

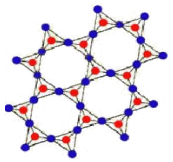
## Étude du remodelage pulmonaire après exposition à des micro- et nanoparticules de silice chez des travailleurs du bâtiment et travaux publics

**Pr Pascal ANDUJAR**

# Effets sur la santé de la silice chez l'Homme

20<sup>ème</sup> siècle

Matériaux non-nanostructurés (1 à 100µm)



**Silice cristalline**  
(Si Cr comme quartz)

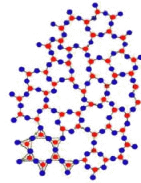
**Homme :**

- **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*



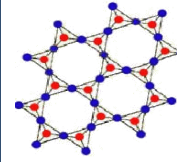
**Silice amorphe**  
(Si Am)  
**Terre de diatomées**

**Homme :**

Considérée comme « inerte » du fait de leur structure amorphe

2000-2023

Matériaux non-nanostructurés Nanomatériaux (< 100nm)



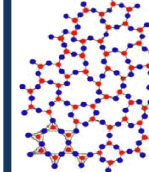
**Silice cristalline**

**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)

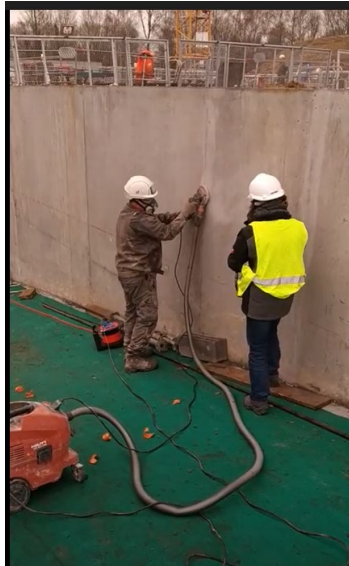
**Volets  
PURESNOW-RETRO  
PURESNOW-BIO**



**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 ?

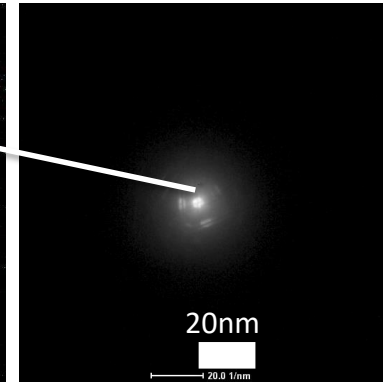
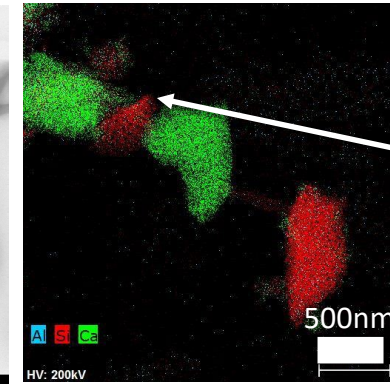
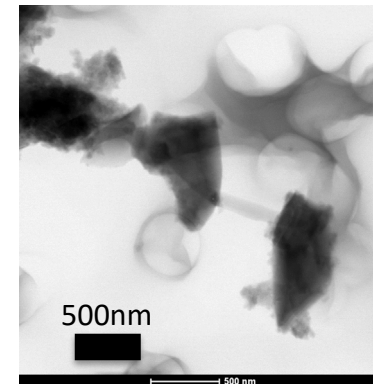
(STEM-EDX par ITGA , puis STEM-EDX-XRD par la plateforme nanosécurité du CEA et par l'INRS)



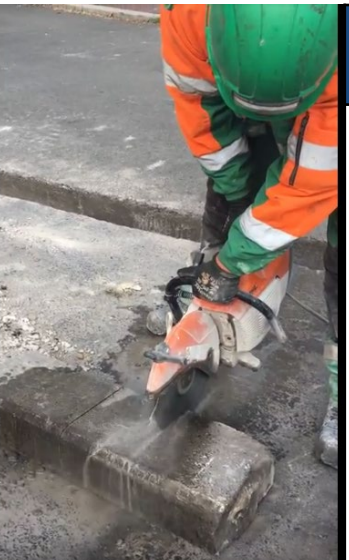
## Structure et gros œuvre

**Maçon :**

- ✓ Ponçage de mur en béton **à sec**



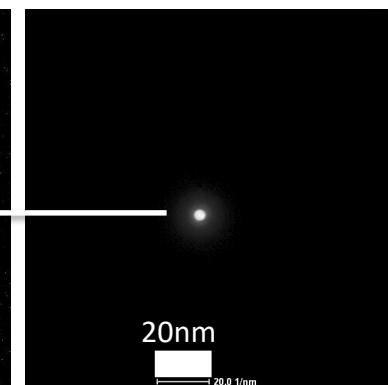
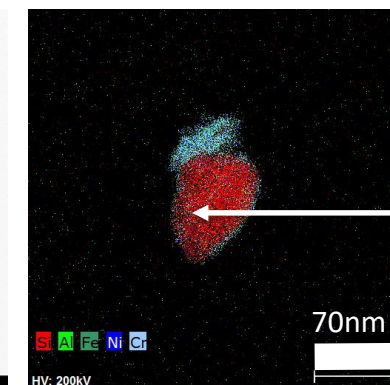
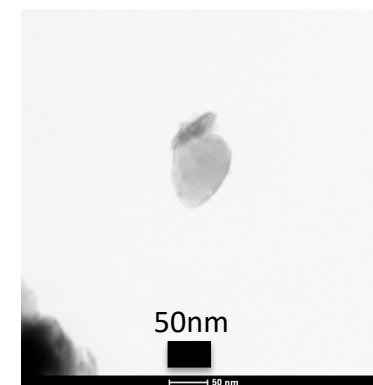
**NP** contenant majoritairement du **Silicium** et diffraction caractéristique d'une **structure cristalline**



## Travaux Publics

**Ouvrier des Travaux Publics :**

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

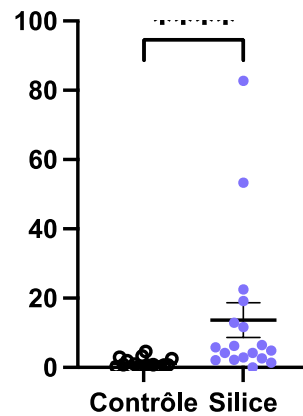
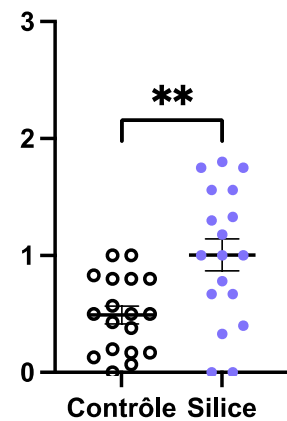
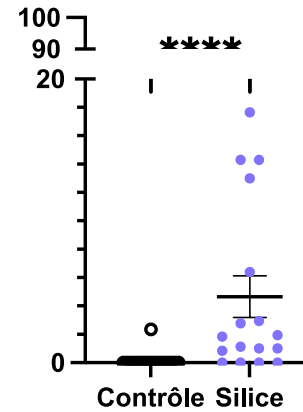
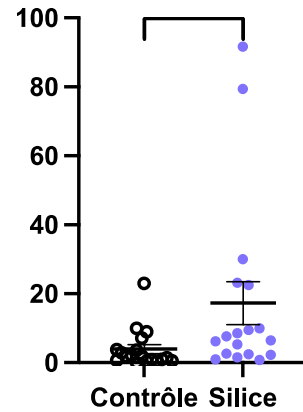
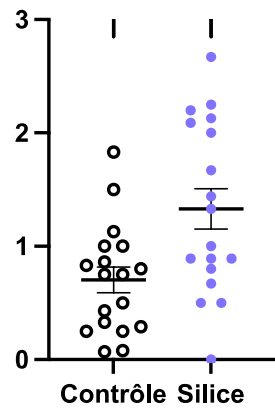


**NP** contenant majoritairement du **Silicium** **sans diffraction** caractéristique de **structure amorphe**

# 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

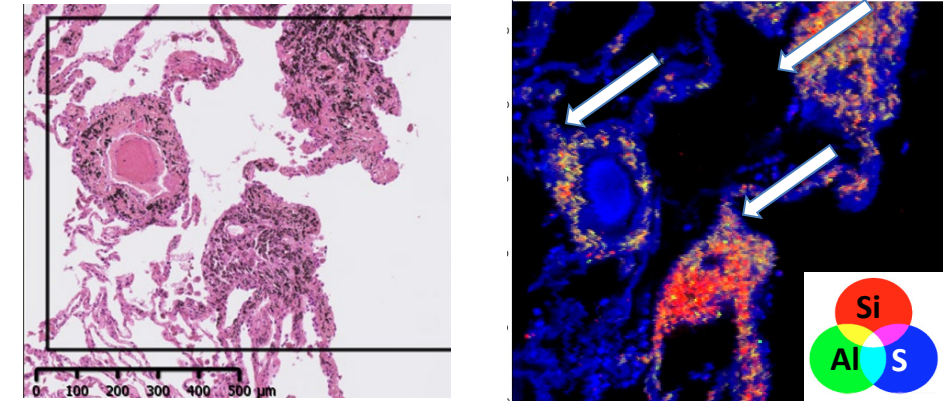
## Quantification de lésions histologiques - Coupes de poumons colorés en HES



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

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  $\mu\text{P}$  (1  $\mu\text{m}$ ) ou NP (100 nm) de Si Cr ou Si Am néosynthétisées par voie humide
- **2 doses réalistes** représentant **0,5 - 5mg/m<sup>3</sup>** - 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

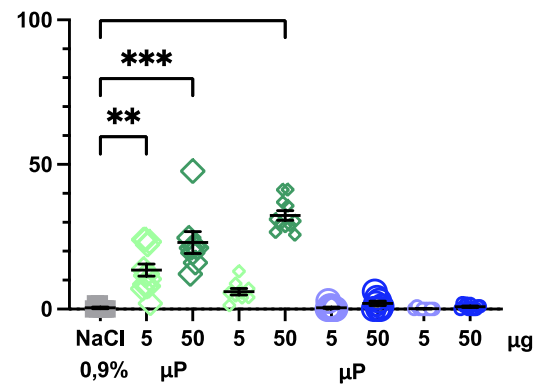
LLBA : Liquide de lavage broncho-alvéolaire

NP : Nanoparticule ;  $\mu\text{P}$  : Microparticule

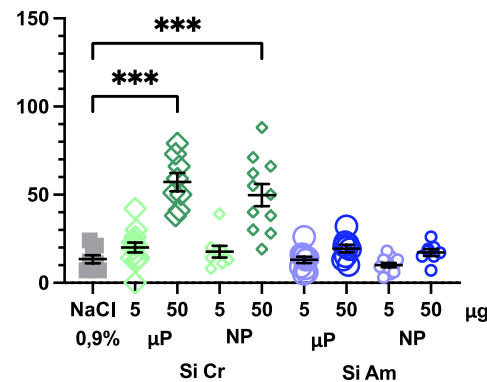
Si Am : Silice amorphe

Si Cr : Silice cristalline

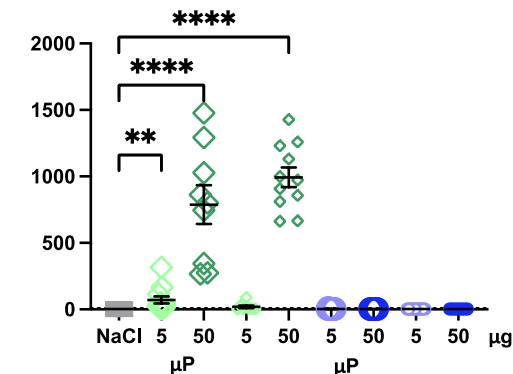
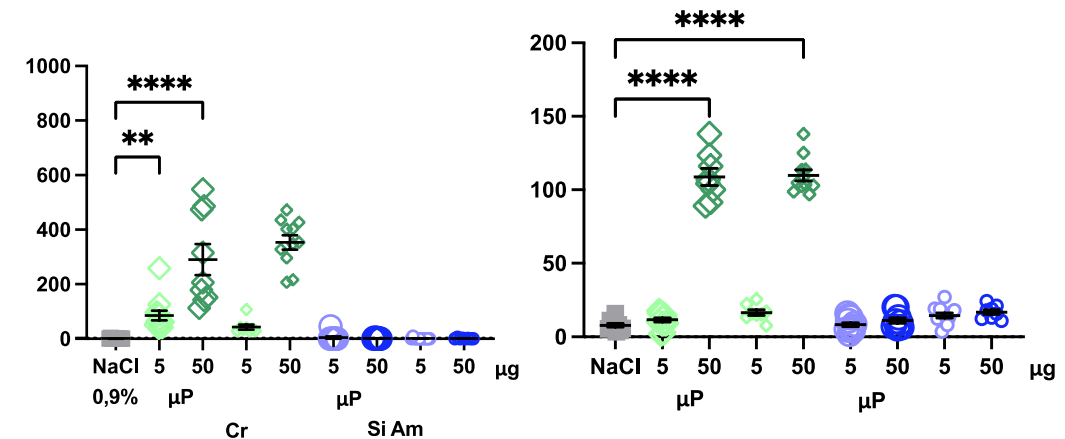
## Cellularité dans le LLBA à M6



## 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- $\beta$ 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)**