSED de Bordeaux. Sur 92 dossiers complets, la charge nanoparticulaire est essentiellement retrouvée dans l'aspiration bronchique et moins dans le LBA. Il n'y a pas de différence significative entre pathologies idiopathiques (35 cas) versus étiologies connues (57). Les particules le plus souvent retrouvées à des niveaux significatifs sont l'Aluminium présent dans les 3 fractions, le Chrome présent dans les fractions submicroniques et nano/ioniques et la Silice présente dans les fractions microniques et submicroniques. Dans la sarcoïdose (14 cas) on observe une charge en Silice très significativement supérieure à celle des autres pathologies mais uniquement pour les tailles submicroniques aussi bien dans l'aspiration bronchiques que dans le LBA. C'est aussi le groupe de patients où la matrice emploi/exposition révèle le risque le plus faible d'exposition aux nanoparticules. A l'opposé le groupe des fibroses idiopathiques (9 patients) représente le groupe le plus exposé aux nanoparticules. Nos premiers résultats pointent l'impact possible des nanoparticules de titane.

Bibliographie sur notre thématique :

1-Forest V., Vergnon J-M., Pourchez J. Biological monitoring of inhaled nanoparticles in patients: an appealing approach to study causal link between human respiratory pathology and exposure to nanoparticles. Chem. Res. Toxicol. 2017, 30, 1655−1660

2-Forest V, Vergnon JM , Guibert C, Bitounis D, Leclerc L , Sarry G , Pourchez J. Metal load assessment in patient pulmonary lavages: towards a comprehensive mineralogical analysis including the nano-sized fraction. Nanotoxicology 2017;11 (9-10) : 1211-1224.

3-Bitounis D, Barnier V, Guibert C, Pourchez J, Forest V., Boudard D, Hochepied J-F, Chelle P, Vergnon J-M , Cottier M. Method for the quantitative extraction of gold nanoparticles from human bronchoalveolar lavage fluids through a glycerol gradient Nanoscale 2018, 10 (6) : 2955-2969

4- Forest V., Pourchez J., Guibert C.,Bitounis D., Leclerc L., Sarry G. and Vergnon JM. Nano to micron-sized particles detection in patient lungs and its pathological significance: identification of an etiologic agent of sarcoidosis Nanotoxicology Revision under review

Exposition des maçons paysagistes aux particules inorganiques.

Philippe Lefèvre (Médecin du travail en agriculture, Mutualité Sociale Agricole Alpes du Nord - Chambéry)

« La directive (UE) 2017/2398 du 12 décembre 2017 modifie certaines dispositions de la Directive européenne 2004/37/CE. Elle introduit, dans la liste des procédés cancérogènes, les travaux exposant à la poussière de silice cristalline alvéolaire issue de procédés de travail et fixe la limite d'exposition professionnelle pour la poussière de silice cristalline alvéolaire à 0,1 mg/m³. Les États membres doivent mettre en vigueur les dispositions législatives, réglementaires et administratives nécessaires pour se conformer à la présente directive au plus tard le 17 janvier 2020. » INRS

Objectif. Fort de résultats obtenus au laboratoire à savoir que l'usinage d'un béton durci émet des particules ultrafines[1] puis que des désordres fraîchement induits en surface d'un quartz synthétique micrométrique sont cytotoxiques[2], nous avons mis en place une étude d'exposition des maçons paysagistes aux particules inorganiques. Son objectif principal était de caractériser la poussière émise lors de procédés de travail de pierres naturelles ou « reconstituées ».

Méthodes. Deux entreprises du paysage ont été sélectionnées : la première a réalisé le ponçage du radier en béton d'une piscine, la seconde, la découpe de blocs de différents granites, de pierre de Luzerne, de grès cérame, de calcaire, de différents bétons. Avant usinage, chaque matériau a été calciné à 600°C pour en connaître la teneur en quartz. Dans chaque situation, l'évaluation de l'exposition professionnelle aux différentes fractions conventionnelles de la poussière et à la silice cristalline alvéolaire a été réalisée. Dans chaque situation encore, une même série de prélèvements a été effectuée pour analyse granulométrique en masse et en nombre de l'aérosol émis et caractérisation microélectronique et micro-analytique de ses fractions conventionnelles.

Résultats. Les procédés de travail en maçonnerie paysagère effectués dans cette étude ont exposé voire largement exposé à la poussière de silice cristalline alvéolaire. Par exemple, la concentration en

[1] Azarmi F, Kumar P, Mulheron M. -*The exposure to coarse, fine and ultrafine particle emissions from concrete mixing, drilling and cutting activities.-J Hazard Mater*.-2014 Aug 30;279:268-79.

[2] Turci F, Pavan C, Leinardi R, Tomatis M, Pastero L, Garry D, Anguissola S, Lison D, Fubini B. -*Revisiting the paradigm of silica pathogenicity with synthetic quartz crystals: the role of crystallinity and surface disorder.* Part Fibre Toxicol. -2016 Jun 10;13(1):32

silice cristalline mesurée par IRTF dans la fraction alvéolaire prélevée par CIP10-R lors du ponçage du radier en béton a été de **6,1 mg/m³** pendant le temps travaillé, soit **40 fois** la valeur de la VLEP-8h.

Discussion. Les mesures en nombre ont montré que 4 sur 10 des particules constitutives des aérosols émis dans les situations de travail en maçonnerie paysagère effectués dans cette étude ont une taille supérieure à 0,5 µm, que 2 sur 10 ont une taille supérieure à 1 µm. Sachant que ces 2 « grandes » particules supportent à elle seules 95 % de la masse de l'aérosol, que vaut encore la mesure de la concentration massique (mg/m³) pour l'évaluation d'un risque poussière si le danger potentiel représenté par les 8 « petites » particules restantes est oublié ?

Conclusion. Des procédés de travail en maçonnerie paysagère exposent au risque de silicose et de cancer du poumon. Le service SST de la MSA peut s'inspirer des études réalisées dans le secteur de la construction [1,2,3,4] pour élargir son message de prévention en direction des entreprises du paysage. Il doit envisager de pratiquer le suivi renforcé de ces maçons.

Bibliographie.

[1] Croteau GA, Guffey SE, Flanagan ME, Seixas NS.-*The effect of local exhaust ventilation controls on dust exposures during concrete cutting and grinding activities*. AIHA J (Fairfax, Va). 2002 Jul-Aug;63(4):458-67. Erratum in: AIHA J (Fairfax, Va). 2003 Mar-Apr;64(2):172.

[2] Akbar-Khanzadeh F, Milz S, Ames A, Susi PP, Bisesi M, Khuder SA, Akbar-Khanzadeh M. -*Crystalline silica dust and respirable particulate matter during indoor concrete grinding - wet grinding and ventilated grinding compared with uncontrolled conventional grinding.* J Occup Environ Hyg. 2007 Oct;4(10):770-9.

[3] Akbar-Khanzadeh F, Milz SA, Wagner CD, Bisesi MS, Ames AL, Khuder S, Susi P, Akbar-Khanzadeh M. -*Effectiveness of dust control methods for crystalline silica and respirable suspended particulate matter exposure during manual concrete surface grinding.* J Occup Environ Hyg. 2010 Dec;7(12):700-11

[4] McLean D, Glass B, 't Mannetje A, Douwes J.-*Exposure to respirable crystalline silica in the construction industry-do we have a problem?* N Z Med J. 2017 Dec 1;130(1466):78-82

Recherche de l'étiologie et de l'exposome minéral chez des patients atteints de pathologies pulmonaires idiopathiques : avancées récentes de la combinaison SEM-EDX et LIBS.

Mickaël Catinon[1], Benoit Busser[2-4], Françoise Thivolet[5], Marianne Kambouchner[6], Jean-François Bernaudin[6], Olivia Freynet[7], Dominique Valeyre[7], Catherine Cavalin[8], Paul-André Rosental[8], Ana-Maria Sfarghiu[9], François Arbib[10], Christophe Pison[10], Vincent Bonneterre[11], Vincent Motto-Ros[2], Michel Vincent[1]

[1] *Minapath Developpement, Villeurbanne, France*
[2] *Institut Lumière Matière, UMR 5306, Univ. Lyon 1 - CNRS, Villeurbanne, France.*
[3] *Université Grenoble Alpes, Institute of Advanced Biosciences, IAB INSERM U1209 CNRS UMR5309, Grenoble, France*
[4] *CHU de Grenoble, Grenoble, France.*
[5] *Cytologie et Pathologie. Pole Est Hospices Civils de Lyon, Bron, France*
[6] *Cytologie et Pathologie, APHP Hôpital Avicenne, Bobigny, France*
[7] *Service de Pneumologie, APHP Hôpital Avicenne, Bobigny, France*
[8] *Centre d'études européennes, SILICOSIS (ERC Advanced Grant), Sciences Po Paris, France*
[9] *Laboratoire LaMCoS, UMR 5259, Villeurbanne, France*
[10] *Service Hospitalier Universitaire de Pneumologie, CHU Grenoble Alpes ; Université Grenoble Alpes, France*
[11] *Département Médecine et Santé au Travail, CHU Grenoble Alpes, France*

Introduction : Les expositions professionnelles et environnementales aux particules minérales (silice silicates, métaux…) posent un problème de santé majeur. Les anatomopathologistes signalent très rarement la présence d'une éventuelle étiologie liée aux particules minérales dans un prélèvement biopsique par manque de technologie disponible. Par conséquent, plusieurs maladies respiratoires sont considérées comme idiopathiques. Nous avons récemment combiné des analyses de spectroscopie laser avec des analyses par microscopie électronique à balayage pour la recherche de particules inorganiques dans des biopsies et des lavages broncho-alvéolaires (LBA). Nous rapportons deux cas de sarcoïdoses particulièrement démonstratifs issus de l'étude MINASARC.

Matériel et méthodes : l'instrument **LIBS**, basé sur la spectroscopie d'émission atomique induite par laser (LIBS), permet l'imagerie et la quantification in situ des éléments du tableau périodique dans les tissus biologiques [1]. Un laser est focalisé sur la surface de la biopsie inclue dans un bloc en paraffine. Les images élémentaires (cartographies) sont obtenues en balayant la surface de l'échantillon. Les spectromètres recueillent le signal de divers éléments tels que Fe-Ca-Na-P-Mg-Zn-Al-Mn-Co-Si-Cr-Ti-Be et Cu dans le tissu. Le **microscope électronique à balayage** couplé à un analyseur d'émission de rayons X permet, à partir d'une coupe histologique de 5µm d'épaisseur, d'observer des particules intégrées dans le tissu, d'identifier leur composition élémentaire sous la forme de spectres et d'établir un diagramme de répartition des classes de particules [2]. Le lavage broncho-alvéolaire, après avoir

subi une étape de digestion-filtration, est observé en **microscopie électronique à transmission** couplé à une analyse d'émission de rayons X.

Cas 1 : femme de 29 ans, non fumeuse, manucure avec polissage d'ongles artificiels, biopsie médiastinale par EBUS d'une sarcoïdose de stade 1, mise en évidence d'un taux élevé de silice dans le LBA, à l'analyse *in situ* au MEB et confirmation d'une surcharge élémentaire en silicium par l'analyse LIBS.

Cas 2 : homme de 39 ans, non-fumeur, employé en sécurité incendie mais ayant travaillé dans la soudure, sarcoïdose de stade 4, taux élevé d'acier (fer-chrome-nickel) dans le LBA, l'étude *in situ* du granulome de biopsie bronchique montre la présence d'acier (FeCrNi). L'analyse LIBS retrouve également du chrome mais aussi de l'aluminium et du cuivre dans le tissu biopsié.

Résultats :

N° Patient	1	2
Age	29	39
Sexe	F	M
Statut tabagique	0	0
Profession	Manucure	Employé en sécurité incendie
Stade de la maladie	1	4
Type d'échantillonnage	EBUS/TBNA	Biopsie bronchique
Analyse minéralogique du LBA	4ème Ti ; 5ème SiO ; 3ème Al	1er FeCrNi
Empoussièrement de la biopsie	++++	+++
Distribution chimique des particules en MEB	35% TiNi ; 22% SiO ; 18% SiAl ; 17% FeCrNi	35% FeCrNi ; 32% PCa ; 16% CaO ; 10% FeO
Résultats LIBS	P ; Ca ; Fe ; Si ; Ti ; Cr	P ; Mg ; Na ; Ca ; Fe ; Cu ; Al ; Cr

Les particules de silice observées chez la patiente n°1 pourraient provenir de poudres utilisées lors du polissage des ongles [3]. Avant d'être employé comme agent dans le domaine de la sécurité incendie, le patient n°2 a travaillé moins d'un an comme plombier et effectué de la soudure sur charpente métallique.

Discussion : Ces résultats démontrent le potentiel important de ce couplage de technologies novatrices en tant qu'outils complémentaires pour l'examen anatomopathologique *in situ* de routine sur des tissus humains inclus dans la paraffine, en particulier pour les maladies respiratoires idiopathiques. Le rôle d'un facteur d'empoussièrement inorganique dans le déclenchement de la sarcoïdose est discuté [4-5]. Les techniques d'analyses *in situ* en MEB et en LIBS sur la biopsie incluse en paraffine sont complémentaires et doivent être associées à un interrogatoire professionnel et environnemental du patient pour constituer un faisceau d'indices multiples. La mise en évidence d'un profil minéralogique anormal associé aux données de l'interrogatoire peut ainsi permettre de

rediscuter le diagnostic de sarcoïdose vers celui d'une granulomatose induite par un empoussièrement minéral.

[1] Sancey L. Motto-Ros V. Busser B. et al., Laser spectrometry for multi-elemental imaging of biological tissues.Sci Rep 2014;4:6065.

[2] Abraham JL and Burnett BR. Quantitative analysis of inorganic particulate burden in situ in tissue sections. Scan Elec Micro 1983;11:681-696.

[3] Maxfield R and Howe HL. Epidemiol Report Series 97:8. Springfield, Il: Illinois Department of Public Health, November 1997.

[4] Vincent M et Lievre M. Sarcoïdose et empoussièrement pulmonaire, une hypothèse pathogénique qui prend du crédit. Rev Mal Resp 2002;19:103-104.

[5] Newman KL and Newman LS. Occupational causes of sarcoidosis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2012;12:145-50.

SESSION POSTERS

Bio-tribological investigation of wear in ceramic-on-ceramic hip replacements.

M. Ben Braham [a,c,e*], J. Geringer [b], I. Essefi[c], L. Brizuela[d], S. Youjil[d], S. Hamza [e], Y. Berthier [c], A-M. Trunfio-Sfarghiu [c]

[a] *Université de Tunis El Manar, Ecole Nationale d'Ingénieurs de Tunis, 1002, Tunis - Tunisia*
[b] *Ecole Nationale Supérieure des Mines, CIS-EMSE, CNRS*
École Nationale Supérieure des Mines - Saint-Étienne - France
[c] *INSA-Lyon, LaMCoS, F-69621, Villeurbanne Cedex – France*
[d] *ICBMS Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires*
[e] *Université de Carthage, Institut National des sciences Appliquées et de Technologie, Laboratoire de Nanobiotechnologies (UR17ES22) Centre Urbain Nord BP 676 - 1080 Tunis Cedex – Tunisia*

The incessant increase of osteoarticular diseases leads to prosthetic treatments requiring the replacement of an entire joint with synthetic materials, i.e. total arthroplasty which has been proven as an effective solution for these pathological cases. Several alternative bearing have been used for artificial joints such as metals, polymers and ceramics, which are the most recent. Although ceramic-on-ceramic (COC) bearing surfaces have shown a lower ex-vivo wear rates, recent in-vivo results have reported the toxicity of nanoscale wear particles, the inflammatory reactions associated with metal ions as well as the squeaking problems observed in hard / hard materials.

Therefore, to provide better understanding of wear phenomenon in COC bearings from a bio-tribological point of view, in vitro tests of ceramic Total Hip Replacement (THR) were made with a hip joint simulator at the School of Mines of Saint-Etienne in calf serum. This prosthesis was subjected to very severe operating conditions (shock tests + walking simulator following the iso 14242 (6 million seconds)) in order to generate more wear debris. After the quantification and the filtration of the resulting particles, primary murine chondrocytes were cultured in the presence of wear particles. These cells cultures were subjected to biological characterization tests. Our results showed that putting ceramic wear particles in contact with cells proved their toxicity comparing with those of standard UHMWPE and the effect of the size of particles on cells' cytotoxicity.

Acknowledgments: This work was funded by the Carnot Tropisme project and the DebriSIM Manutech-SISE project for in-vitro tests as well as the Rhône Alpes project for ex-vivo tests.

Utilisation de l'imagerie multi-élémentaire LIBS pour caractériser les tissus péri-prothétiques.

Benoit Busser[1], Ahmad Al-Shihabi[2], Layla Al-Shihabi[2], Jean-Luc Coll[1], Vincent Motto-Ros[3], Lucie Sancey[1], Pat Campbell[2]

[1] *Institute for Advanced Biosciences, Inserm U1209 / CNRS UMR 5309, Univ. Grenoble-Alpes, France*
[2] *The J Vernon Luck, Orthopaedic Institute for Children and UCLA Department of Orthopaedic Surgery Los Angeles, CA*
[3] *Institut Lumière Matière, UMR5306 - UCBL – CNRS, Univ. Lyon 1, Villeurbanne, France*

bbusser@chu-grenoble.fr

INTRODUCTION:

L'étude histopathologique des tissus péri-prothétiques est réalisée après chirurgie de révision pour connaitre les motifs de révision de la prothèse. L'identification de particules d'usure visibles dans le tissu repose sur des critères de taille, de couleur, et de forme, et donc sur l'expertise du pathologiste. L'analyse de la composition élémentaire des particules et des produits de corrosion dans les tissus nécessite de réaliser des analyses complémentaires, comme la microscopie électronique. Nous avons développé un instrument tout-optique d'imagerie multi-élémentaire, basé sur la spectroscopie d'émission atomique (LIBS). Dans ce travail, nous avons analysé en LIBS les produits métalliques d'usure et de corrosion dans des tissus péri-prothétiques issus de différents cas d'arthroplastie de révision de prothèses de hanches.

METHODES:

Les tissus FFPE sont issus du laboratoire de reprise d'implants du service de chirurgie orthopédique de l'Université de Los Angeles. Nous avons sélectionné des tissus contenant des produits de corrosion solides, ainsi que d'autres contenant de nombreuses particules d'usure de Titane (Ti) ou d'alliages Chrome-Cobalt (CoCr), mais aussi des tissus avec peu voire aucune particule visible. L'analyse multi-élémentaire des blocs tissulaires par imagerie LIBS a été réalisée en scannant l'intégralité de la surface de l'échantillon à une cadence de 100 tirs laser/seconde, en conditions ambiantes. La résolution obtenue est de 50µm (distance entre 2 pixels). Les principaux éléments analysés sont Co, Cr, Ti. L'analyse des spectres et de l'intensité de signaux a permis la création d'images semi-quantitatives.

RESULTATS:

La quantification des particules visibles au microscope est une tâche difficile et peu reproductible pour les pathologistes. En revanche, l'analyse LIBS montre nettement la distribution des différents éléments métalliques dans les tissus. A l'exception des contrôles, tous les tissus péri-prothétiques analysés en LIBS contenaient du signal pour les éléments Ti, Cr et/ou Co. Leur distribution est très variable, et les

éléments retrouvés en LIBS sont en accord avec la composition des différentes parties de la prothèse. Le Co est peu voire pas retrouvé dans les tissus adjacents aux prothèses ayant des parties en CoCr, contrairement au Cr qui est abondant. Les zones avec une forte densité de Cr correspondent à des macrophages de couleur rougeâtre avec ou sans particules visibles. Les tissus avec des signaux intenses de Ti et Cr proviennent de patients dont la prothèse était constituée d'une cupule en en Ti et d'une tige fémorale en CoCr.

DISCUSSION:

Contrairement à la microscopie classique, l'imagerie LIBS peut détecter des particules de taille nanométrique, ou des biomatériaux sous forme ionique, ce qui permet l'identification précise de la nature des particules métalliques et produits de corrosions des tissus péri-prothétiques, parfois dans des zones dépourvues de particules sur lame H&E.

Du comportement électrochimique à la Biotribocorrosion des alliages métalliques dédiés aux prothèses articulaires.

A. Impergre[1,2], A-M. Trunfio-Sfarghiu[2], C. Der-Loughian[1], B. Ter-Ovanessian[1], A. Bel-Brunon[2], S. Youjil[3], L. Brizuela[3], Y. Berthier[2], B.Normand[1]

[1] *Université de Lyon, INSA Lyon, MATEIS UMR 5510 CNRS, CorrIS/I2B, 69621 Villeurbanne*
[2] *Université de Lyon, INSA Lyon, LaMCoS UMR 5259 CNRS, TMI, 69621 Villeurbanne*
[3] *Université de Lyon, INSA Lyon, ICBMS UMR 5246 CNRS, MEM², 69621 Villeurbanne*

Mots Clés : Biotribocorrosion, CoCrMo, Electrochimie, Prothèse articulaire

RESUME

Les prothèses métalliques articulaires sont susceptibles de se dégrader par dissolution ionique et par formation de débris d'usure de taille micrométrique. Ces produits issus de la tribocorrosion, interagissent avec les cellules immunitaires et osseuses, dont les interactions conditionnent le système prothétique. Pour autant il n'est pas rare de constater des études de biocompatibilité où les conditions de culture cellulaire ne sont pas respectées, ne permettant pas la continuité et/ou l'aboutissement des travaux avec le domaine médical. C'est dans ce contexte que nous avons entrepris une étude qui vise à connaitre avec précision l'interaction cellule/milieu/matériau pour mieux appréhender les risques de défaillances des prothèses articulaires. Elle repose sur les regards croisés des électrochimistes, des tribologues et des biologistes. Les conditions de culture cellulaire ont été respectées continuellement par l'emploi d'un milieu biologique de culture cellulaire (RPMI-1640) et d'un incubateur.

Une étude préalable concernant les propriétés électroactives du milieu physiologique simulé a été réalisée. Le milieu RPMI-1640 possède une signature électrochimique spécifique de : **i)** certains composés organiques (protéines), **ii)** l'adsorption du calcium et du phosphate, **iii)** la contribution du CO2 dissous dans les mécanismes réactionnels. Par suite, l'activité métabolique des ostéoblastes et des macrophages a été mise en relation avec les propriétés protectrices du film passif d'un alliage de cobalt (CoCrMo). Son évolution (composition, épaisseur) intervient dans la réponse inflammatoire à l'origine de la dégradation de l'os péri-prothétique. Les réponses électrochimiques et biologiques ont été abordées concomitamment à des observations par microscopie à fluorescence (marqueur du pH intracellulaire) et à posteriori par des tests de cytotoxicité et de viabilité (MTT et LDH). Cette étude a aboutie au développement d'un dispositif expérimental permettant l'approche multifonctionnelle (chimique, biologique et mécanique) requise pour la caractérisation des performances des prothèses

articulaires. Ce dispositif permet la réalisation d'essais de type ''Biotribocorrosion'' mettant en jeu le couple de frottement polyéthylène/CoCrMo, représentatif de celui des prothèses de genou et de cheville. L'effet des débris d'usure polymérique et de la dissolution ionique sur le comportement des macrophages a été investi au travers de deux types de simulation d'usure.

P.166 THE ASSESSMENT OF EXPOSURE TO INORGANIC PARTICLES: IMPLEMENTING THE SAME QUESTIONNAIRE IN A NATION-WIDE SURVEY (N=2 739) AND ON A SPECIFIC SAMPLE OF SSC PATIENTS FROM A REGIONAL REFERRAL CENTER.

Cavalin C.[1], Lescoat A.[2,3], Ballerie A.[2,3], Macchi O.[4], Catinon M.[5], Chemarin C.[5], Vincent M.[5], Rosental PA.[1,6], Jégo P[2,3].

1. Centre for European Studies and Comparative Politics, Sciences Po, Paris, France
2. Department of Internal Medicine, CHU Rennes, University of Rennes 1, Rennes, France
3. University of Rennes, CHU Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) – UMR_S 1085, Rennes, France
4. Centre de recherches historiques, EHESS, Paris, France
5. Minapath laboratory of mineralogical analysis, Lyon, France.
6. Institut national d'études démographiques, Sciences Po, Paris, France

INTRODUCTION In 1957, Erasmus suggested that the inhalation of **crystalline silica particles** might constitute **a risk factor for developing systemic sclerosis (SSc)**. Since then, many case-control and cohort studies have confirmed the association of silica exposure with SSc and the relevance of the Erasmus' syndrome. However, **occupational exposures** to crystalline silica keep being **under-estimated in SSc patients**, not to mention the invisibility of **non-occupational exposures**. The **SILICOSIS project** has developed a **specific questionnaire** through a **multidisciplinary approach** (social sciences, statistics and medicine).

OBJECTIVE The objective is to correlate occupational and non-occupational exposures to inorganic particles, and the onset and symptomatology of diverse pathologies, on the whole life course.

METHODS

(1) This questionnaire was tested twice in the **general population in France** (n=825; n=2739; respondents sampled in the French rolling census), in the ELIPSSilice 1 and 2 surveys. Respondents were asked about several systemic and autoimmune diseases (e.g. SSc, systemic lupus, rheumatoid arthritis).

(2) This questionnaire was tested on a **specific population of SSc patients** fulfilling the 2013 ACR/EULAR classification criteria (n=68) in a referral center. The ELIPSSilice samples were used to sample up to **4 controls for each SSc patient** (matched on sex, age and tobacco use), in order to build a case-control study.

(3) The association of silica exposure with the main clinical manifestations of the SSc was also evaluated.

RESULTS

(1) In ELIPSSilice1 survey, **exposure scores were significantly higher for self-reported ill people (n=187) than for self-declared healthy people (n=638)** (p= 0.005).
The part played by occupational (rather than non-occupational) exposures was also heavier in self-declared ill people.

(2) **The global exposure score was significantly higher in the SSc patients (n=68) compared with the 2911 respondants** to the ELIPSSilice 1-2 surveys (p=6,951e-06). SSc patients were more exposed to inorganic dust than healthy matched controls with a significantly higher global and occupational exposure scores (p=2,826e-07 and p=4,825e-12 respectively).

Table 1 : SSc patient characteristics (n=68) *Mean ± SD, **Numbre (percentage)	
Age (years)*	60 ± 12
Sex (Women)**	51 (74)
Disease duration since first non-Raynaud's phenomenon symptom (years)*	7 ± 5.3
Modified Rodnan Skin Score*	7 ± 5
Diffuse cutaneous SSc **	18 (26)
Interstitial lung disease**	29 (43)
DLCO (% predictive value)*	58 ± 16
Pulmonary hypertension**	3 (4)
Digital ulcers (presence or history)**	29 (43)
Multiple epiosodes of digital ulcers**	18 (26)
History or active tobacco use**	35 (51)
Silicosis associated**	4 (6)

Figure 1: Global, occupational and non-occupational exposure scores (68 SSc patients apparied with 276 controls matched on sex, age and tobacco use)

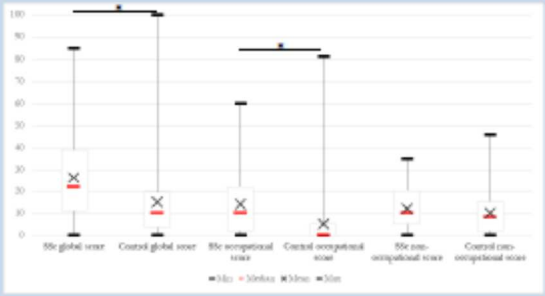
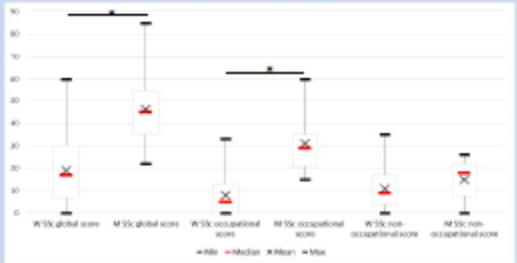


Figure 2: Compared global, occupational and non-occupational exposure scores between women (n=51) and men (n=17) with SSc



(3) Considering SSc patients, only occupational exposures were associated with clinical characteristics.

Farm working, stone carving or building operations were specially associated with diffuse SSc and interstitial lung disease (univariate analysis: respectively OR=4.43 (1.41-13.93) and OR=3.14 (1.08-9.15)).

After adjustment on sex, age and tobacco use, **diffuse SSc was still significantly associated with occupational exposure to silica dust** (p=0.01).

CONCLUSION The SILICOSIS questionnaire addresses the lack of occupational and environmental data that prevents medical staff from assessing the etiology of several diseases such as SSc. The SILICOSIS questionnaire may be relevant in **assisting clinical practice to screen all exposures to inorganic particles**, and a useful epidemiological tool to **explore environmental factors of diseases of unknown etiology**.