

POUSSIÈRES MINÉRALES ET SANTÉ

Bulletin d'information documentaire destiné aux professionnels des poussières minérales et de la santé

SILICE : MEURTRIÈRE CELLULAIRE PAR NÉCROSE ET/OU APOPTOSE ?

Numéro 8 - avril 2004

SOMMAIRE

■ Analyses

- Silica-induced apoptosis in murine macrophage
- Crucial Role of Interleukin-1b and Nitric Oxide Synthase in Silica-Induced Inflammation and Apoptosis in Mice.
- Response of alveolar macrophages from inducible nitric oxide synthase knockout or wild-type mice to an *in vitro* lipopolysaccharide or silica exposure
- Induction of chemokines by low-dose intratracheal silica is reduced in TNFRI (p55) Null mice

■ Articles en français

■ Congrès, colloques

■ Informations

L'apoptose joue un rôle essentiel dans la régulation de la population cellulaire. Il s'agit d'un phénomène naturel de mort programmée de la cellule vieillie ou inutile. Celle-ci se fragmente en plusieurs petits sacs étanches qui sont absorbés et éliminés par les cellules phagocytaires environnantes, telles que les macrophages, ne laissant ainsi pas de traces. De ce fait, le processus n'engendre pas de réaction inflammatoire. On peut opposer ce phénomène à celui de la nécrose qui, par un véritablement éclatement de la cellule, va libérer son contenu dans le milieu environnant et déclencher le processus inflammatoire.

L'apoptose, indispensable au renouvellement permanent des tissus, peut néanmoins connaître des défaillances au cours des mécanismes de contrôle ou d'exécution du suicide cellulaire. Soit, le mécanisme s'emballé et peut alors conduire à des dépopulations cellulaires progressives qui se traduiront par des pathologies dégénératives par exemple dans le domaine neurologique : Alzheimer, Parkinson. Soit, il se montre défaillant et l'on assiste à la survie et la multiplication anarchique de cellules devenues immortelles qui seront à l'origine de cancer. Ce même processus est également invoqué dans certaines maladies auto-immunes telle l'arthrite rhumatoïde.

Il semblerait aujourd'hui que l'apoptose puisse jouer un rôle important dans le développement de la silicose. En effet, si le rôle de la nécrose macrophagique provoquée par la silice biopersistante au niveau alvéolaire, est maintenant bien classique, de récentes investigations *in vitro*, ont mis en évidence la capacité de la silice à induire l'apoptose de ces macrophages alvéolaires. Or, ces cellules sont un élément essentiel dans l'accomplissement de la résolution de la réaction inflammatoire en enrayant son mécanisme par un jeu subtil d'interactions.

Ainsi, ce mécanisme complémentaire de destruction des macrophages, confirmé par des études sur l'animal, pourrait contribuer à la perpétuation du processus inflammatoire destructeur du tissu pulmonaire. Différentes approches (études sur animaux transgéniques, tests de molécules inhibant l'apoptose) ont pu établir que le contrôle sur l'apoptose s'accompagnait chez l'animal exposé à la silice d'une nette régression à la fois de l'inflammation et de l'apparition des lésions silicotiques. L'hypothèse d'une incapacité des macrophages alvéolaires à exercer leur rôle dans la résolution de l'inflammation est l'une des voies de recherche actuellement défendue. D'autres hypothèses sont évoquées dans les analyses de ce bulletin.

L'émergence de ce concept d'apoptose macrophagique due à la silice présente non seulement un intérêt théorique, mais ouvre, s'il est confirmé, une voie nouvelle pour des recherches thérapeutiques. La silicose proprement dite, mais aussi la sclérodémie systémique progressive, le syndrome de Caplan-Collinet (lésions pleuro-pneumoconiotiques à type rhumatoïde), deux maladies auto-immunes évoquées dans notre précédent bulletin, la fibrose interstitielle diffuse, voire le cancer bronchique, pathologies toutes inscrites au tableau 25 des maladies professionnelles, n'auraient-elles pas en commun, outre la silice cristalline, des défaillances de l'apoptose... ?

Dominique OBERSON-GENESTE

INERIS

Silica-induced apoptosis in murine macrophage.

(Apoptose des macrophages murins induite par la silice) Etats-Unis

Gozal E., Ortiz L.A., Zou X., Burrow M.E., Lasky J.A. et Friedman M.

L'apoptose des macrophages alvéolaires (mécanisme naturel de mort cellulaire) aurait un rôle capital dans la pathogénie de la silicose. En effet, les macrophages alvéolaires de patients atteints de silicose libèrent des facteurs pro-apoptotiques tels que le TNF α «tumor necrosis factor», impliqué dans l'inflammation et la fibrogenèse, et le NF κ B «nuclear factor κ B», facteur transcriptionnel se fixant à l'ADN sur des régions spécifiques promotrices de gènes pro-inflammatoires. D'après des études *in vitro*, le promoteur pTNF du gène TNF α des macrophages péritonéaux murins contient quatre sites de fixation de NF κ B et l'exposition à la silice de macrophages murins induit une libération accrue de TNF α et une activation de NF κ B. Des études *in vivo* montrent l'importance de ces facteurs. Des souris prétraitées par un anticorps anti-TNF α et exposées à la silice présentent une réduction significative des dépôts pulmonaires de collagène par rapport aux animaux non prétraités. Par ailleurs, des souris transgéniques, surexprimant le TNF α , développent une fibrose pulmonaire à un stade d'évolution jamais atteint sur des souris de même souche non génétiquement modifiées.

Afin de mieux cerner la pathogénie de la fibrogenèse dans la silicose, les auteurs ont étudié *in vitro*, après 6 heures de stimulation par la silice (<1 μ m), deux lignées de macrophages murins, RAW264.7 et IC-21, dont la sensibilité à la silice diffère, selon de précédentes études. L'apoptose et la libération de TNF α sont mesurées par la méthode ELISA. L'activation de NF κ B est déterminée par la fixation de NF κ B à l'ADN par «Electrophoretic Mobility Shift Assay» (EMSA) et par l'expression d'un gène marqueur sous la dépendance du promoteur pTNF.

Les résultats obtenus par ELISA montrent que l'apoptose des macrophages RAW264.7 exposés à la silice est plus prononcée que celle des IC-21 ($p < 0,05$) et que l'exposition au LPS «lipopolysaccharide», considéré comme inducteur d'apoptose, n'induit pas d'apoptose dans les deux lignées. En revanche, un prétraitement, par inhibiteur de NF κ B, des macrophages RAW264.7 exposés à la silice ou au LPS entraîne une augmentation de l'apoptose sans différence statistiquement significative par rapport aux cellules non prétraitées. Ainsi, pour la lignée RAW264.7, l'inhibition de NF κ B ne protège pas de l'apoptose. A l'inverse, un pré-

traitement, par inhibiteur de NF κ B, des macrophages IC-21 exposés à la silice entraîne une inhibition significative de l'apoptose.

Les résultats obtenus par EMSA montrent davantage de fixations de NF κ B à l'ADN pour la lignée RAW264.7 exposée à la silice par rapport à la lignée IC-21. Les macrophages RAW264.7 exposés à la silice ont donc une activation de la transcription de gènes dépendante de NF κ B. L'exposition au LPS des deux lignées induit aussi une activation de NF κ B. Il existe donc une disparité de l'activation de NF κ B entre les deux lignées après stimulation par la silice.

Les résultats obtenus par ELISA montrent que la silice entraîne l'augmentation de la libération de TNF α uniquement par les cellules de la lignée RAW264.7, contrairement au LPS qui induit la libération accrue de TNF α par les macrophages des deux lignées. La présence d'inhibiteur de NF κ B a réprimé la libération de TNF α par les macrophages de la lignée RAW264.7 stimulés par silice ou le LPS.

Une exposition à la silice des macrophages RAW264.7 induit une activation du promoteur pTNF du gène TNF α du même ordre que celle obtenue avec les contrôles positifs LPS ou PMA. De plus, la délétion des sites de liaison de NF κ B du promoteur pTNF n'inhibe pas totalement l'activation de pTNF, car elle dépend d'autres facteurs transcriptionnels.

Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 2002; 27:91-98.

En conclusion

Cette étude *in vitro*, réalisée sur deux lignées de macrophages murins, met en évidence une nette différence de sensibilité à l'apoptose induite par la silice, bien plus marquée sur les cellules de la lignée RAW264.7 que sur celles de la lignée IC-21. La silice induit la libération de TNF α et l'activation de NF κ B uniquement dans la lignée RAW264.7. A l'inverse, le LPS induit la libération de TNF α et l'activation de NF κ B dans les deux lignées, mais sans apoptose. L'analyse des résultats obtenus sur les macrophages murins permet d'affirmer que la libération de TNF α n'est pas suffisante, ni même nécessaire dans le cas des cellules IC-21, pour induire l'apoptose provoquée par la silice. Ceci implique du point de vue thérapeutique de privilégier non pas une molécule cible, mais plutôt une voie d'activation.

Crucial Role of Interleukin-1 β and Nitric Oxide Synthase in Silica-Induced Inflammation and Apoptosis in Mice.

(Rôle déterminant de l'IL-1 β et des NO Synthases (NOS) au cours de l'inflammation et l'apoptose induite par la silice chez la souris) Etats-Unis

Srivastava K.D., Rom W.N., Jagirdar J., Yie T., Gordon T. and Tchou-Wong K.

Les modèles animaux ont permis d'enrichir nos connaissances sur les phases précoces de la silicose, diagnostiquée chez l'homme souvent à un stade déjà avancé, qui se caractérise par un afflux de cellules inflammatoires dans les poumons et la libération de nombreux médiateurs. Ces médiateurs proinflammatoires, tels que le TNF- α , l'IL-1 β ou encore le monoxyde d'azote (NO) libérés par les macrophages alvéolaires seraient à l'origine des désordres tissulaires qui se caractérisent par un épaississement de l'interstitium alvéolaire, des dépôts de collagène et la formation de nodules silicotiques hyalins. Plus récemment, des travaux ont également montré que la silice induisait *in vitro* l'apoptose ou «mort programmée» de macrophages alvéolaires humains. Les auteurs ont recherché le rôle joué par ces médiateurs proinflammatoires au cours des processus inflammatoires et apoptotiques induits par la silice.

Les premiers essais réalisés sur une lignée de macrophages murins (IC-21) ont successivement démontré que la libération de NO induite par la présence de silice était régulée en amont non seulement par l'activation de la iNOS (NO synthase inductible), mais aussi par l'IL-1 β . L'apoptose de ces macrophages induite par la silice, quasi-totale au cours des 24 heures suivant le traitement, a également été considérablement réduite par le prétraitement des cellules par un anticorps anti-IL-1 β . La contribution du NO au cours de l'apoptose induite par la silice a été confirmée par l'utilisation de l'inhibiteur de la iNOS (L-NAME), qui a potentiellement limité le nombre de macrophages en apoptose.

Afin de conforter l'hypothèse selon laquelle l'IL-1 β jouerait, via la libération de NO, un rôle prépondérant au cours de l'apoptose induite par la silice, les auteurs ont réalisé un protocole d'exposition par inhalation *in vivo* (250 mg/m³ de Min-U-Sil 5, 5 heures/jours pendant 10 jours) sur 3 souches différentes de souris, l'une déficiente en IL-1 β (IL-1 β ^{-/-}), l'autre déficiente en iNOS (iNOS^{-/-}), et enfin une souche sans particularité génétique, dite sauvage.

Des lésions silicotiques importantes, précédées par une inflammation alvéolaire marquée, se sont normalement développées à partir de la 12^{ème} semaine chez les souris de la souche sauvage. A l'inverse, les signes inflammatoires étaient à peine perceptibles chez les souris de la souche IL-1 β ^{-/-} et les lésions silicotiques 10 à 20 fois plus faibles, aussi bien en fréquence qu'en intensité. L'examen des

coupes histologiques a montré, sur ces deux différentes souches, une augmentation très contrastée de l'expression de la iNOS et du nombre de cellules en apoptose particulièrement visibles 1 et 6 semaines après l'exposition à la silice des animaux de souche normale, contrairement aux animaux de la souche IL-1 β ^{-/-}. Le même protocole expérimental a enfin été appliqué aux souris de la souche déficiente en iNOS (iNOS^{-/-}). Les résultats, peu différents de ceux obtenus sur les animaux de la souche IL-1 β ^{-/-}, confirment l'incapacité de ces souris à développer aussi bien une réaction inflammatoire que l'apoptose des cellules pulmonaires.

Ces travaux font la démonstration du lien entre l'apoptose et l'inflammation au cours de la silicose expérimentale chez la souris. En effet, les souris déficientes en IL-1 β ou iNOS montrent une résistance importante vis-à-vis des mécanismes inflammatoires, apoptotiques et lésionnels normalement induits par la silice. La participation de l'IL-1 β dans le déclenchement de l'un et l'autre de ces processus, *via* la libération de NO, est clairement démontrée.

Bien que la silicose, à des stades évolués, puisse entraîner des gênes respiratoires, la forme initiale de la maladie est relativement bénigne. De tels travaux pourraient pallier l'absence de stratégie thérapeutique efficace dans le traitement de la silicose. En effet, les auteurs font au cours de la discussion, le parallèle avec le diabète de type 2, au cours duquel l'activation des macrophages est supposée participer, *via* la libération d'IL-1 β et la production de NO, à l'apoptose des cellules pancréatiques et suggèrent un rôle déterminant de l'apoptose des macrophages dans la pathologie pulmonaire induite par la silice. Si cette hypothèse se confirme, les composés de la classe des Imidazolines, utilisés dans le traitement du diabète de type 2, pourraient devenir des candidats potentiels dans le traitement des silicoses en phase précoce, en agissant directement sur l'IL-1 β .

Am. J. Respir. Crit Care Med., 2002; Vol 165, pp527-533.

Conclusions

Cette étude met en avant le rôle important joué non seulement par l'inflammation, mais aussi par l'apoptose, au cours du développement des lésions silicotiques induites expérimentalement par une exposition à la silice. On associait jusqu'à présent le pouvoir inflammatoire et fibrosant d'une particule, et il est probable qu'il faudra à terme ne pas négliger sa capacité à interagir sur l'apoptose.

Par ailleurs, la démonstration de l'implication de IL-1 β dans le dérèglement de l'apoptose, déjà considéré comme un des médiateurs principaux de l'inflammation et cible privilégiée pour une intervention thérapeutique dans les traitements des maladies inflammatoires, ouvre des perspectives encourageantes dans le traitement de la silicose.

Response of alveolar macrophages from inducible nitric oxide synthase knockout or wild-type mice to an *in vitro* lipopolysaccharide or silica exposure.

(Réponse des macrophages alvéolaires issus de souris sauvages ou génétiquement déficiente en NO synthase inductible à l'exposition *in vitro* au lipopolysaccharide ou à la silice) Etats-Unis

Zeidler PC, Roberts JR, Castranova V.

Le monoxyde d'azote (NO), libéré lors de la transformation de la L-argine en L-citrulline, nécessite la présence d'une enzyme, la NO synthase inductible (iNOS), naturellement faiblement représentée, mais largement produite par différentes cellules pulmonaires au cours du déclenchement de la réaction inflammatoire.

Dans le cadre des pathologies pulmonaires associées à l'exposition de poussières minérales, le NO est le plus souvent considéré comme étant une substance potentiellement proinflammatoire, néfaste à l'organisme. Chez les mineurs exposés à la silice cristalline, des images radiologiques anormales ont été corrélées à une augmentation de l'expression des ARNm de la iNOS. Chez le rat, une augmentation des niveaux de nitrate et nitrite, formes stables de NO, a été observée dans les fluides de lavage broncho-alvéolaires de rats exposés à la silice. Des marquages immuno-histochimiques ont même permis chez ces animaux de localiser cette activité au niveau des sites de dépôt de la silice et des granulomes.

Cette étude, réalisée sur des macrophages alvéolaires (MA) prélevés en parallèle, par lavage broncho-alvéolaire, sur des souris sauvages C57/BL/6 (WT) et transgéniques (iNOS^{-/-}) déficientes en iNOS, avait donc pour objectif d'examiner le rôle du NO dans un modèle *in vitro* d'inflammation aiguë en utilisant soit le LPS (lipopolysaccharide) ou la silice cristalline comme agent stimulant.

Les auteurs ont, dans un premier temps, vérifié que seuls les MA obtenus à partir des souris non génétiquement modifiées produisaient des oxydes d'azote (NOx) en réponse à une stimulation à l'IFN- γ et au LPS, confirmant ainsi l'incapacité des MA déficients en iNOS à produire du NO.

Les résultats obtenus en parallèle sur les deux types de MA stimulés au LPS (0,01-10 μ g/ml) ont montré que le LPS favorisait dans les deux cas la sécrétion de cytokines (TNF α) et chimokines (MIP-2) impliquées dans la réaction inflammatoire. L'analyse statistique des courbes doses-réponses a, de plus, permis de montrer une expression accrue de ces 2 médiateurs, parfois significative, par les MA issus des souris iNOS^{-/-}, par comparaison aux

MA des souris sauvages. Les auteurs évoquent, dans le cas des MA issus des souris sauvages, une éventuelle régulation négative de NO sur l'expression du facteur d'activation NF-k β , dont dépend en chaîne l'expression du TNF α et de MIP-2.

Contrairement au LPS, la silice n'a entraîné aucune sécrétion des médiateurs inflammatoires sur l'un ou l'autre des différents types de macrophages alvéolaires. Ce résultat vient corroborer la connaissance déjà acquise d'une faible sensibilité des souris vis-à-vis de la silice. En effet, contrairement aux rats, les souris exposées à la silice développent une fibrose pulmonaire assez modérée et jamais de tumeur !

L'analyse de la production basale de H₂O₂ et O₂^{-•}, substances réactives oxygénées, réalisée à partir d'une technique de microscopie confocale, a permis de révéler un niveau significativement plus élevé chez les souris iNOS^{-/-} par rapport aux souris sauvages. A l'inverse, les stimulations par le LPS (10 μ g/ml) ou la silice (100 μ g/ml) ont entraîné une réponse oxydative intracellulaire plus faible chez les souris déficientes en NOS. Néanmoins, la capacité totale (basale+stimulée) était similaire dans les deux populations cellulaires.

Les auteurs ont confirmé, par une technique complémentaire de cytométrie en flux, la surexpression des molécules d'H₂O₂ et O₂^{-•} par les MA non stimulés des souris iNOS^{-/-}, respectivement 5 et 2,5 fois plus importante que chez les témoins. Cette technique a également montré une capacité antioxydante à un niveau basal de deux fois supérieures sur ces cellules par rapport aux MA issus des souris sauvages.

J. of Toxicol. and Env. Health, Part A, 66 : 995-1013, 2003

En conclusion

Ces travaux montrent que le macrophage déficient en iNOS et donc incapable de produire du NO qui est un important médiateur de l'inflammation, semble mettre en place un dispositif compensateur qui consiste à augmenter le pool de molécules oxydantes (d'H₂O₂ et O₂^{-•}), mais aussi de molécules anti-oxydantes afin de préserver son équilibre oxydatif. Finalement, ces cellules soumises à un stimulus (LPS) vont en l'absence de NO, réussir à déclencher, *via* le relais des molécules oxydantes, la libération de molécules inflammatoires (TNF α et MIP-2) à un niveau comparable à celui des cellules témoins. Il reste, néanmoins, à observer et vérifier les effets *in vivo* d'un tel mécanisme compensateur.

Concernant l'absence de réponse des cellules murines, normales ou déficientes en iNOS, stimulées par la silice, le NO ne semble pas, a priori, constituer une des clés de cette énigme.

Induction of chemokines by low-dose intratracheal silica is reduced in TNFRI (p55) Null mice.

(L'induction de chimiokines par instillation intratrachéale de faibles doses de silice est réduite chez les souris Null TNFRI (p55) Etats-Unis

Pryhuber GS, Huyck HL, Baggs R, Oberdörster G et Finkelstein N.

Le TNF α «tumor necrosis factor α » et ses récepteurs R1 et R2, immunologiquement distincts (TNFRI-p55 et TNFRII-p75) seraient impliqués dans la pathogénie de la silicose. En effet, les études chez l'animal montrent que l'exposition à la silice est responsable d'une réponse inflammatoire pulmonaire corrélée à l'induction de l'expression du gène TNF α et que le TNF α serait un médiateur de l'induction de chimiokines profibrosantes. De plus, un prétraitement par anticorps anti-TNF α de lignées cellulaires épithéliales pulmonaires exposées à la silice bloque l'expression de chimiokines. Enfin, des souris transgéniques présentant une inactivation des gènes TNFRI et/ou TNFRII et exposées à une forte dose intratrachéale de silice (200 mg/kg) développent une fibrose pulmonaire moins importante comparativement aux souris sauvages.

Afin de mieux définir le rôle du récepteur TNFRI dans l'induction de chimiokines profibrosantes, les auteurs ont instillé par voie intratrachéale une faible dose (2 mg/kg) de silice cristalline (cristobalite, $\varnothing=1,2 \mu\text{m}$) à des souris C57/BL/6 (WT) et transgéniques TNFRI $^{-/-}$, les témoins recevant du sérum physiologique. 24 heures et 28 jours après l'instillation, des lavages broncho-alvéolaires (LBA) ont été réalisés et les tissus pulmonaires prélevés. Les auteurs ont étudié la quantité d'ARNm MIP-1 β (Macrophage Inflammatory Protein), MIP-1 α , MIP-2, IP-10 et MCP-1 (Monocyte Chemotactic Protein). ils ont également rapporté la quantité d'ARNm MIP-1 α et MIP-2 à celle de l'ARNm rpL32 (gène satellite n'altérant pas la réponse à la silice). Enfin, ils ont quantifié les protéines MIP-1 α et MIP-2 par la méthode ELISA.

L'induction de l'expression génique des chimiokines est dépendante du récepteur TNFRI. En effet, chez les souris WT exposées, les quantités d'ARNm codant pour MIP-1 β , MIP-1 α , MIP-2, IP-10 et MCP-1, significativement plus élevées par rapport aux souris TNFRI $^{-/-}$ exposées, sont multipliées par 2 ou 4 à 24 heures et restent significativement

élevées après 28 jours. A 24 heures et à 28 jours, les rapports ARNm MIP-1 α et MIP-2 sur ARNm rpL32 sont significativement augmentés chez les souris WT et TNFRI $^{-/-}$ exposées par rapport aux témoins. Les rapports ARNm MIP-1 α et MIP-2 sur ARNm rpL32 sont plus élevés à 28 jours chez les souris WT exposées par rapport aux TNFRI $^{-/-}$ exposées, mais à 24 heures, seul le rapport ARNm MIP-2 sur ARNm rpL32 est plus élevé chez les souris WT exposées par rapport aux TNFRI $^{-/-}$ exposées.

L'induction des protéines MIP-1 α et MIP-2 est multipliée, respectivement par 2 et 10 à 24 heures et par 4 et 10 à 28 jours chez les souris WT exposées et par 3 à 24 heures chez les souris TNFRI $^{-/-}$ exposées par rapport aux témoins. Seule l'induction de la protéine MIP-2 à 24 heures est significativement plus élevée chez les souris WT exposées par rapport aux TNFRI $^{-/-}$ exposées.

L'étude histologique à 24 heures et à 28 jours montre une inflammation pulmonaire modérée à moyenne sans granulomes avec présence de polynucléaires neutrophiles et de monocytes. Ces lésions sont moins sévères chez les souris TNFRI $^{-/-}$. L'analyse des LBA montre une augmentation significative de la quantité totale de protéines à 24 heures et à 28 jours chez les souris WT et TNFRI $^{-/-}$ exposées, mais le nombre de cellules à 24 heures et à 28 jours, chez les souris exposées ou non, n'est pas modifié. Chez les souris WT et TNFRI $^{-/-}$ exposées, l'évolution du nombre de macrophages et de neutrophiles entre 24 heures et 28 jours est biphasique avec une augmentation importante du nombre de neutrophiles, suivie d'un retour à la normale et à l'inverse, une diminution de moitié du nombre de macrophages, suivie d'un retour à la normale. L'augmentation du nombre de neutrophiles est indépendante de la présence de TNFRI. Par ailleurs, à 28 jours, seul le dosage des LDH chez les souris WT exposées est significativement augmenté.

Toxicol. Sci. 2003;72:50-157.

En conclusion

Cette étude expérimentale chez la souris montre que l'induction des chimiokines profibrosantes, en réponse à une faible dose intratrachéale de silice cristalline, serait orchestrée par le TNF α et que le recrutement des neutrophiles et l'augmentation des protéines du lavage broncho-alvéolaire sont indépendants de la présence du récepteur TNFRI.

Sélection d'Articles récents

Articles en français

Nouveaux tableaux de maladies professionnelles respiratoires.
J.C. PAIRON, D. CHOUDAT. *Rev Mal Respir* 2003 ; 20 : 501-509

Guide pratique de protection respiratoire.

J. LARA, M. VENNES. Rapport R-319. DC 200-1635-2, 2^e édition, CSST, Montréal, Québec, 2003, 56 p. (www.irsst.qc.ca)

Allergies respiratoires professionnelles provoquées par les poussières de bois.
N. ROSENBERG. Documents pour le Médecin du Travail, N°96, 4^e trimestre 2003.

Congrès, colloques

6 et 7 mai 2004 (Paris), Reporté en septembre - octobre 2004.

Colloque de l'année de la Chine en France. Ministère de la Santé et de la Protection sociale, Amphithéâtre Laroque, 8 Avenue Ségur (Paris 7^e).

Thème général : A propos des principales réformes du système de santé chinois et de l'introduction de la pharmacopée chinoise en Europe 6 et 7 mai 2004

11-16 Juillet 2004 Tampere (Finlande).

10^e Congrès international de toxicologie-ICTX. Société finlandaise de toxicologie et union internationale de toxicologie.
<http://www.ictx.org>.

13 et 14 mai 2004 (Paris)

Colloque de l'Association pour la Recherche en Toxicologie (ARET). Thème : Incidences toxicologiques de la pollution atmosphérique.

Renseignements et inscriptions : ARET - 18, rue de la Procession 75015 PARIS - tél. 01 45 66 80 68 - www.aret.asso.fr

Informations :

Recommandation 2003/670/CE de la Commission européenne du 19 septembre 2003 concernant la liste européenne des maladies professionnelles (JO L 238 du 25 septembre 2003).

Tableaux de maladies professionnelles. Une nouvelle mise à jour du guide réalisée par l'INRS et la Mutualité sociale agricole. Disponible gratuitement auprès du service Prévention des CRAM, sous la référence ED 835.

Comité de suivi

C. Amoudru
J. Aubijoux (FIVA)
D. Decherf, Dr Hourtoule, R. Lemée, M. Marquet (CANSSM)
P. Cattaert, E. Magro, A. Papon (MinEF)
D. Choudat (Mal. prof. Hop.Cochin Paris)
M. Cocude
M.C. Jaurand (INSERM 9909)
F. Del-Gratta, C. Gillet, G. Lacroix (INERIS)
C. Lherm, Mme Rieubernet, O. Siruguet (Min. du Travail),
B. Mahieu
D. Oberson-Geneste (Toxibio consultant)
F. Roos, D. Lafon (INRS)
R. Simand (CdF)
P. Wang

Ont collaboré à ce numéro :

C. AMOUDRU
P. ANDUJAR (INSERM)
D. OBERSON-GENESTE (Toxibio consultant)

Poussières Minérales et Santé

Publication de L'INERIS sur financement du ministère des Finances et de l'Industrie.

La présente publication constitue une sélection et une présentation des articles et des travaux scientifiques publiés en la matière. Elle n'exprime pas nécessairement l'opinion des chercheurs ayant participé à la sélection.

Le lecteur est invité à se reporter au texte intégral des articles présentés.

Directeur de Publication

Georges LABROYE

Directeur de la Rédaction

Ghislaine LACROIX

Rédacteur en chef

Dominique OBERSON-GENESTE

Coordination et contact

Chantal GILLET

E-mail : Chantal.Gillet@ineris.fr

Réalisation et diffusion : **INERIS - Direction de la Communication**

B.P. 2 - 60550 Verneuil-en-Halatte

Tél. : 03 44 55 64 37 - Fax : 03 44 55 62 25

Document consultable sur <http://www.ineris.fr>

Date de parution : 2000 - Dépôt légal en cours - ISSN en cours