

SILICE: EFFETS SANITAIRES

EXPERTISE COLLECTIVE ANSES

Christophe Paris – CHU Rennes
Inserm U1085 IRSET

anses
agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
Connaître, évaluer, protéger

CHU
Rennes

irset
Institut de recherche en santé
environnement et travail



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 Platt,⁷ Deborah H Yates⁷

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

Beyond silicosis, is the world failing on silica hazards?

Collis and Yule⁸ 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 editorial⁹ 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



OEM 2018

Lancet Respiratory Medicine
2019

Lancet Respiratory Medicine
2019

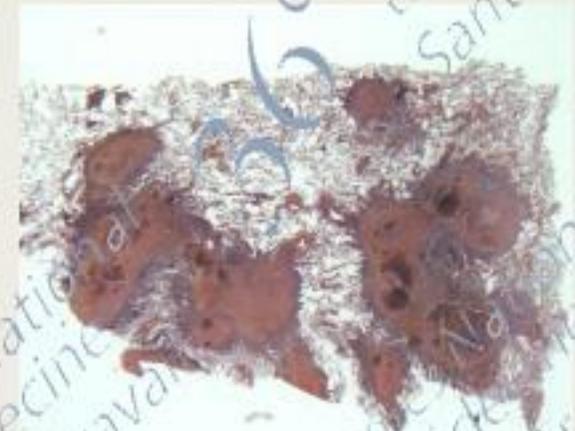
SILICOSE: QUELLE DÉFINITION ?



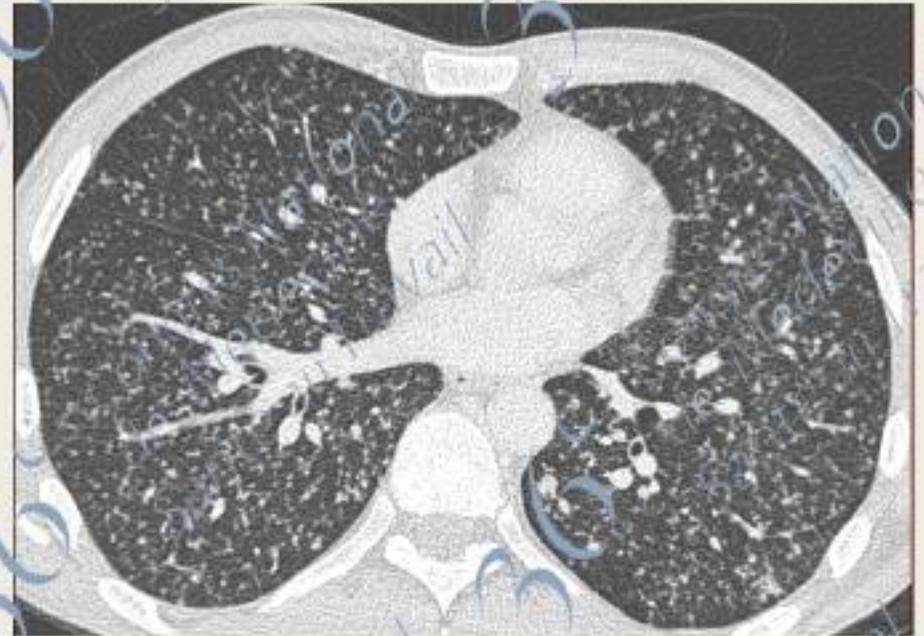
Silicose: histoire naturelle

Dans l'interstitium

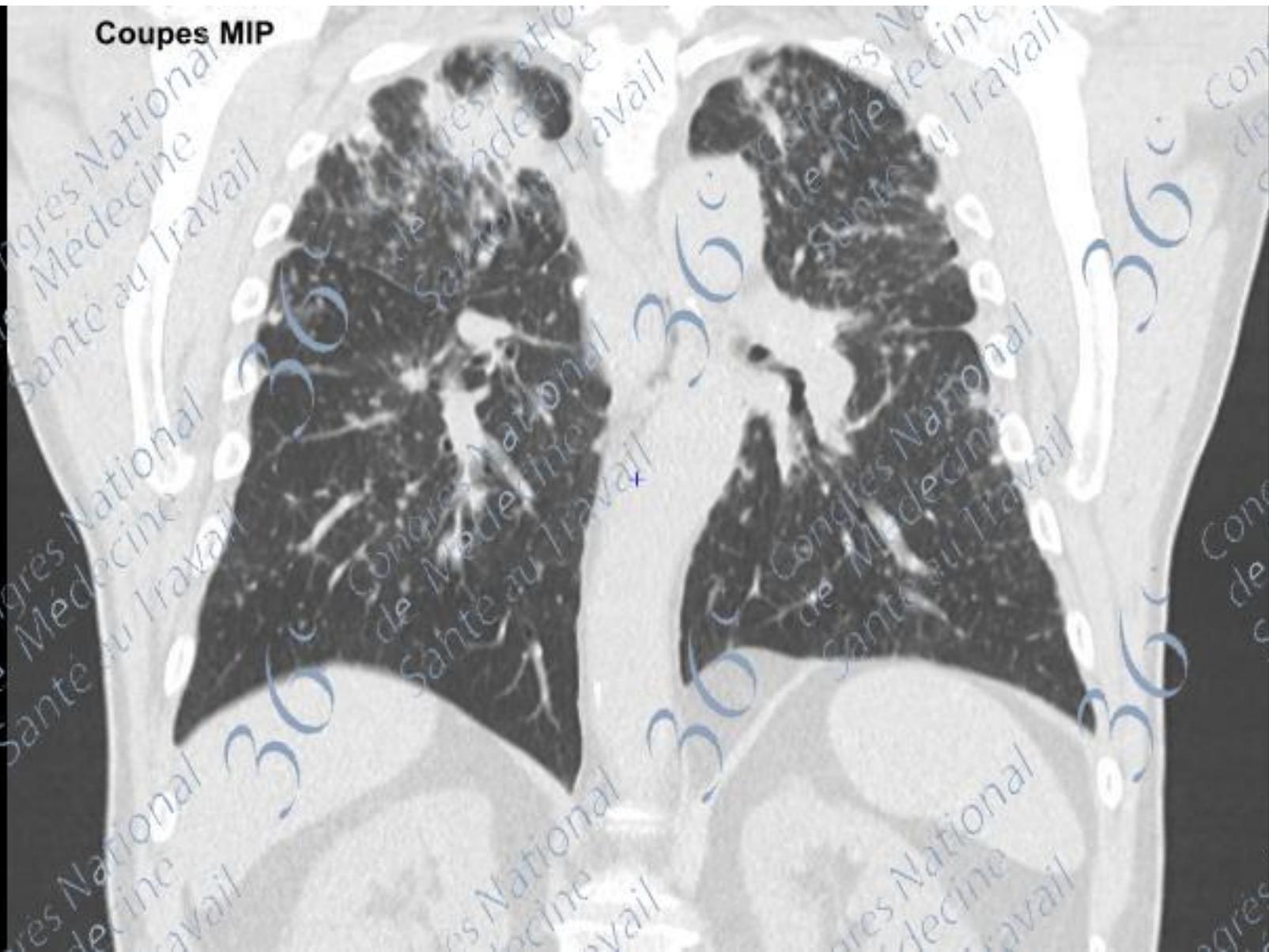
- 1° se produit une réaction fibroblastique à l'origine de la formation de **nodules silicotiques** (couches concentriques de tissu hyalin)
- 2° se développe un processus de cicatrisation autour des nodules à l'origine de **distorsion**
- 3° la confluence de nodule forme des **masses de fibrose**



Silicose: imagerie « classique »



Coupes MIP



Silicose: histoire naturelle

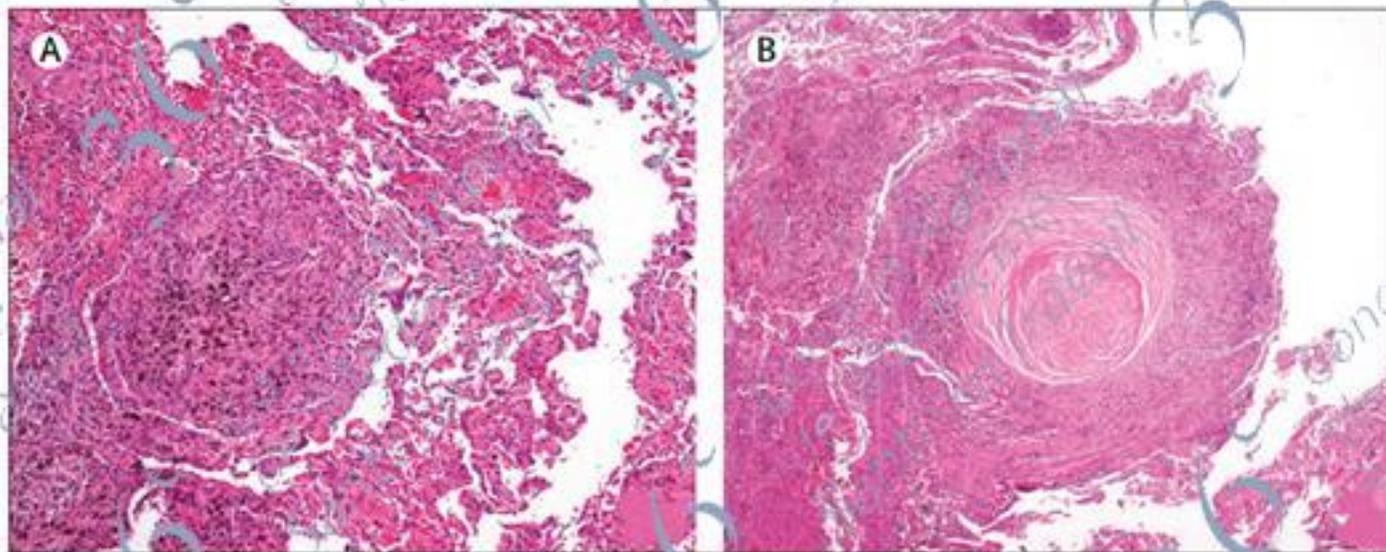


Figure 1: Histological sections of lung with silicotic lesions

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 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
Hilar glands	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

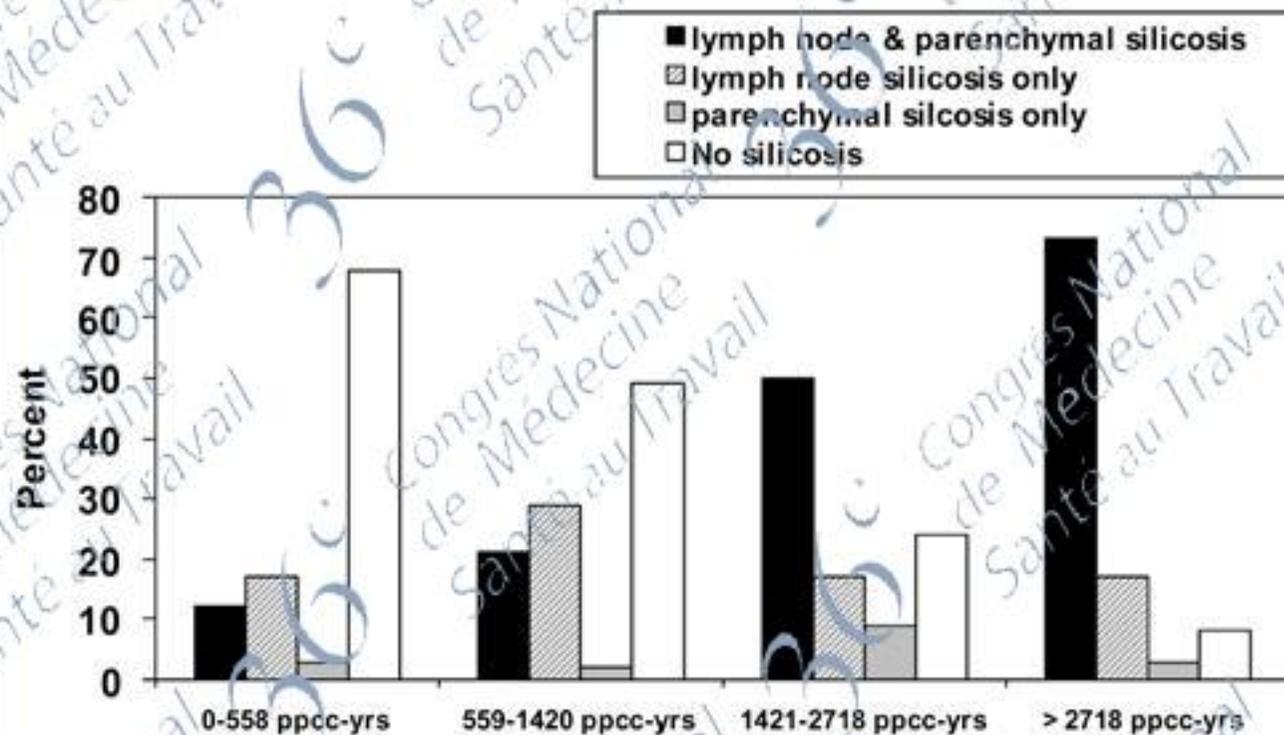


Figure 1.
Comparison of Proportions of Silicosis in the Lymph Nodes and in the Parenchyma in Relation to Quartiles of Cumulative Silica Exposure.

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

PINS / Silicose

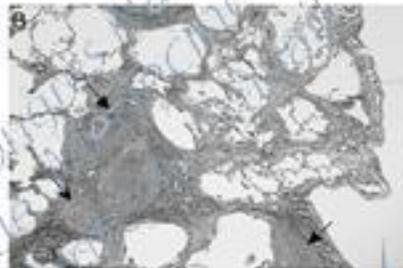
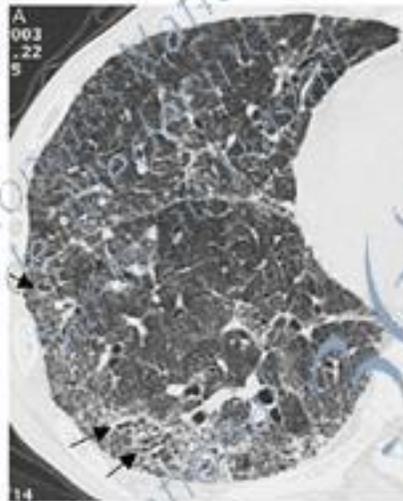


FIGURE 1. Top. A CIP in a 52-year-old man with silicosis. This is the only case in which CT and pathologic diagnoses were concordant. This section CT scan at the right middle and lower lobe showed patchy and extensive ground-glass opacity with consolidation. Tractus bronchiectasis is seen in the ground-glass opacity (arrows), but honeycombing is lacking. Peripheral predominance of the consolidation is obvious. The CT diagnosis by two reviewers was, concordantly, a nonspecific interstitial pneumonia pattern. Bottom. B. Photomicrograph (Elastic-Goldner stain, original $\times 5$) from the right lower lobe showing CIP with honeycombing, and sparsely scattered silicotic nodules (arrows) in the interstitium. Pathologic diagnosis was an UIP pattern with honeycombing.

nation 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, and in two patients, nodules in the subpleural and peribronchovascular regions.

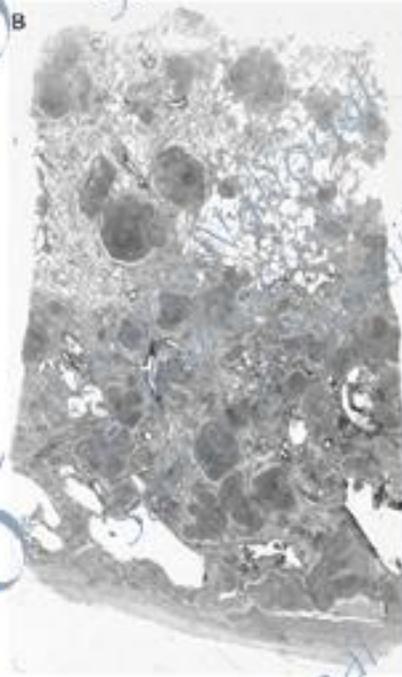
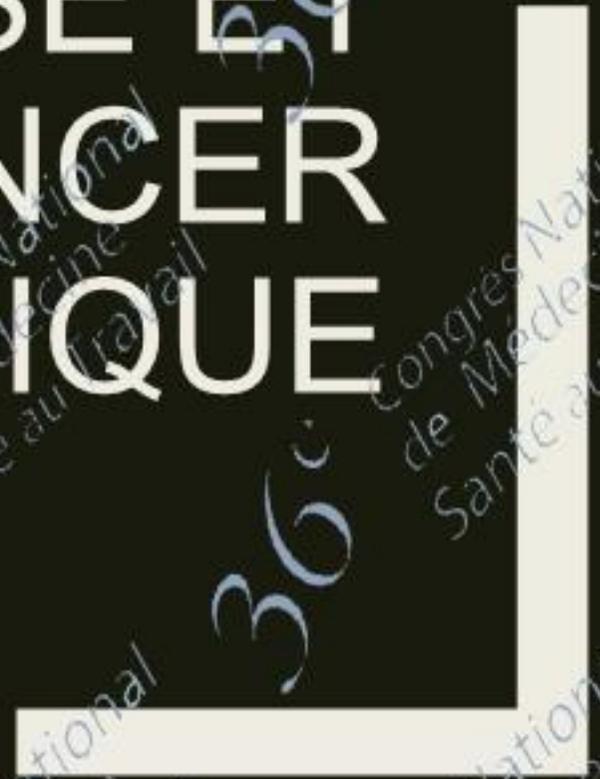


FIGURE 2. Top. A. CIP in a 74-year-old man with silicosis. This section CT scan at the lung base shows subpleural honeycombing, cysts and bronchovascular attenuation, but that there is small right pleural effusion (arrowhead). Both reviewers interpreted this case as an IPF/UIP pattern. Bottom. B. Photomicrograph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

PIC / Silicose

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 ^a	Study type	Silicosis only	Silica-exposed	Silica w/o silicosis	Overall
Smith <i>et al.</i> (1995) ^b	Overall	2.3 (2.1-2.4)			
	Cohort	2.0 (1.8-2.3)			
	Case control	2.5 (1.8-3.3)			
Steenland and Smith (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) ^c 2.76 (2.41-3.16) ^c			
	Cohort	2.78 (2.41-3.23) ^c			
	Case control	2.79 (2.00-3.89) ^c			
Kurihara and Wada (2004) ^b	Overall	2.37 (1.98-2.84)	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 (1.83-3.66)			
	Case control	1.80 (1.15-2.83)			
Pellico <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 (0.97-1.47)	1.34 (1.25-1.45)
	Case control	3.27 (1.32-8.2)	1.41 (1.18-1.70)	0.77 (0.58-1.08)	1.41 (1.18-1.67)
Erry <i>et al.</i> (2009) ^b	Overall	2.1 (2.0-2.3) ^c 2.1 (1.9-2.3) ^c 2.1 (1.8-2.4) ^c		1.2 (1.1-1.3) ^c 1.2 (1.0-1.3) ^c	
	Cohort	2.1 (1.9-2.2) ^c		1.2 (1.1-1.3) ^c	
	Case control	2.1 (1.7-2.6) ^c		1.0 (0.7-1.3) ^c	

^a Fixed effects analysis

^b Random effects analysis

^c Fixed effects, adjusted for smoking

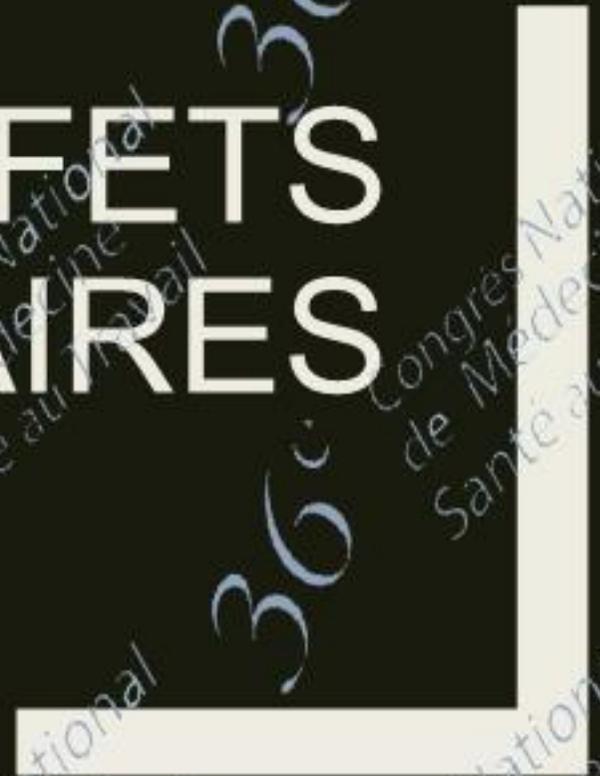
Quintiles d'exposition cumulée à la silice cristalline ($\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{années}$)	Mortalité par silicose (OR)	Mortalité par cancer broncho-pulmonaire (OR)
< 0,4	1	1,0
0,4 – 2,0	3,1 (2,5-4,0)	1,0 (0,85-1,3)
2,0 – 5,4	4,6 (3,6-5,9)	1,3 (1,1-1,7)
5,4 – 12,8	4,5 (3,5-5,8)	1,5 (1,2-1,9)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

Steenland 2001

Relation dose-réponse CBP: sujets non silicotiques

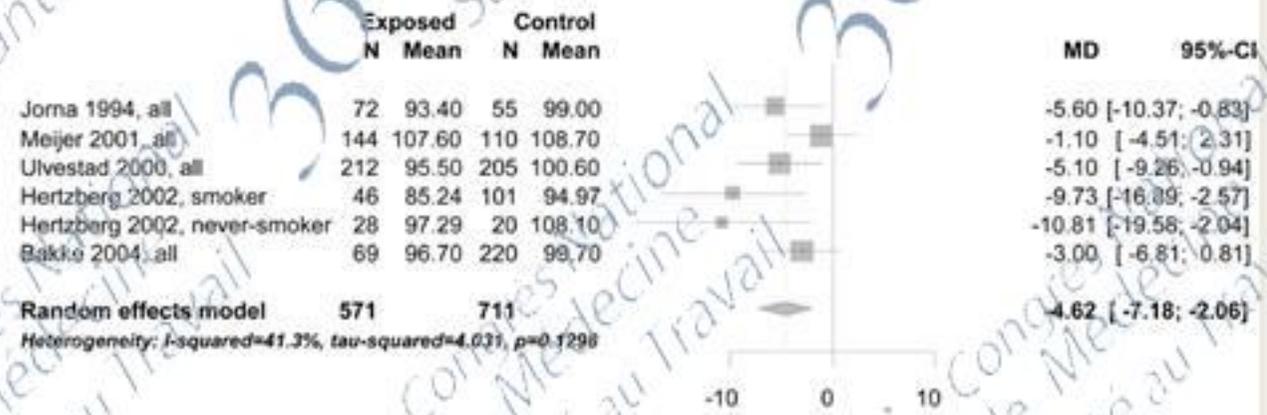
Références	Dose cumulée	Tous sujets	Sujets non silicotiques
Liu <i>et al.</i> , 2013	0,01 – 1,12	1,12	1,02
	1,12 – 2,91	1,55 *	1,26
	2,91 – 6,22	1,63 *	1,40 *
	> 6,22	1,52 *	1,50 *
Checkoway <i>et al.</i> , 1999	< 0,5		1,04
	0,5 – 1,9		0,79
	2,0 – 4,9		1,81
	≥ 5		2,96 *
Ulm <i>et al.</i> , 1999	< 1,56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

AUTRES EFFETS SANITAIRES



Silice et VEMS

Figure 2 Mean difference (MD) of FEV₁ (% predicted) between study participants exposed to silica containing dust at the workplace and no/low exposed participants.



Rapport de Tiffeneau et Silice

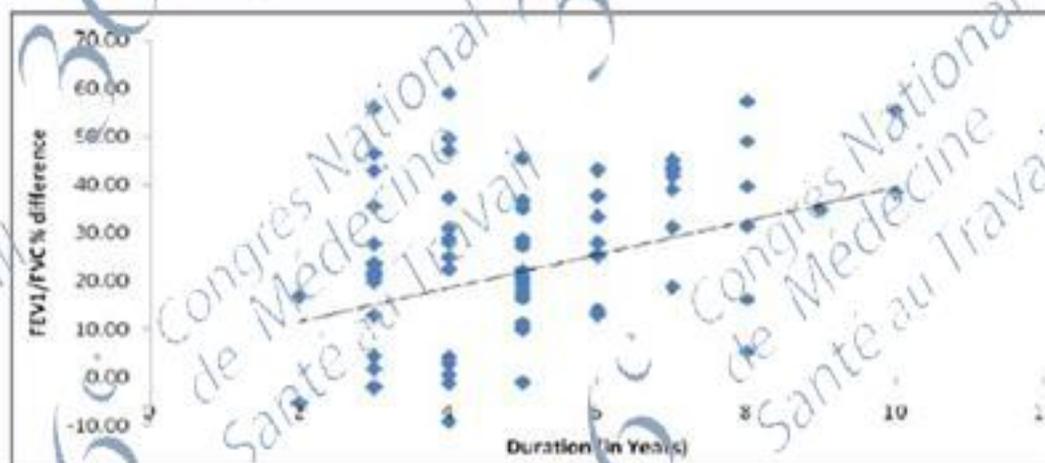


Figure 52 : Corrélation entre la durée du travail dans les carrières et la différence de VEMS/CVF% ($r = 0,20$) (Kumar, Mallikarjuna Reddy, et al. (2014))

BPCO et silice (ajustement)

Tableau 93 : Analyse de régression ajustée pour l'étude des associations entre l'exploitation minière et le tabagisme sur les mesures de la fonction pulmonaire et la BPCO (Reynolds et al. (2017))

	VEMS % prédit, β (IC95%)	CVF %prédite, β (IC95%)	BPCO (VEMS/CVF < 0.7), OR (IC 95%)
Tous âges (n = 1255)			
Exploitation minière	-3.97 (-6.65, -1.29)	-2.32 (-4.31, -0.33)	1.38 (1.06, 1.81)
Tabagisme (toujours)	-8.07 (-11.68, -4.46)	-2.55 (-5.23, 0.13)	2.18 (1.44, 3.29)
Age < 40 années (n = 404)			
Age (années)	0.41 (0.16, 0.66)	0.45 (0.26, 0.64)	1.05 (0.99, 1.12)
Exploitation minière (groupe référent : pas d'exposition)			
1-8 ans	0.51 (-2.92, 3.95)	-0.13 (-2.70, 2.43)	1.04 (0.45, 2.36)
9-24 ans	-2.00 (-6.18, 2.17)	-0.89 (-4.00, 2.23)	1.39 (0.58, 3.33)
≥25 ans	-3.14 (-6.78, 0.50)	-1.00 (-3.72, 1.72)	1.25 (0.50, 3.15)
Age 40-54 ans (n = 380)			
Age (ans)	-0.30 (-0.80, 0.21)	-0.05 (-0.44, 0.33)	1.09 (1.03, 1.16)
Exploitation minière (groupe référent : pas d'exposition)			
1-8 ans	-8.10 (-14.38, -1.83)	-5.47 (-10.27, -0.67)	1.32 (0.66, 2.65)
9-24 ans	-2.42 (-7.92, 3.07)	-0.37 (-4.55, 3.80)	1.13 (0.60, 2.11)
≥25 ans	-5.77 (-12.18, 0.65)	-3.13 (-8.01, 1.74)	2.05 (1.03, 4.09)
Tabagisme	-11.18 (-17.75, -4.60)	-3.32 (-8.31, 1.67)	3.17 (1.26, 7.98)
Age 55+ ans (n = 467)			
Age (ans)	0.15 (-0.29, 0.59)	-0.31 (-0.64, 0.02)	1.06 (1.03, 1.10)
Exploitation minière (groupe référent : pas d'exposition)			
1-8 ans	2.73 (-9.03, 14.51)	3.67 (-5.01, 12.35)	1.07 (0.46, 2.46)
9-24 ans	-6.66 (-15.43, 2.11)	-4.71 (-11.17, 1.75)	1.26 (0.68, 2.34)
≥25 ans	-7.65 (-14.47, -0.82)	-2.33 (-7.37, 2.72)	1.55 (0.95, 2.52)
Tabagisme	-14.38 (-22.64, -6.12)	-6.50 (-12.58, -0.42)	2.45 (1.32, 4.53)

NS : non-significatif, OR : odds ratio ; β : coefficient bêta

Silice, silicose et tuberculose

Table 4 Association between PTB on history or radiograph and different exposure metrics

Exposure metric	Prevalence odds ratio	95% CI	Prevalence odds ratio, scaled in IQR units	95% CI
Length of service in years	1.042* (1.032)† (1.026)‡ (1.033)§	1.000 to 1.086 (0.990 to 1.077) (0.984 to 1.070) (0.983 to 1.085)	.31 (1.24) (1.19) (1.24)	1.00 to 1.72 (0.94 to 1.63) (0.90 to 1.57) (0.89 to 1.71)
Cumulative respirable dust (mg.years/m ³)	1.107 (1.093) (1.080) (1.097)	1.036 to 1.183 (1.021 to 1.170) (1.008 to 1.156) (1.010 to 1.191)	1.45 (1.38) (1.32) (1.40)	1.14 to 1.85 (1.08 to 1.77) (1.03 to 1.70) (1.04 to 1.89)
Average intensity respirable dust (µg/m ³)†	1.003 (1.003) (1.002) (1.003)	1.001 to 1.005 (1.001 to 1.005) (1.000 to 1.004) (1.000 to 1.005)	1.48 (1.45) (1.41) (1.51)	1.13 to 1.95 (1.10 to 1.91) (1.06 to 1.86) (1.07 to 2.12)
Cumulative respirable quartz (mg.years/m ³)	1.950 (1.811) (1.678) (1.863)	1.257 to 3.024 (1.158 to 2.831) (1.070 to 2.634) (1.080 to 3.215)	1.47 (1.41) (1.35) (1.41)	1.14 to 1.89 (1.09 to 1.82) (1.04 to 1.75) (1.05 to 1.99)
Average intensity respirable quartz (µg/m ³)†	1.017 (1.016) (1.015) (1.018)	1.005 to 1.029 (1.004 to 1.028) (1.003 to 1.028) (1.003 to 1.033)	1.44 (1.42) (1.39) (1.47)	1.11 to 1.87 (1.09 to 1.84) (1.07 to 1.81) (1.07 to 2.03)

*Adjusted for age and smoking, n=520.

†Adjusted for age, smoking, and silicosis >1/0 as classified by Reader 1, n=520.

‡Adjusted for age, smoking, and silicosis >1/0 as classified by Reader 2, n=520.

§In non-silicotics, adjusted for age and smoking, n=373.

*Units for average intensities of exposure are in micrograms to display more easily interpretable prevalence odds ratios.

Silice, silicose et tuberculose

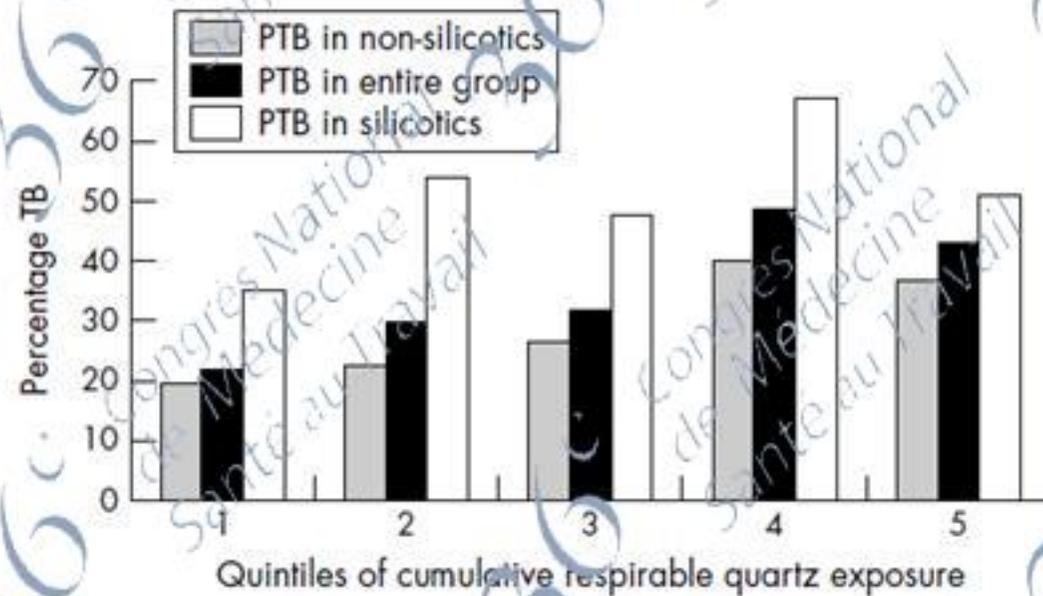


Figure 2 Prevalence of PTB on history or radiograph by quintiles of cumulative respirable quartz exposure, among non-silicotics, in the entire group, and among silicotics alone.

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 lupoides	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 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**

Cancers extra-pulmonaires

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

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

Paramètres sanitaires	ERI associé à une exposition professionnelle de 45 ans (pour 1000 travailleur.)		
	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>Rank 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>Hinzdo 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

Merci de votre attention

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

