

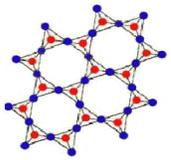
Étude du remodelage pulmonaire après exposition à des micro- et nanoparticules de silice chez des travailleurs du bâtiment et travaux publics

Pr Pascal ANDUJAR

Effets sur la santé de la silice chez l'Homme

20^{ème} siècle

Matériaux non-nanostructurés (1 à 100µm)



Silice cristalline
(Si Cr comme quartz)

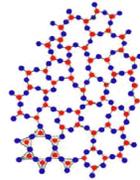
Homme :

- **Silicose** (Mineurs)
- **Bronchopneumopathie chronique obstructive**
- **Maladies autoimmunes** (polyarthrite rhumatoïde, sclérodémie systémique, lupus)

Rongeurs :

- **Fibrose/inflammation** mais doses **massives et uniques** le plus souvent (irréalistes)

Rapport ANSES 2019



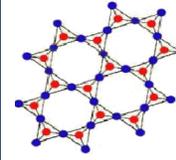
Silice amorphe
(Si Am)
Terre de diatomées

Homme :

Considérée comme « inerte » du fait de leur structure amorphe

2000-2023

Matériaux non-nanostructurés Nanomatériaux (< 100nm)



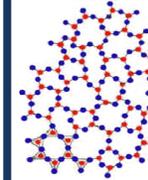
Silice cristalline

Homme :

- **Epidémie de silicose aiguë** lors de la taille de pierre reconstituée (Europe du Sud, Israël, Australie)
- **Agent cancérogène certain pour le poumon** (CIRC, 1997 et UE, 2017)

Bonneterre et al, 2016

Cavalin et al, 2019



Si Am
de synthèse

Rongeurs :

- **Fibrose/inflammation** (process thermique > humide) = **risque émergent** lié davantage à la désorganisation de la chimie de surface (silanols)

Frujtier-Polloth et al, 2012

Liou et al, 2012

Murugadoss, et al, 2017

Taegeer et al, 2016

Zhang et al 2012

Turci et al, 2016

Pavan et al, 2022

Hypothèse et objectifs

Hypothèse : L'exposition à des **doses répétées et réalistes** de **micro- et nanoparticules de silice** (représentatives de celles rencontrées dans le BTP) pourrait être **impliquée dans la réponse inflammatoire et le remodelage pulmonaire**.

Objectifs :

**Volet
PURESNOW-METRO**



« **Améliorer la connaissance des données métrologiques des nanomatériaux spécifiquement dans le BTP** » (Plan Santé Travail 3)

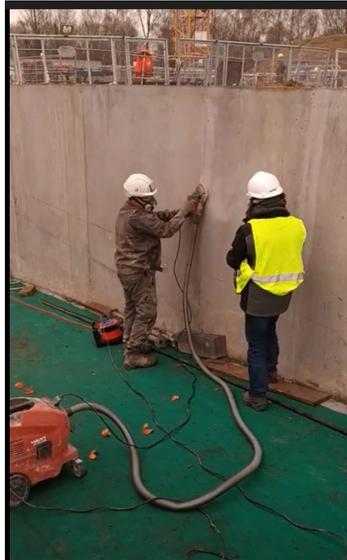
**Volets
PURESNOW-RETRO
PURESNOW-BIO**



Meilleure compréhension des effets pulmonaires de la silice cristalline chez l'Homme et, cristalline et amorphe chez la souris à des doses répétées et réalistes

PURESNOW-METRO : Existe-t-il des nanoparticules de silice cristalline ?

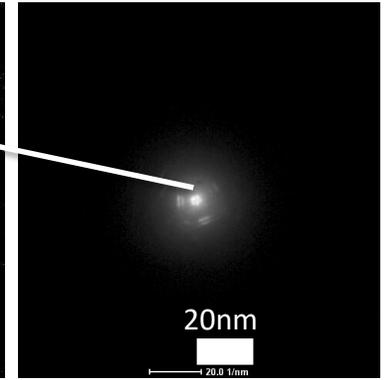
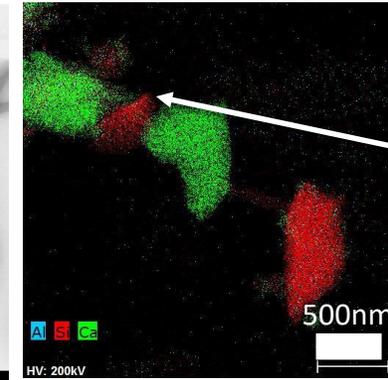
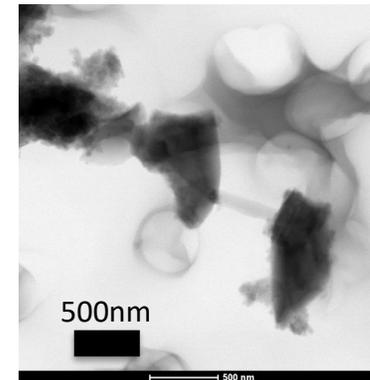
(STEM-EDX par ITGA , puis STEM-EDX-XRD par la plateforme nanosécurité du CEA et par l'INRS)



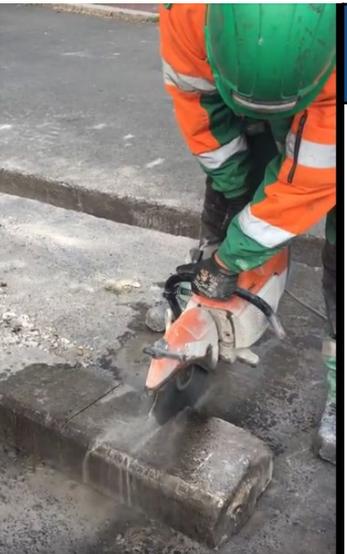
Structure et gros œuvre

Maçon :

- ✓ Ponçage de mur en béton **à sec**



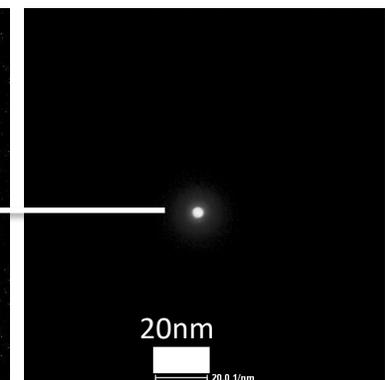
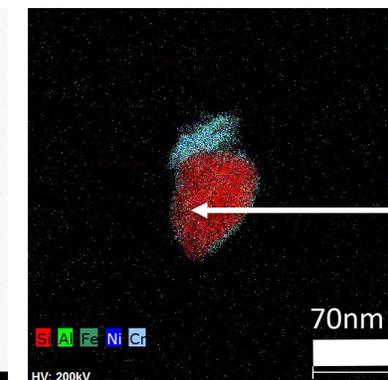
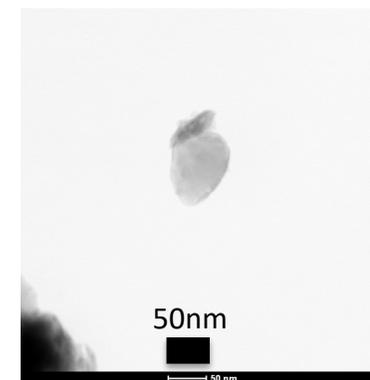
NP contenant majoritairement du **Silicium** et diffraction caractéristique d'une **structure cristalline**



Travaux Publics

Ouvrier des Travaux Publics :

- ✓ Découpe de bordures de trottoir à la scie circulaire **à l'humide**

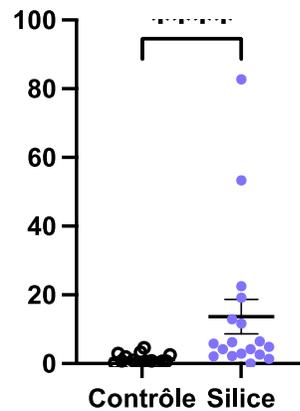
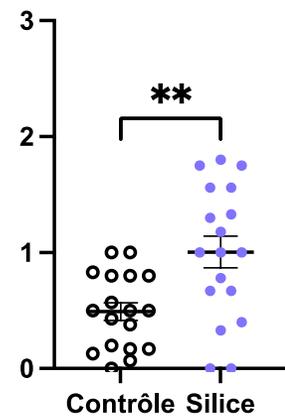
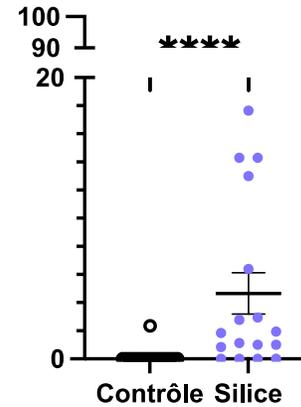
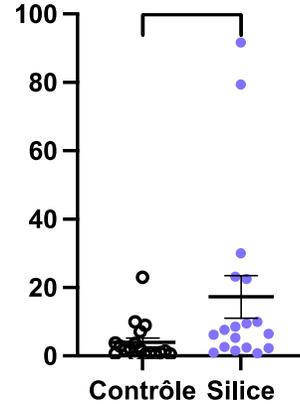
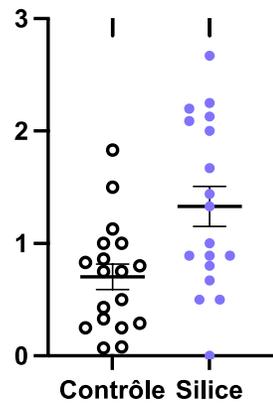


NP contenant majoritairement du **Silicium** **sans diffraction** caractéristique de **structure amorphe**

PURESNOW-RETRO : Etude histologique rétrospective chez l'Homme

18 travailleurs du BTP exposés à la silice cristalline / 18 témoins non exposés / Appariement : âge, tabagisme et amiante

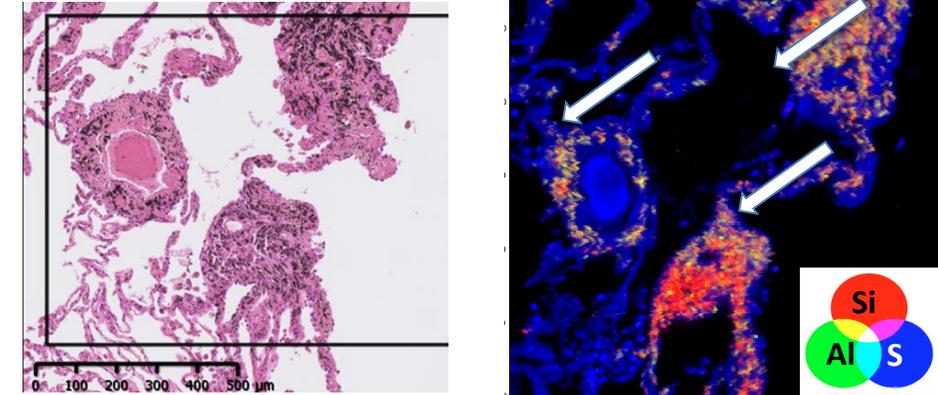
Quantification de lésions histologiques - Coupes de poumons colorés en HES



** $p \leq 0,01$
**** $p \leq 0,001$

BTP : Bâtiments et Travaux Publics
PMR : Particules minérales réfringentes
HES : Hématoxyline-Eosine-Safran

Cartographie élémentaire *in situ* par microfluorescence X (XRF) (Ligne LUCIA, synchrotron Soleil, Orsay)



Coupe de poumon d'un cas exposé à la silice cristalline colorée en HES (à gauche) et cartographié en XRF (à droite)

Co-localisation du signal Silicium (rouge) dans les zones de fibrose

Remodelage pulmonaire comprenant une **fibrose péribronchiolaire et périvasculaire** plus importantes chez les sujets exposés à la silice cristalline avec une **co-localisation fibrose - Silicium**

PURESNOW-BIO : Expérimentation animale à des doses réalistes

Aspirations oro-pharyngées hebdomadaires chez des souris :

- **1 groupe témoin** (NaCl 9%)
- **8 groupes d'exposition** en μP (1 μm) ou NP (100 nm) de Si Cr ou Si Am néosynthétisées par voie humide
- **2 doses réalistes** représentant **0,5 - 5mg/m³** - 40 heures/semaine 5 - 50 $\mu\text{g}/\text{sem.}$, respectivement)
- **3 temps d'exposition** (J1, M3, M6)

** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$; **** $p \leq 0,0001$

J1 – M3 – M6 : 1 jour – 3 mois – 6 mois

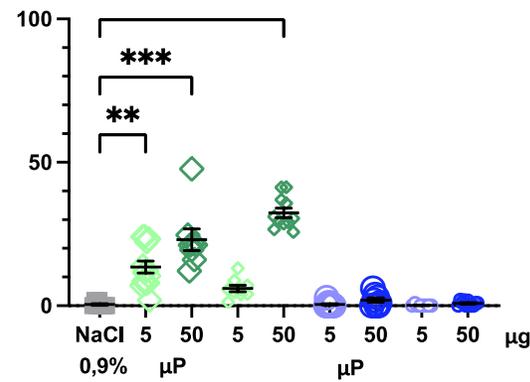
LLBA : Liquide de lavage broncho-alvéolaire

NP : Nanoparticule ; μP : Microparticule

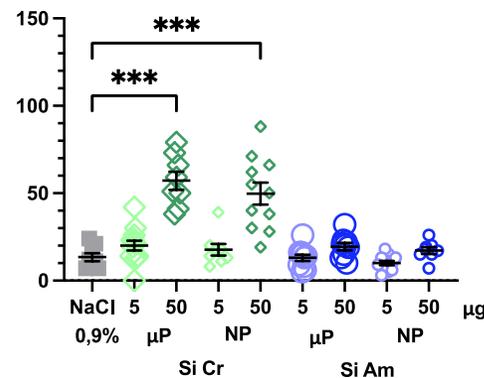
Si Am : Silice amorphe

Si Cr : Silice cristalline

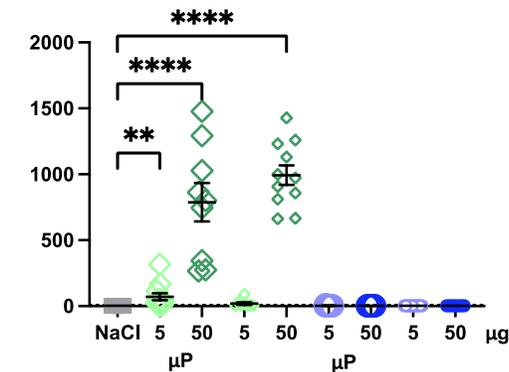
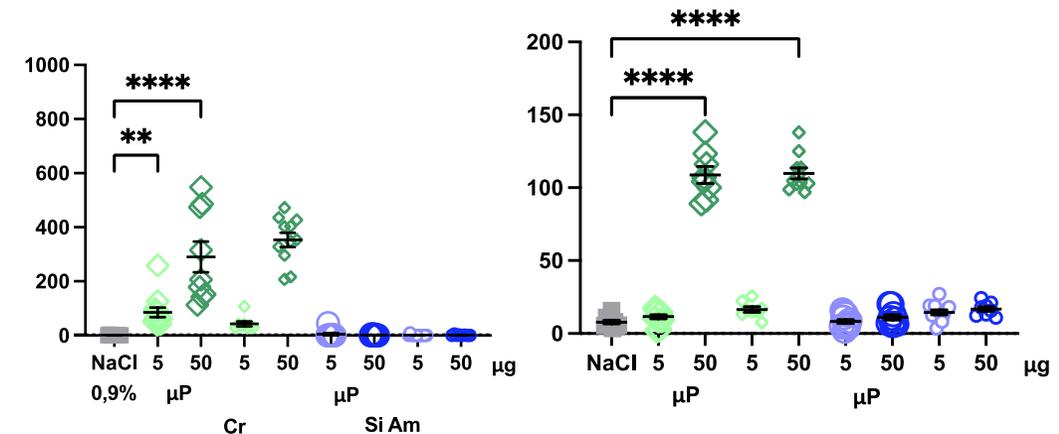
Cellularité dans le LLBA à M6



rophages en IHC MAC3 (M6)



Expression de protéines dans le LLBA à M6



Inflammation pulmonaire macrophagique (nombre et MCP-1) et **neutrophilique** (nombre et Kc)
Processus de **fibrose pulmonaire** (TGF- β 1 / confirmé en histologie par ailleurs)
chez les **souris exposées à la silice cristalline** à des **doses réalistes et répétées** à 6 mois

**Services de Santé au Travail
(AST et PST)**

- Vanessa Marques Da Silva (thèse)
- Sophie Lanone
- Jeanne Tran Van Nhieu
- Jean Claude Pairon
- Yuli Watanabe
- Pierrick Montagne
- Alice Da Silva
- Anna Zerdoug
- Justine Frédoc

- Julia Fonseca
- Zhuyi Lu
- Marion Blayac
- Danushki Herath
- Charlie London
- Benjamin Simmoneau
- Cristina De Franceschi
- Rachid Souktani
- Marie-Laure Franco-Montoya

- Jamila Boudjema (AST)
- **Dr Stéphanie Pinte** (AST)
- Axelle Treiber (PST)
- **Dr Christian Morel** (PST)

Laboratoire SPSE-LAFP

- **Laurent Martinon**
- Clémence Mathieu
- David Escobedo
- Karine Beugnon
- Marko Stepanovic

ITGA

- **Martine Chouvet**
- Ronan Tartivel
- Raphaël de Thoury

CRAMIF

- **Catherine Hédouin-Langlet**
- Collaboration avec **Davy Rousset**



**Financement du contrat doctoral
Parcours doctoral national en
Santé-Travail de l'EHESP**

Remerciements

**Financement de PURE-SNOW
ANSES (APR 2018/1/094)**