

35^{èmes} JOURNÉES NATIONALES DE SANTÉ AU TRAVAIL DANS LE BTP

un
nouveau
souffle
dans le
BTP

**LES
PARTICULES
FINES**



Silice: Effets sanitaires Expertise collective ANSES

du **22** au **24**
MAI 2019

METZ

Centre des Congrès
Robert Schuman

Christophe Paris – CHU Rennes

Inserm U1085 IRSET



- **Coordination scientifique ANSES**

- Mme Clémence FOURNEAU - Coordinateur d'expertises scientifique - Anses
- Mme Amandine PAILLAT – Coordinateur d'expertises scientifique - Anses

- **Président**

- M. Christophe PARIS – Professeur des universités, praticien hospitalier (Université de Rennes 1 - Inserm U1085 IRSET – Centre hospitalier universitaire de Rennes). Spécialités : épidémiologie des risques professionnels, pathologies professionnelles, santé au travail.

- **Membres**

- M. Jean-François BERNAUDIN – Retraité (anciennement Hôpital de Tenon - Université Pierre et Marie Curie Paris 6) – Spécialités : Pneumologie - Toxicologie des particules et des composés particuliers - Médecine interne – Histologie/pathologie
- M. Patrick BROCHARD – Université de Bordeaux – Spécialités : Pneumologie - Épidémiologie - Médecine du travail - Caractérisation des expositions
- Mme Catherine CAVALIN - Centre d'Etudes Européennes de Sciences Po – Spécialités : Sociologie - Médecine du travail - Réglementation santé travail - Expologie
- M. Jean-Dominique DEWITTE - Professeur des universités, praticien hospitalier (Université de Brest) – Spécialités : santé travail, pneumologie.
- Mme Bice FUBINI - Retraîtée (anciennement Université de Turin) - Spécialités : Toxicologie des particules Spécialiste silice
- Mme Catherine HEDOUIN-LANGLET – CRAMIF - Spécialités : Réglementation santé travail - Métrologie et caractérisation des expositions - Santé et hygiène au travail
- Mme Marie-Claude JAURAND – retraitée (anciennement INSERM) - Spécialités : Toxicologie - Mutagenèse/Cancérogénèse
- M. Patrick JEGO - CHU de Rennes - Spécialités : Médecine interne
- M. Pierre LAMBERT – CARSAT Aquitaine - Spécialités : Réglementation santé travail - Métrologie et caractérisation des expositions - Santé et hygiène au travail. Démission le 03/01/18
- Mme Isabelle MARIE - CHU Rouen - Spécialités : Médecine interne. Démission le 01/01/2017
- M. Davy ROUSSET - Responsable du laboratoire Analyse Inorganique et Caractérisation des Aérosols (INRS) - Spécialités : Métrologie des polluants dans air des lieux de travail : Chimie minérale, silice cristalline, aérosols (depuis le 28/02/2018).
- M. Steven VERPEALE - Mensura ASBL - Spécialités : Métrologie - santé et l'hygiène au travail - Caractérisation des expositions - Réglementation des substances et produits chimiques Reach. Démission le 16/10/2017.

SHORT REPORT

Artificial stone-associated silicosis: a rapidly emerging occupational lung disease

Ryan F Hoy,¹ Timothy Baird,² Gary Hammerschlag,³ David Hart,⁴ Anthony R Johnson,⁵ Paul King,⁶ Michael Putt,² Deborah H Yates⁷

OEM 2018

The world is failing on silicosis

In early 2019, the Australian news network ABC reported the results of an audit of the stonecutting industry in Queensland following the identification of several cases of silicosis in the region in 2018. The results caused substantial concern. After the audit, the government agency Workplace Health and Safety Queensland issued 552 compliance notices across 138 stonecutting premises that were found not to be

laws together with poorly regulated workplaces play a part to some extent. Underlying these issues, however, is a globalised supply chain in which the end consumer is almost entirely removed from the circumstances of production, allowing poor working practices to go unchecked, and maintaining a downward pressure on prices and therefore wages.

Of the few reports on silicosis, including the recent



istock/Sunshine Seeds

Lancet Respiratory Medicine
2019

Beyond silicosis, is the world failing on silica hazards?

Collis and Yule¹ stated in 1933, that “silica is such a body poison as is lead, even though it exerts its maleficent influence, especially with regard to tuberculosis, mainly on the respiratory organs, through which it gains access to the body”. This statement invites us to question the editorial² entitled “The world is failing on silicosis” in *The Lancet Respiratory Medicine*. As clinicians, radiologists, toxicologists, and social scientists working on health hazards related to crystalline silica exposure, we delve beyond silicosis, to learn of other dangers

the scope of health surveillance. This definition reduced the number of diseases assessed to be caused by crystalline silica inhalation to silicosis, and the number of occupational contexts of interest to mining activities (and secondarily to some other occupations such as stonecutting). Exposure to dust in farming or building activities were thus mostly forgotten in medical practice, research, and teachings, as well as prevention campaigns. The diagnostic boundaries of silicosis itself were also reduced, by excluding early



Dirk Wisniewski/Science Photo Library

Lancet Respiratory Medicine
2019

Lancet Respir Med 2019



1- Réaliser un état des lieux des études et données concernant les **dangers et effets sur la santé** de la silice cristalline en se focalisant en particulier sur les études de cancérogénicité, la silice cristalline ayant été classée par le CIRC en Cancérogène de Catégorie 1. **Identifier l'ensemble des pathologies associées à une exposition à la silice cristalline** et en évaluer la pertinence et le **lien de cause à effet**.

2 - Sur la base de cet état des lieux, étudier la **faisabilité d'une proposition de classification et étiquetage** au niveau européen dans le cadre du règlement n°1272/2008 (CLP) en tenant compte des travaux du CIRC, du contexte réglementaire en particulier les activités dans le cadre de REACH et des discussions concernant la forme nanométrique de la silice cristalline.

3 - Conduire une **étude de filière** concernant la silice cristalline afin d'identifier les différents usages de cette substance depuis son extraction jusqu'à la production et la commercialisation de produits en contenant, principalement pour les professionnels mais également pour les consommateurs

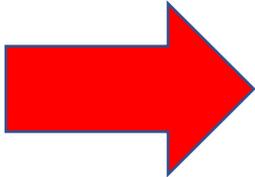
4 - **Évaluer les expositions** aux différentes formes de silice cristalline en réalisant une étude bibliographique des études disponibles

5 - Identifier les **pratiques/usages les plus exposants** pour les professionnels et procéder au besoin à des mesures sur le terrain. Une attention toute particulière sera portée sur l'émergence de nouveaux modes d'exposition ainsi que sur l'évolution des expositions concernant les activités exposantes déjà bien connues.

6 - Réaliser un état des lieux des principales **dispositions réglementaires** de **prévention, de protection et de réparations** des affections liées à une exposition professionnelle à la silice cristalline.

7 - Après avoir considéré la pertinence de réaliser une **évaluation quantitative des risques** pour la **santé des professionnels** exposés à la silice cristalline, l'Agence proposera, le cas échéant, toute mesure permettant de supprimer ou réduire les risques identifiés.

Périmètre des travaux : exclusion silice amorphe



1- Réaliser un état des lieux des études et données concernant les **dangers et effets sur la santé** de la silice cristalline en se focalisant en particulier sur les études de cancérogénicité, la silice cristalline ayant été classée par le CIRC en Cancérogène de Catégorie 1. **Identifier l'ensemble des pathologies associées à une exposition à la silice cristalline** et en évaluer la pertinence et le **lien de cause à effet**.

2 - Sur la base de cet état des lieux, étudier la **faisabilité d'une proposition de classification et étiquetage** au niveau européen dans le cadre du règlement n°1272/2008 (CLP) en tenant compte des travaux du CIRC, du contexte réglementaire en particulier les activités dans le cadre de REACH et des discussions concernant la forme nanométrique de la silice cristalline.

3 - Conduire une **étude de filière** concernant la silice cristalline afin d'identifier les différents usages de cette substance depuis son extraction jusqu'à la production et la commercialisation de produits en contenant, principalement pour les professionnels mais également pour les consommateurs

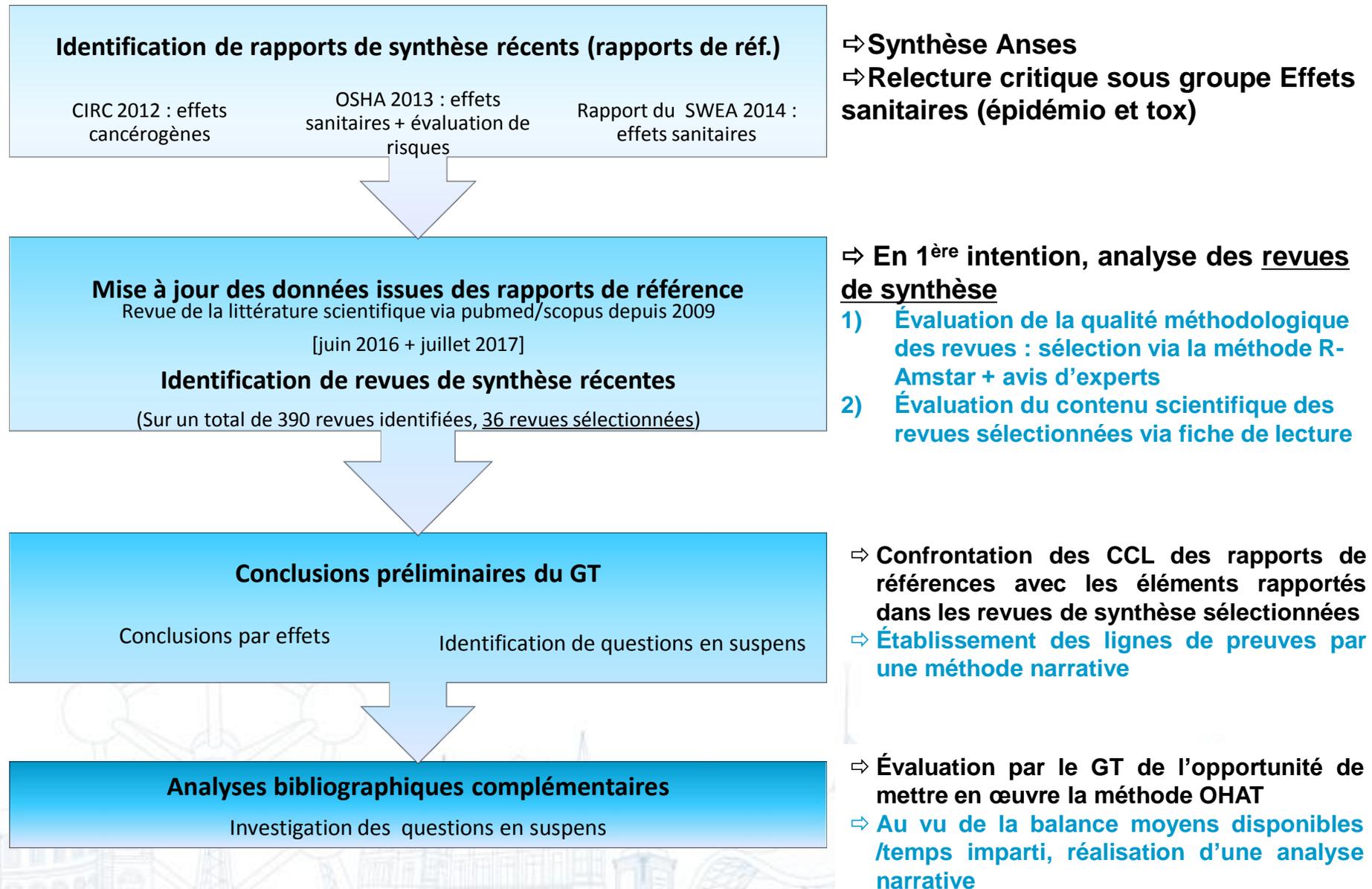
4 - **Évaluer les expositions** aux différentes formes de silice cristalline en réalisant une étude bibliographique des études disponibles

5 - Identifier les **pratiques/usages les plus exposants** pour les professionnels et procéder au besoin à des mesures sur le terrain. Une attention toute particulière sera portée sur l'émergence de nouveaux modes d'exposition ainsi que sur l'évolution des expositions concernant les activités exposantes déjà bien connues.

6 - Réaliser un état des lieux des principales **dispositions réglementaires** de **prévention, de protection et de réparations** des affections liées à une exposition professionnelle à la silice cristalline.

7 - Après avoir considéré la pertinence de réaliser une **évaluation quantitative des risques** pour la santé des professionnels exposés à la silice cristalline, l'Agence proposera, le cas échéant, toute mesure permettant de supprimer ou réduire les risques identifiés.

Périmètre des travaux : exclusion silice amorphe



Effets sanitaires

- Silicose
 - Classique, accélérée, silico-protéinose, fibrose massive progressive, mixte
 - Autres pathologies interstitielles
- Cancers
 - Broncho-pulmonaires
 - Autres sites
- Pathologies auto-immunes
 - Sclérodermie systémique, lupus érythémateux disséminé, Polyarthrite rhumatoïde, vascularites à ANCA
- Pathologies respiratoires non malignes
 - BPCO, emphysème, tuberculose,
- Pathologies rénales



Effets sanitaires

- **Silicose**
 - Classique, accélérée, silico-protéinose, fibrose massive progressive, mixte
 - Autres pathologies interstitielles
- **Cancers**
 - **Broncho-pulmonaires**
 - Autres sites
- **Pathologies auto-immunes**
 - Sclérodermie systémique, lupus érythémateux disséminé, Polyarthrite rhumatoïde, vascularites à ANCA
- Pathologies respiratoires non malignes
 - BPCO, emphysème, tuberculose,
- Pathologies rénales

Silicose: quelle définition ?



Silicose: histoire naturelle

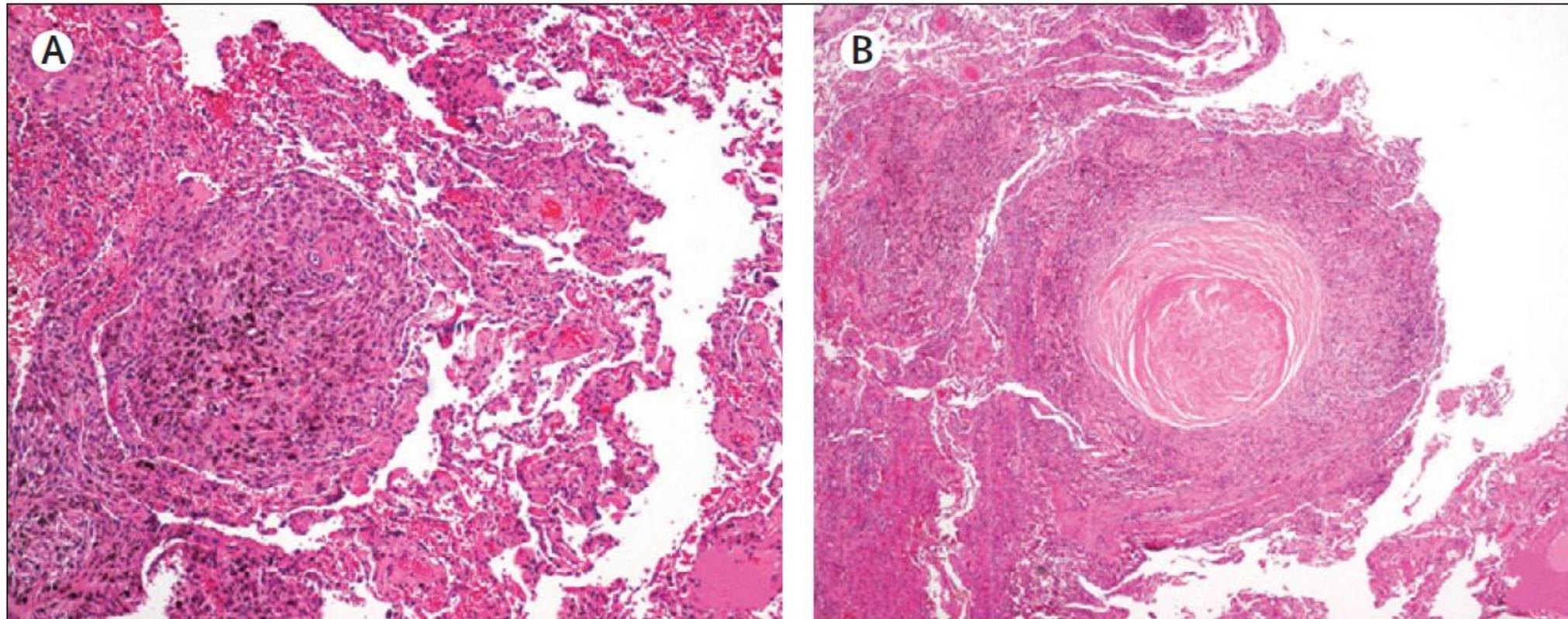


Figure 1: Histological sections of lung with silicotic lesions

Early silicotic lesion as cellular nodule of dust-laden macrophages (A; $\times 100$). Chronic silicotic nodule with concentric fibrosis in the centre and peripheral dust-laden macrophages (B; $\times 40$).

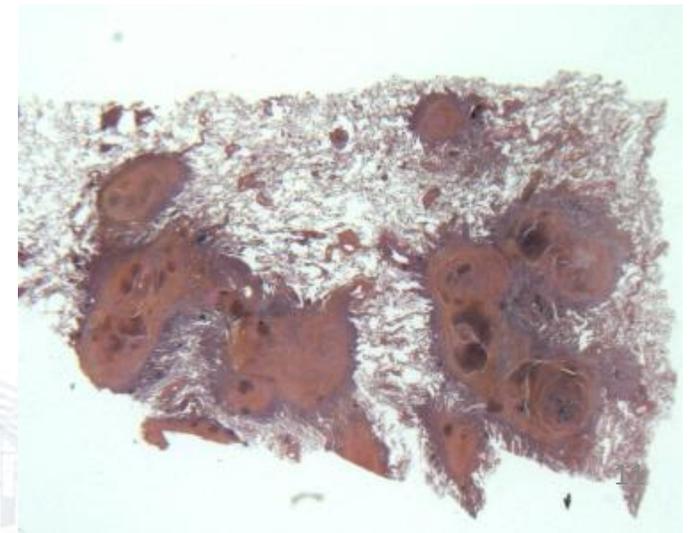
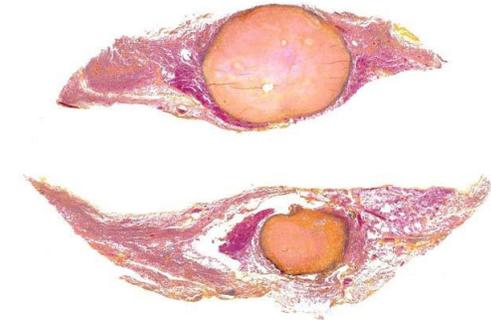
Silicose: histoire naturelle

Dans l'interstitium

1° se produit une réaction fibroblastique à l'origine de la formation de **nodules silicotiques** (couches concentriques de tissu hyalin)

2° se développe un processus de cicatrisation autour des nodules à l'origine de **distorsion**

3° la confluence de nodule forme des **masses de fibrose**



Silicose: imagerie



- Principaux effets biologiques de la SC chez l'animal (inhalation ou voie intra-trachéale) : génération de **réactions inflammatoires**, de **fibrose** et de **cancer**.
 - Effets inflammatoires compatibles avec l'activation d'une réponse immune et la facilitation d'un processus auto-immun
 - Effets génotoxiques observés *in vivo* et *in vitro* sur cultures cellulaires (hypothèse d'absence de seuil, mécanisme **direct et indirect**)
- Réactions inflammatoires dépendantes des propriétés de surface des particules
- Concernant l'**intensité** des réponses biologiques induites, **les surfaces des particules de SC fraîchement fracturée sont plus réactives que les surfaces « âgées »** du point de vue chimique.
- **D'après l'étude des modifications de l'état de surface des particules de SC**, la variabilité du potentiel toxique de la SC pourrait provenir du processus de génération des particules, du traitement thermique préalable, et des impuretés minérales et métalliques présentes.
- Plusieurs questions restent ouvertes : relation entre inflammation et génotoxicité, place de l'inflammation dans le cancer et dans les maladies auto-immunes....
- Rôle de la fraction ultrafine dans la toxicité des échantillons des particules de silice cristalline : **réactivité des PUF présumée > réactivité de la fraction alvéolaire**

Silicose ganglionnaire isolée / Lymph node-only silicosis

silice: présence fréquente dans le poumon

TABLE 1. MINERALOGICAL PROFILE OF LUNG BIOPSIES OF THE TWO PATIENTS

Particles	Control Subjects		Case #1			Case #2		
	Concentration ($\times 10^7$ /g)	%	Concentration ($\times 10^7$ /g)	Ratio	%	Concentration ($\times 10^7$ /g)	Ratio	%
Crystalline silica	1.3	14.6 ± 8.9	360.7	1:277	24	48.6	1:37	22
Amorphous silica	0.0	0.1 ± 0.5	0.0	—	0	0.0	—	0
Kaolin	1.2	13.3 ± 7.5	30.1	1:25	2	13.3	1:11	6
Micas	1.7	18.7 ± 10.8	60.1	1:35	4	79.6	1:47	36
Talc	0.4	3.9 ± 5.9	0.0	—	0	0.0	—	0
Chlorite	0.2	2.3 ± 2.5	0.0	—	0	0.0	—	0
Other phyllosilicates	0.0	0	30.1	—	2	0.0	—	0
Feldspars	1.4	15.1 ± 10.1	240.5	1:172	16	26.5	1:19	12
Other silicates	0.2	2.1 ± 2.1	90.2	1:451	6	4.4	1:22	2
Calcite	0.6	6.9 ± 8.7	0.0	—	0	0.0	—	0
Exogenous iron	1.1	12.6 ± 10	270.5	1:246	18	13.3	1:12	6
Aluminum	0.2	2.1 ± 2.7	0.0	—	0	0.0	—	0
Titanium	0.3	3.1 ± 3	390.8	1:1303	26	13.3	1:44	6
Metal compounds	0.3	3.2 ± 3.3	30.1	1:100	2 (ZnAl)	13.3	1:30	6 (FeCr-TiV-FeTi)
Others	0.05	0.5 ± 1	0.0	—	0	0.0	—	0
Fly-ash	0.01	0.1 ± 0.5	0.0	—	0	0.0	—	0
Various	0.09	1 ± 2.4	0.0	—	0	8.8	1:98	4 (PCa-carbon)
Indefinite	0.0	0	0.0	—	0	0.0	—	0
Co	—	0	0.0	—	0	0.0	—	0
WC	—	0	0.0	—	0	0.0	—	0
Total	9.05		1503	1:166		221	1:24	

Definition of abbreviations: Al = aluminum; Co = cobalt; Cr = chromium; Fe = iron; Ti = titanium; V = vanadium; WC = tungsten carbide; Zn = zinc.

Mean particle concentration per gram of dry lung tissue ($\times 10^7$ /g). Ratio of particle concentrations in cases and controls. The lung mineral content and mineralogical species of the patients are compared with those of a series of 35 control subjects (smokers; average age: 59 yr) analyzed in the same laboratory.

silicose ganglionnaire: grande fréquence chez les mineurs

TABLE VI. Number of abnormalities by race

Abnormality	All races		Black		White		Coloured	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Silicosis								
Parenchyma	5,837	17.4	2,316	10.5	3,469	31.6	52	14.4
Pleura	2,360	7.0	686	3.1	1,664	15.2	10	2.8
Hilar glands	10,525	31.4	4,546	20.5	5,865	53.4	114	31.6
Tuberculosilicosis								
Parenchyma	1,039	3.1	324	1.5	692	6.3	23	6.4
Hilar glands	4,104	12.3	1,945	8.8	2,085	19.0	74	20.5
Coal workers pneumoconiosis	238	0.7	200	0.9	36	0.3	2	0.6
Mixed dust pneumoconiosis	333	1.0	127	0.6	205	1.9	1	0.3
Asbestosis	818	2.4	397	1.8	204	1.9	217	60.1
Massive fibrosis	242	0.7	34	0.2	206	1.9	2	0.6
Tuberculosis								
Lung, active	2,305	6.9	673	3.0	1,590	14.5	42	11.6
Lung, inactive	1,342	4.0	1,095	4.9	201	1.8	46	12.7
Hilar, active	2,102	6.3	1,644	7.4	423	3.9	35	9.7
Hilar, inactive	845	2.5	753	3.4	73	0.7	19	5.3
Heart	44	0.1	42	0.2	2	0.0	0	—
Emphysema	9,689	28.9	3,117	14.1	6,572	59.9	175	48.5
Chronic bronchitis	16,723	49.9	11,008	49.7	5,573	50.8	142	39.3
Bronchiolitis	17,783	53.1	11,482	51.8	6,131	55.9	170	47.1
Bronchogenic carcinoma	871	2.6	181	0.8	658	6.0	32	8.9
Mesothelioma	153	0.5	41	0.2	72	0.7	40	11.1

Registre PATHAUT
33 496 autopsies
Hessel AJIM 1987

Relation Dose-Réponse

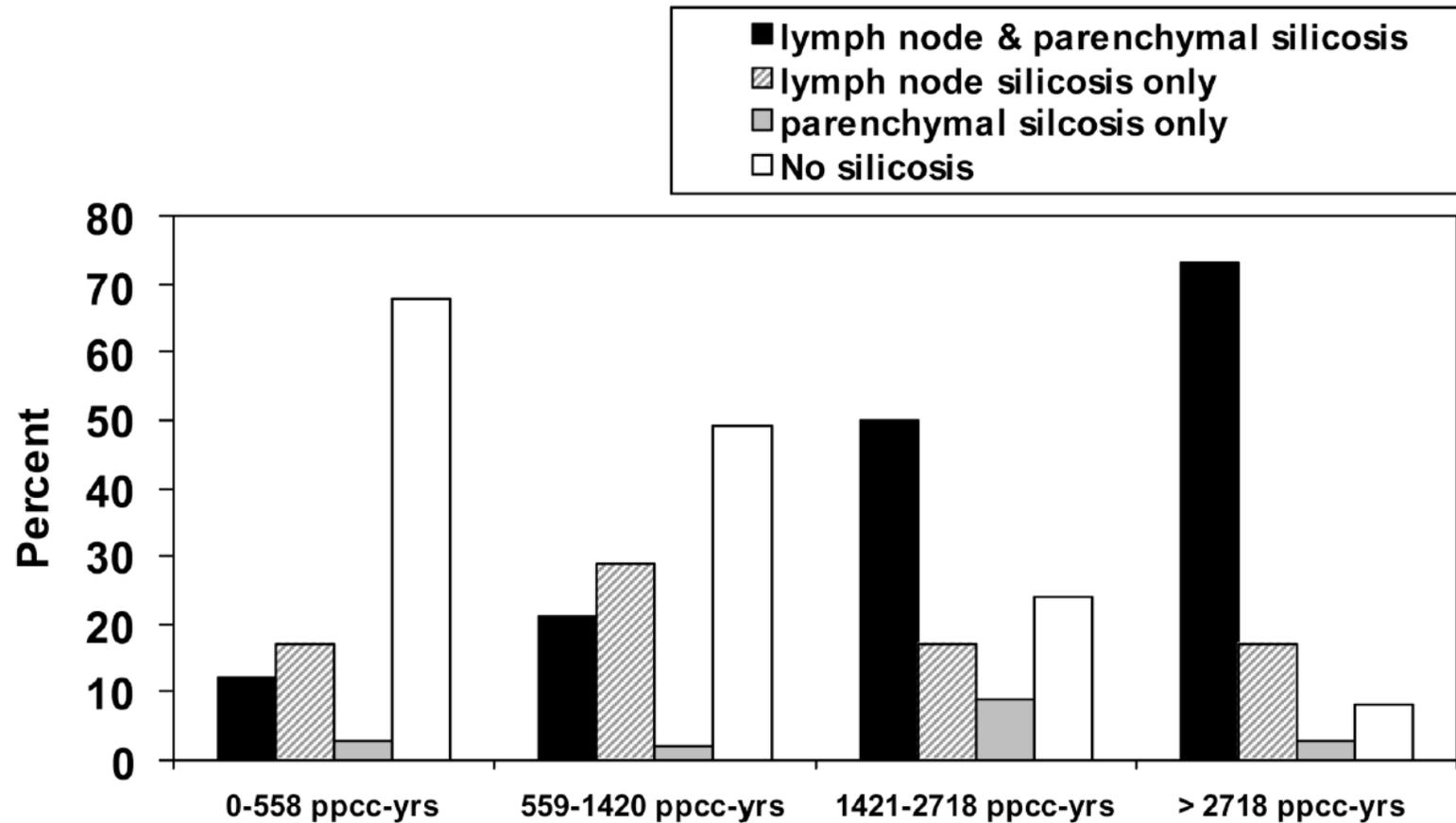


Figure 1.
Comparison of Proportions of Silicosis in the Lymph Nodes and in the Parenchyma in Relation to Quartiles of Cumulative Silica Exposure.

264 autopsies
Mineurs Uranium
Cox-Ganser JOEM 2009

Risque de silicose pulmonaire associé à la présence d'une silicose ganglionnaire isolée (SGI)

Modèles	variables	OR [IC95%]	ajustements
1	SGI	5,6 [3,5-9,1]	Expo. cumulée; délai fin expo.
2	SGI	6,3 [3,9-10,1]	Moyenne niveau Expo; durée expo; délai fin expo.
3	SGI	5,6 [3,4-9,0]	Expo. cumulée; délai fin expo; CBP
4	SGI	6,3 [3,9-10,0]	Moyenne niveau Expo; durée expo; délai fin expo; CBP

264 autopsies
Mineurs Uranium
Cox-Ganser JOEM 2009

Recommandations

- De redéfinir les critères diagnostiques des diverses formes anatomo-cliniques de la silicose en intégrant les formes ganglionnaires isolées, considérées comme des formes précoces à part entière de la silicose pulmonaire.
- D'évaluer la pertinence de rechercher de manière systématique la présence de formes ganglionnaires isolées de silicose, lors de la prise en charge de certaines pathologies, dont le cancer broncho-pulmonaire



RP vs TDM: quels arguments ?



RP : faible sensibilité (inversement // gravité)

TABLE V. Distribution of Radiological Readings of Reader 2, by Autopsy Grade of Silicosis, and the SE and SP values

Radiological category	Degree of silicosis at autopsy					SP	SE	Accuracy
	0	1	2	3	4			
0/0	124	56	84	39	7			
0/1	17	9	17	15	1	0.78	0.60	0.68
1/0	9	8	25	13	4	0.89	0.50	0.66
1/1	4	3	19	16	6	0.96	0.37	0.62
1/2	0	0	2	2	6	1.00	0.25	0.56
2/1	0	0	4	9	1	1.00	0.22	0.54
2/2	0	0	7	13	6	1.00	0.17	0.51
2/3	1	0	3	5	7	1.00	0.09	0.47
3/2	0	0	2	1	5	1.00	0.05	0.44
3/3	0	0	1	3	3	1.00	0.02	0.43

557 autopsies, mineurs
Hnizdo AJIM 1993

RP vs TDM: faible sensibilité (petites séries)

Table 2

Comparison between chest radiography and CT

Profusion	Patients	CT+	CT-
< 1/0	40	16	24
> or ≥ 1/0	43	27	16

TABLE 2

SUMMARY OF THE INVESTIGATION: SMALL OPACITIES*

CR		CT Scan	Final Assessment
Normal	32	19	19
Indeterminate	06	02 01	03
Silicosis	13	12 13 04	29
Total	51	51	51

Definition of abbreviations: CR = chest radiograph; CT = computed tomography.

* Number of cases determined by the average of the four independent readings.

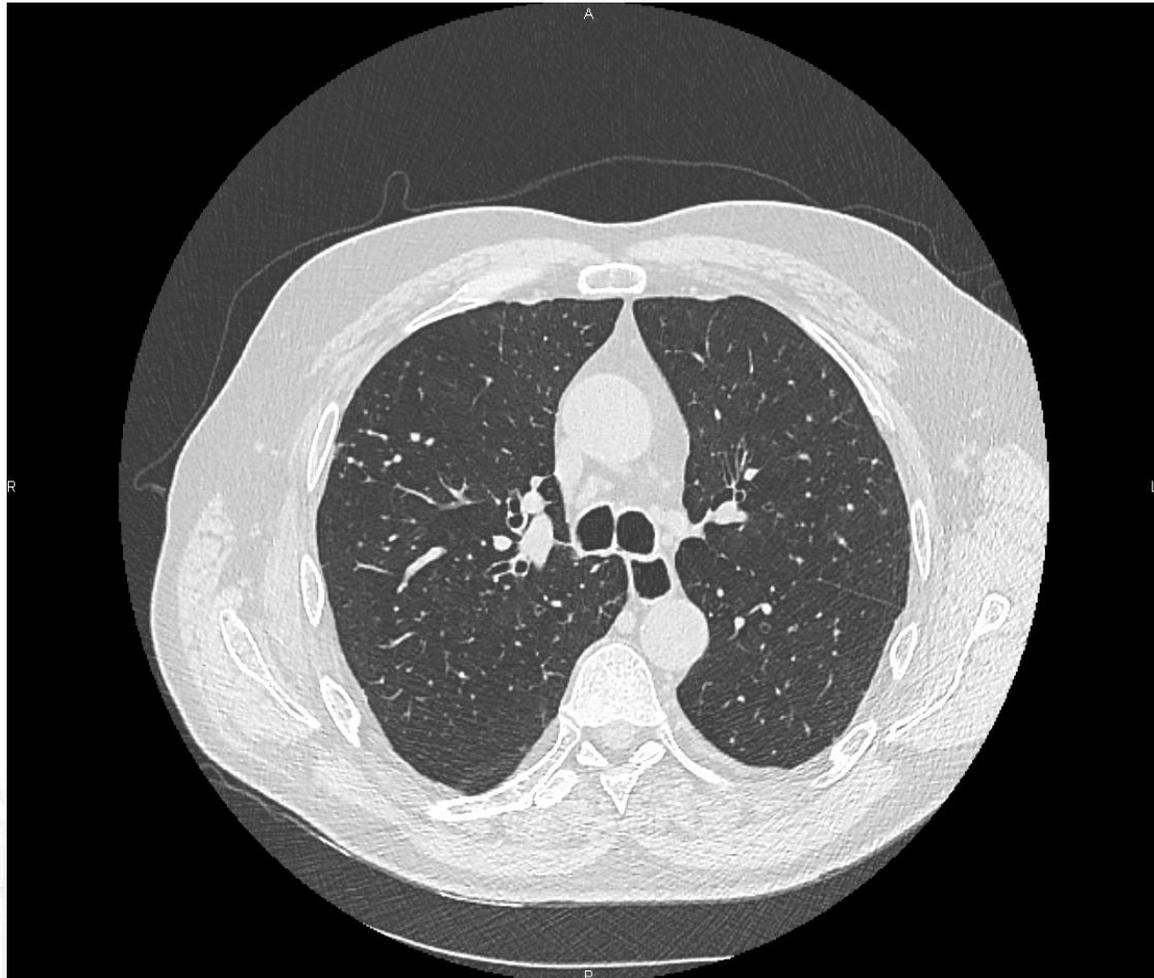
Gevenois ERJ 1994

Begin ARRD 1991

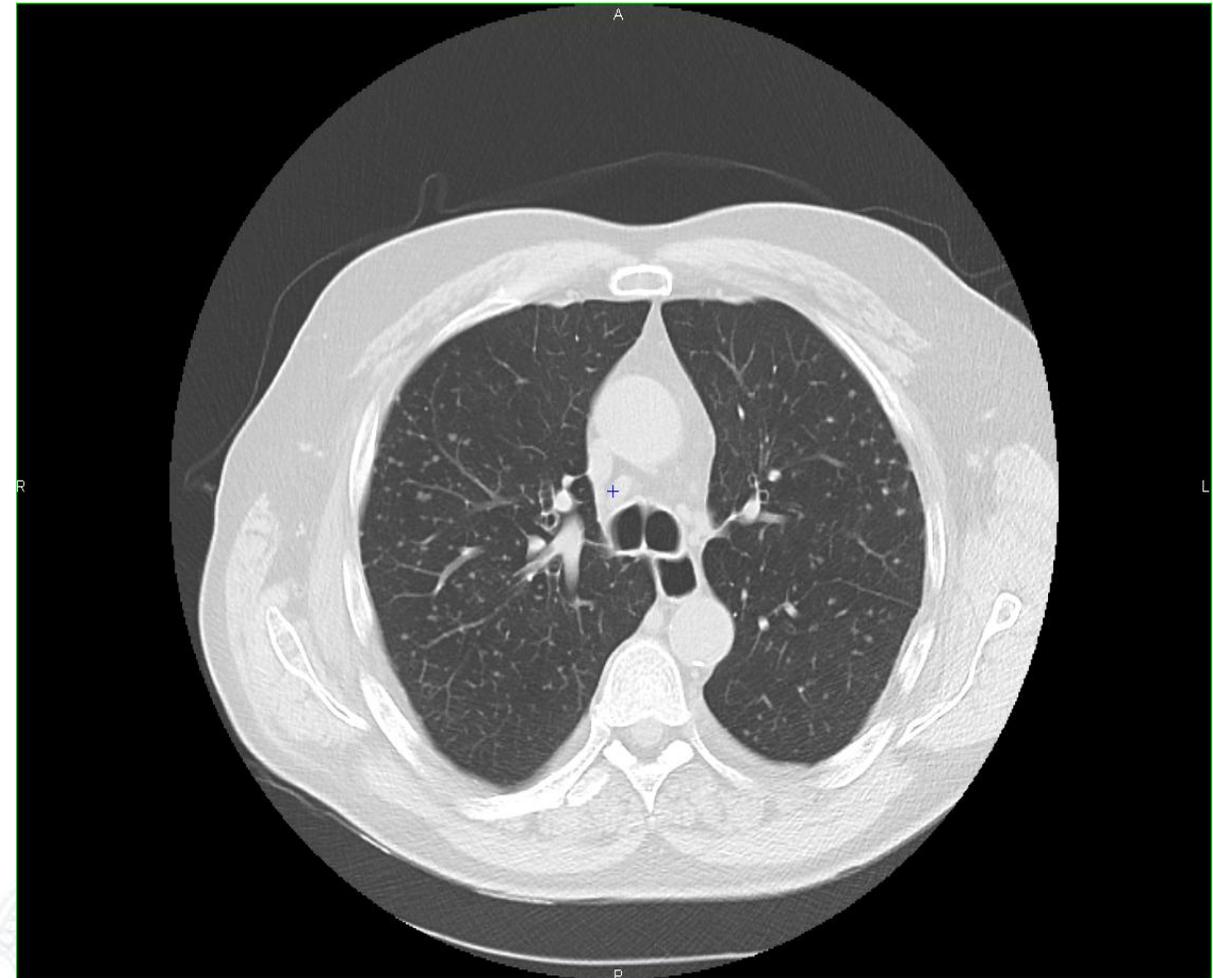
Table 1
Comparison between chest radiography and HRCT according to profusion and shape of the lesions

Profusion	Shape	Number of patients	HRCT +	HRCT -	Discordance rate
Normal					
0/0	Total	10	6	4	6/10 (60%)
Early pneumoconiosis					
0/1	Rounded	4	2	2	
	Irregular	2	1	1	
	Total	6	3	3	
1/0	Rounded	6	4	2	
	Irregular	2	1	1	
	Total	8	5	3	
1/1	Rounded	14	10	4	
	Irregular	5	3	2	
	Total	19	13	6	
Total		33	21	12	12/33 (36%)
Low-grade pneumoconiosis					
1/2	Rounded	12	11	1	
	Irregular	4	3	1	
	Total	16	14	2	
2/2	Rounded	6	6	0	
	Irregular	2	2	0	
	Total	8	8	0	
Total		24	22	2	2/24 (8%)

Fenêtre Parenchymateuse

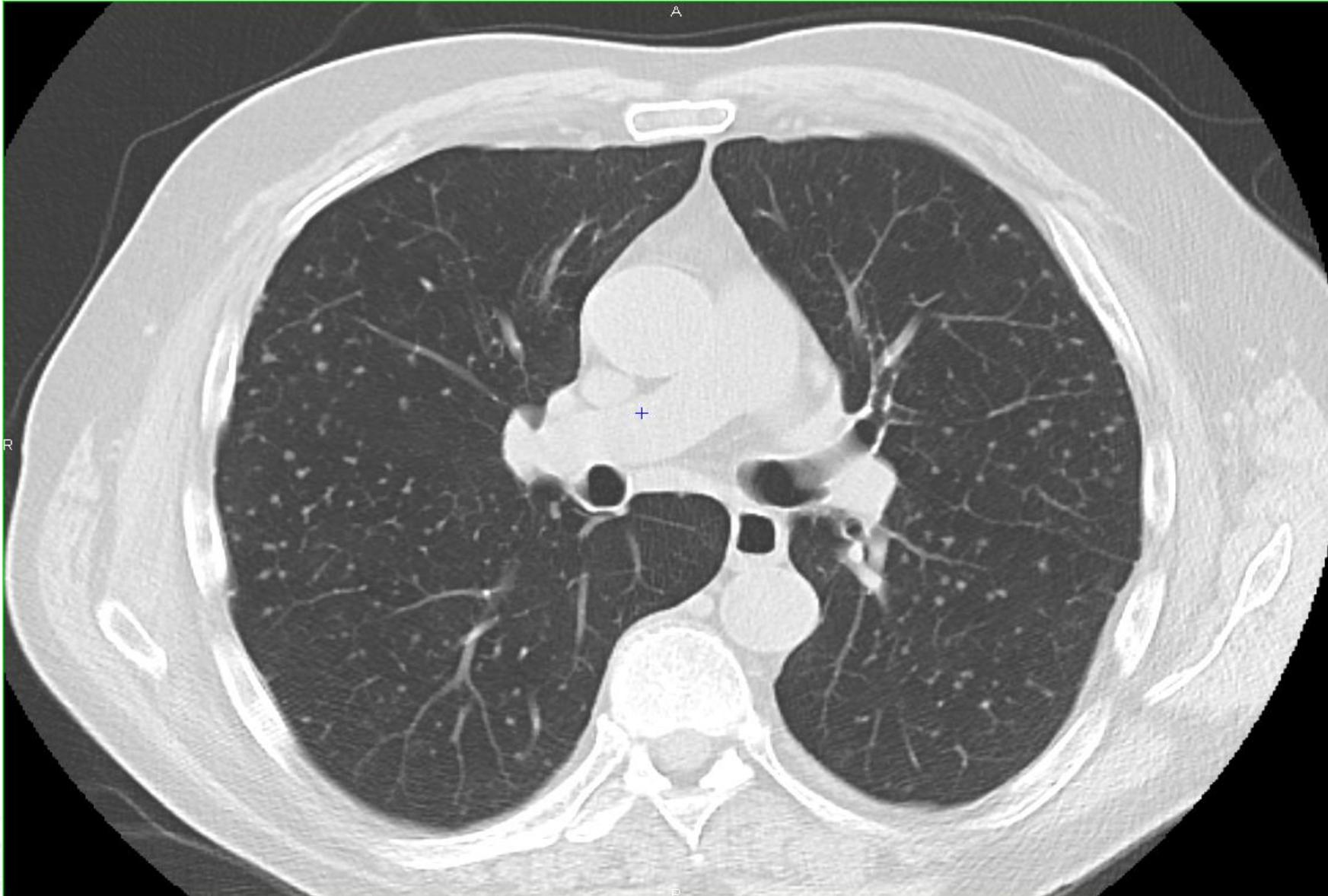


Reconstruction MIP (5mm)





FP, coupes fines



MIP 5mm

Silicose et Fibrose Pulmonaire Idiopathique (FPI)

TABLE 2

PNEUMOCONIOSIS-ASSOCIATED DIF FROM 1985 TO 1996

A. Lung Cancers in 564 Pneumoconiotic Patients with or without DIF

DIF	n	(%)	Lung Cancers		p Value
			(-)	(+)	
(-)	508	(90)	430	78	< 0.001
(+)	55	X (10)	26	29	
Total	563		456	107	

Katabami et al. AJRCCM 2000

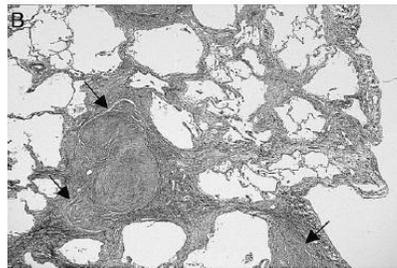
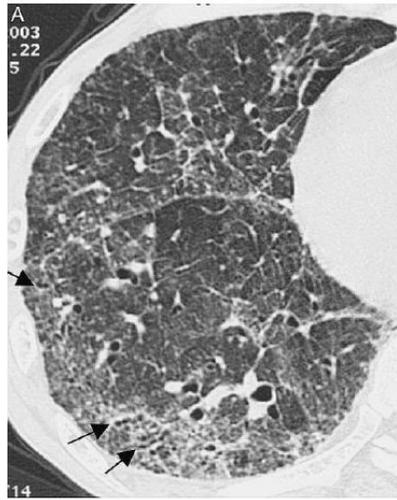


FIGURE 1. *Top, A:* CIP in an 82-year-old man with silicosis. This was the only case in which CT and pathologic diagnoses were contradictory. Thin-section CT scans at the right middle and lower lobes showed patchy and extensive ground-glass opacity with reticulation. Traction bronchiectasis is seen in the ground-glass opacity (arrows), but honeycombing is lacking. Peripheral predominance of fibrosis is not obvious. The CT diagnosis by two reviewers was, coincidentally, a nonspecific interstitial pneumonia pattern. *Bottom, B:* Photomicrograph (Elastic-Goldner stain, original $\times 5$) from the right lower lobe showing CIP with honeycombing, and mildly scattered silicotic nodules (arrows) in the interstitium. Pathology diagnosis was a UIP pattern with honeycombing.

uation on CT was found to correspond pathologically to an area with dense collagen deposition often with silicotic nodules (Fig 2). In all cases, silicotic nodules were identified in the area with CIP: mild in two patients, moderate in six patients, and severe in three

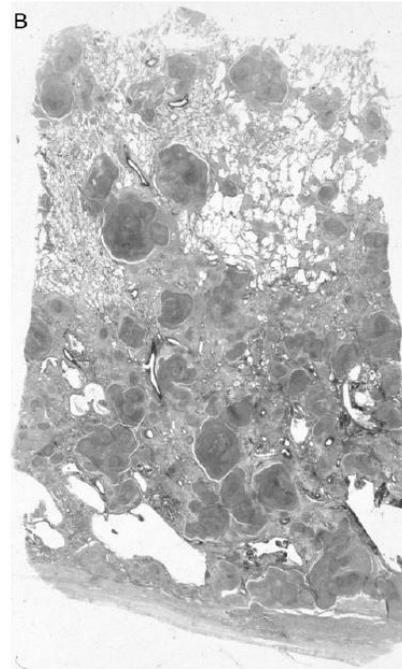
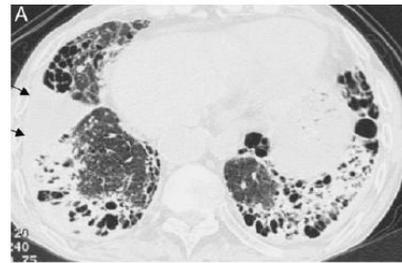


FIGURE 2. *Top, A:* CIP in a 74-year-old man with silicosis. Thin-section CT scan at the lung base shows subpleural honeycomb cysts and homogeneous attenuation; note that there is small right pleural effusion (arrows). Both reviewers interpreted this case as an IPF/UIP pattern. *Bottom, B:* Photomicrograph (Elastic-Goldner stain, original $\times 5$) from the right lower lobe showing coalescence of numerous silicotic nodules with interstitial fibrosis in the area with subpleural cysts (honeycombing). This corresponds to subpleural homogeneous attenuation on CT. Pathology diagnosis was a UIP pattern with honeycombing.

- 243 patients avec silicose ou mixte
 - Exclusion amiante, métaux durs
- 9 autopsies et 2 pièces chirurgicales
- 62 patients avec FPI
- Double interprétation TDM
- Score de sévérité des anomalies
- Caractérisation du pattern

Silicose et FPI

28 SI / 243 silicoses ou mixte = 11,5%

Table 2—Thin-Section CT Scores in Patients With Pneumoconiosis and IPF*

Variables	IPF (n = 62)	Pneumoconiosis (n = 28)	p Value
Ground-glass opacity	12.1 (1–41)	7.9 (2.5–43.3)	0.028
Reticular opacity	11.7 (4.2–51.7)	8.3 (2.5–27.5)	0.023
Honeycombing	3.3 (0–51.7)	2.5 (0–23.3)	NS
Fibrosis extent	21.3 (5.8–65.8)	17.9 (5.8–45.8)	NS
Subpleural homogeneous density	0 (0–8.3)	1.3 (0–14.2)	< 0.001
Emphysema	1.3 (0–38.3)	3.8 (0–47.5)	0.017
Traction bronchiectasis	2 (0–7)	1 (0–5.5)	0.046
Coarseness	5 (2.3–9)	3.5 (0–6.5)	NS
Silicotic nodules	0	3.5 (0–6.5)	< 0.001
PMF	0	3 (0–20)	< 0.001

*Data are presented as median (range). See Table 1 for expansion of abbreviation.

Aspect PIC: 21 / 28: 75%

Recommandations

- D'évaluer la place de la tomодensitométrie thoracique (TDM) dans le dépistage de la silicose et des pathologies associées (emphysème, PID...) chez des sujets ayant été exposés professionnellement.



Silice, silicose et cancer bronchique



Classement CIRC
1997 Classe I

2013 100C:

humain: « sufficient evidence »
expérimental: « sufficient evidence »

génotoxicité directe (et indirecte)

Table 2.3. Relative risk (95% confidence intervals) from meta-analyses of lung cancer among silicotics or silica-exposed workers.

Authors	Study type	Silicosis only	Silica-exposed	Silica w/o silicosis	Overall
Smith <i>et al.</i> (1995) ^b	Overall	2.2 (2.1–2.4)			
	Cohort	2.0 (1.8–2.3)			
	Case control	2.5 (1.8–3.3)			
Steenland and Stayner (1997) ^b	Overall	2.3 (2.2–2.4)	1.3 (1.2–1.4)		
Tsuda <i>et al.</i> (1997) ^b	Overall	2.74 (2.60–2.90) ^a 2.76 (2.41–3.16) ^b			
	Cohort	2.78 (2.41–3.22) ^b			
	Case control	2.79 (2.00–3.89) ^b			
Kurihara and Wada (2004) ^b	Overall	2.37 (1.98–2.04)	1.32 (1.23–1.41)	0.96 (0.81–1.15)	
	Cohort	2.49 (2.08–2.99)	1.29 (1.20–1.40)		
	Case control	1.89 (1.45–2.48)	1.42 (1.22–1.65)		
Lacasse <i>et al.</i> (2005) ^b	Overall	Not available			
	Cohort	2.45 (1.63–3.66)			
	Case control	1.70 (1.15–2.53)			
Pelucchi <i>et al.</i> (2006) ^b	Overall	1.74 (1.37–2.22)			
	Cohort	1.69 (1.32–2.16)	1.25 (1.18–1.33)	1.19 (0.87–1.57)	1.34 (1.25–1.45)
	Case control	3.27 (1.32–8.2)	1.41 (1.18–1.70)	0.97 (0.68–1.38)	1.41 (1.18–1.67)
Erren <i>et al.</i> (2009) ^b	Overall	2.1 (2.0–2.3) ^a		1.2 (1.1–1.3) ^a	
		2.1 (1.9–2.3) ^b		1.2 (1.0–1.3) ^b	
		2.1 (1.8–2.4) ^c			
	Cohort	2.1 (1.9–2.2) ^a		1.2 (1.1–1.3) ^a	
	Case control	2.1 (1.7–2.6) ^a		1.0 (0.7–1.3) ^a	

^a Fixed effects analysis

^b Random effects analysis

^c Fixed effects, adjusted for smoking

Relation dose-réponse: CBP vs Silicose

Références	Cancer broncho-pulmonaire		Pneumoconiose	
	Dose	Risque *	Dose	Risque *
Lai <i>et al.</i> , 2018	≤ 0,49	(1,67)	> 0,84	NS
Liu, Zhou, <i>et al.</i> , 2017	0,01-0,56	(1,43)	1,05-1,75	(3)
Gallagher <i>et al.</i> , 2015	2,26-5,6	(1,98)	1-2,6 [NMRD]	(1,93)
Graber <i>et al.</i> , 2014	>4,13	NS	2,22-3,30	(1,32)
Chen, Liu, <i>et al.</i> , 2012	0,01-1,23	(1,45)	>1,24-4,46	(4,36)
Olsen <i>et al.</i> , 2012	≥ 1	NS	≥1	NS
Vacek <i>et al.</i> , 2011	4-10	NS	3,65-6,71	(8,62)
Zhang <i>et al.</i> , 2008	0,1-111,9	(1,8)	120-219	(2,9)
Chen <i>et al.</i> , 2006	0,1-29,9	(2,65)	0,1-29,9	(8,11)
Brown et Rushton, 2005	≥ 1	NS	≥ 1	NS
McDonald <i>et al.</i> , 2005	≥ 4.5	NS	> 9	NS
Attfield <i>et al.</i> , 2004	1,5-2	(1,47)	1,0-1,5	(2,16)
Checkoway <i>et al.</i> , 1997	> 5	(2,11)	> 5	(4,79)

Quintiles d'exposition cumulée à la silice cristalline (mg.m ⁻³ -années)	Mortalité par silicose (OR)	Mortalité par cancer broncho-pulmonaire (OR)
< 0,4	1	1,0
0,4 – 2,0	3,1 (2,5-4,0)	1,0 (0,85-1,3)
2,0 – 5,4	4,6 (3,6-5,9)	1,3 (1,1-1,7)
5,4 – 12,8	4,5 (3,5-5,8)	1,5 (1,2-1,9)
> 12,8 (« médiane de la dernière catégorie » 28)	4,8 (3,7-6,2)	1,6 (1,3-2,1)

Relation dose-réponse CBP: non silicotiques

Références	Dose cumulée	Tous sujets	Sujets non silicotiques
Liu <i>et al.</i> , 2013	0,01 – 1,12	1,12	1,02
	1,12 – 2,91	1,55 *	1,26
	2,91 – 6,22	1,63 *	1,40 *
	> 6,22	1,52 *	1,50 *
Checkoway <i>et al.</i> , 1999	< 0,5		1,04
	0,5 – 1,9		0,79
	2,0 – 4,9		1,81
	≥ 5		2,96 *
Ulm <i>et al.</i> , 1999	< 1,56		1
	1,56 – 2,88		0,95
	2,89 – 4,68		0,92
	< 4,68		1,04

Recommandations

- De transposer en droit français, et ce dans les meilleurs délais, la reconnaissance des travaux exposant à la poussière de silice cristalline mentionnés dans la directive 2017/2388 comme procédés cancérogènes
- D'inclure les sujets exposés à la silice cristalline, même en l'absence de silicose, dans l'expérimentation prévue dans la recommandation HAS INCA SFMT de 2015 sur le suivi de sujets ayant été exposés à des cancérogènes broncho-pulmonaires.
- Le GT recommande enfin que la révision des tableaux de maladies professionnelles en lien avec la silice cristalline soit engagée, compte-tenu notamment de la mise en évidence d'un risque de cancer broncho-pulmonaire indépendamment de la silicose et de l'extension de la définition de la silicose aux formes ganglionnaires isolées

Autres effets sanitaires



MAI / Critères de causalité	Polyarthrite rhumatoïde	Sclérodémie systémique	Lupus ED	Vascularites ANCA+
Force de l'association	Risque > 2	Risque > 15	Risque > 2 voire 4 chez les plus exposés	Risque > 1,5
Temporalité de l'association	Plus de 50 ans	Plus de 50 ans	Plus de 25 ans	Données variables
Spécificité	Oui	Oui	Discutable	Pas de données
Cohérence chronologique	Travaux de cohorte	Travaux de cohorte	Travaux de cohorte	Données variables
Relation dose-réponse	Oui	Oui	Oui	Pas de données
Cohérence externe	Oui	Oui	Oui	oui
Analogie	Tabac, autres poussières inorganiques	solvants	solvants	Pas de données franches
Plausibilité biologique	NLRP-3 Citrullinisation Action conjointe du tabac	NLRP-3 et fibrose	NLRP-3 et antinucléaires Netose Apoptose/necroptose	Silice et netose
Preuves expérimentales	NLRP-3 et Citrullinisation Rapports silice et modèles murins plus spéculatifs	NLRP-3 et fibrose : validée dans certains modèles murins de fibrose inflammatoire. Impact direct de la silice à préciser dans les modèles de sclérodémie systémique	Silice et AAN (Anticorps antinucléaires) dans les modèles murins lupidiques	Données sur netose et silice mais pas de mise en relation directe avec les vascularites à ANCA
Conclusion sur le lien de causalité	Certain +	Certain et Fort ++	Certain +	Possible +/-

Pathologies respiratoires non malignes autres que la silicose

- SC ↗ risque de **bronchite chronique, emphysème, altération des fonctions respiratoires (réduction des débits expiratoires) et tuberculose**
⇒ *Développement possible de ces pathologies en l'absence de silicose*
- **Relation dose-réponse significative pour la mortalité**
⇒ *Aucun seuil identifié*
- **Facteurs associés à ↗ risque de silicotuberculose** : durée d'exposition, dose de SC inhalée, co-infection par le VIH, tabagisme

Cancers extra-pulmonaires

- Peu évalués
- **Aucune association avérée** avec une exposition à la silice cristalline, mais suggestion d'un lien avec les cancers digestifs

Pathologies rénales

- **Risque majoré de maladies rénales** chez travailleurs exposés à la SC

MAIS : estimation du risque de décès par insuffisance rénale (IR)

⇒ *causes sous-jacentes ou associées à l'IR (diabète, HTA, co-exposition à des métaux lourds)*

⇒ *difficulté d'étudier l'IR (caractère tardif et asymptomatique, absence de biopsie rénale)*

⇒ **Impossible d'affirmer que cette majoration du risque est due à la SC seule**

Effets cardio-vasculaires

- Evocation de l'existence d'une relation avec la mortalité par pathologies cardiaques
- ⇒ **Impossible de conclure spécifiquement sur le rôle des particules de silice cristalline**

Recommandations

- D'évaluer la pertinence d'une recherche systématique des expositions professionnelles à la silice cristalline chez les sujets atteints d'une pathologie auto-immune telle que sclérodermie systémique, lupus systémique et polyarthrite rhumatoïde.
- D'évaluer l'utilité du dépistage systématique de la tuberculose par IGRA chez les professionnels exposés à la silice cristalline.
- D'utiliser des appareils de mesure de la fonction respiratoire permettant de réaliser des courbes débit-volume, notamment pour améliorer le diagnostic précoce des maladies des petites voies aériennes.
- D'évaluer l'intérêt de la surveillance de la fonction rénale chez les sujets exposés professionnellement à la silice cristalline

Relation Dose – Réponse silicose: mortalité

Secteur industriel/-activité ^α	Type d'étude [¶] (pays) ^α	Nombre de sujets (N)/- Période d'emploi (E)/- Période de suivi ^α	Evènement de santé étudié ^α	Ajustements (Aj)/- Analyse statistique (Stat) ^α	Exposition cumulée à la silice cristalline (mg.m ⁻³ .années) ^α	Ratios de risques ^α	Références ^α	Commentaires ^α
					0.99-1.97 ^α	OR*: 2.13 ^α		
					(0-lag-time) ^α			
Extraction et traitement de la terre de diatomées, Industrie du granite, Usines de sable industriel, Mines d'or ^α	Analyse dose-réponse poolée [¶] (États-Unis, Finlande, Australie) ^α	N = 18 364 [¶] (6 cohortes: Checkoway <i>et al.</i> , 1997 ^α ; Koskela <i>et al.</i> , 1994 ^α ; Costello <i>et al.</i> , 1988 ^α ; Graham 1988 ^α ; Steenland, Mannerjé, <i>et al.</i> , 2001; Steenland <i>et al.</i> , 1995b; de Klerk <i>et al.</i> , 1998) ^α	Décès par silicose ^α	Aj: âge, année-calendaire, cohorte-d'origine [¶]	0.99-1.97 ^α	RR (IC-95%): 3.39 (1.42-8.08) ^α	Mannerjé, Steenland, Attfield, <i>et al.</i> , 2002 ^α	Durée moyenne d'exposition: 10,4 [¶] Exposition cumulée moyenne: 0,62 ^α
				Stat: Régression de Poisson pour l'analyse de la table de mortalité standard (10 catégories d'exposition cumulée) ^α	1.97-2.87 ^α	RR (IC-95%): 6.22 (2.56-15.12) ^α		
					2.87-4.33 ^α	RR (IC-95%): 9.40 (3.71-23.80) ^α		
					4.33-7.12 ^α	RR (IC-95%): 13.69 (5.04-37.18) ^α		
					7.12-9.58 ^α	RR (IC-95%): 22.64 (7.88-65.10) ^α		
					9.58-13.21 ^α	RR (IC-95%): 23.97 (8.05-71.32) ^α		
					13.21-15.89 ^α	RR (IC-95%): 40.25 (13.25-122.3) ^α		
					15.89-28.10 ^α	RR (IC-95%): 25.11 (8.09-77.91) ^α		
			>28.10 ^α	RR (IC-95%): 63.63 (19.87-203.8) ^α				

Résultats de l'EQRS menée par l'OSHA (2016)

Paramètres sanitaires	ERI associé à une exposition professionnelle de 45 ans (pour 1000 travailleurs)		
	Concentration d'exposition à la silice cristalline alvéolaire (mg.m ⁻³)		
	0,025	0,05	0,1
Mortalité par cancer broncho-pulmonaire (risque vie entière)			
<i>ToxaChemica, Inc (2004)</i> Analyse poolée	10-21	16-23	20-26
<i>Rice et al, (2001)</i> Etude chez les travailleurs de la terre de diatomée	8	15	30
<i>Attfield et Costello (2004)</i> Etude chez les travailleurs US du granite	10	22	54
<i>Hughes et al, (2001)</i> Etude chez les travailleurs nord-américains de l'industrie du sable	7	14	33
<i>Miller et MacCalman (2009)</i> Etude chez les mineurs de charbons britanniques	3	5	11
Mortalité par silicose et pathologies respiratoires non malignes (risque vie entière)			
<i>ToxaChemica, Inc (2004)</i> Analyse poolée	4	7	11
<i>Park et al., (2002)</i> Etude chez les travailleurs de la terre de diatomée	22	44	85
Morbidité par silicose (risque cumulé)			
<i>Buchanan et al., (2003)</i> Radiographie pulmonaire, ILO catégories 2/1 ou supérieures	21	55	301
<i>Steenland et Brown (1995b)</i> Mortalité par silicose et/ou radiographie pulmonaire avec ILO catégories 1/1 ou supérieures	31	75	440
<i>Hnizdo et Sluis-Cremer (1993)</i> Radiographie pulmonaire, ILO catégories 1/1 ou supérieures	6	127	773
<i>Chen et al., (2001)</i> Radiographie pulmonaire, ILO catégories 1 ou supérieures	40	170	590
<i>Chen et al., (2005)</i> Radiographie pulmonaire, ILO catégories 1 ou supérieures <i>Mineurs d'étain</i>	40	100	400
<i>Mineurs de tungstène</i>	5	20	120
<i>Travailleurs de la poterie</i>	5	20	60

Recommandations

- De réviser les VLEP pour la silice cristalline, compte tenu des risques sanitaires mis en évidence, sans faire de distinction entre les différents polymorphes.



Merci de votre attention

Avis et rapport d'expertise disponible :
www.anses.fr

