

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail

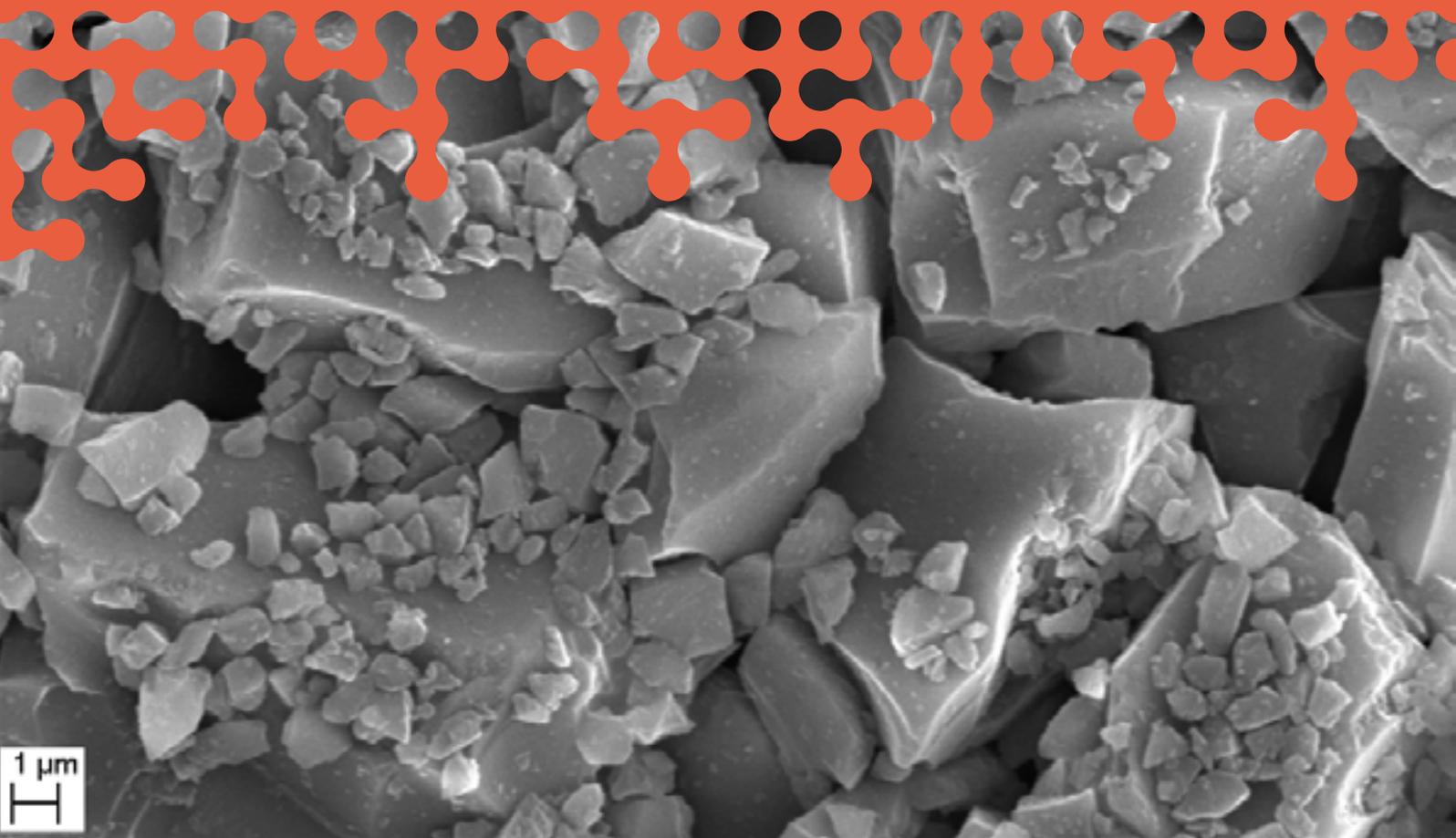


Connaître, évaluer, protéger

Dangers, expositions et risques relatifs à la silice cristalline

Avis de l'Anses
Rapports d'expertise collective

Avril 2019 - Édition scientifique

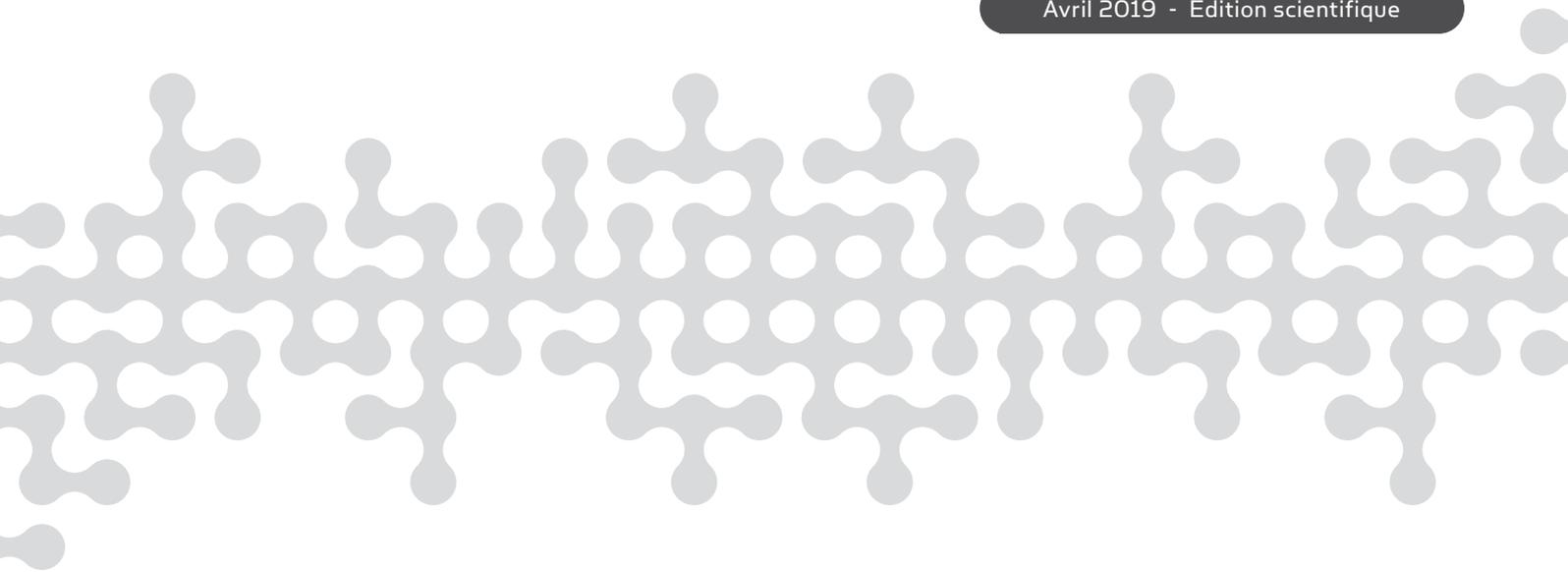


1 μm
H

Dangers, expositions et risques relatifs à la silice cristalline

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Avril 2019 - Édition scientifique



Le directeur général

Maisons-Alfort, le 25 avril 2019

AVIS

de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

**relatif à la « Mise à jour des connaissances concernant les dangers, expositions et risques
relatifs à la silice cristalline »**

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L. 1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses s'est autosaisie le 16 novembre 2015 pour la réalisation d'une expertise en vue de mettre à jour les connaissances concernant les dangers, expositions et risques relatifs à la silice cristalline et de proposer d'éventuelles mesures de réduction des risques et de prévention.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Dans le cadre des travaux du groupe « Emergence » du Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P), un signalement de risque de silicoses graves liées à l'usage de pierres reconstituées contenant de forts pourcentages de silice cristalline ($\geq 85\%$), a été transmis aux ministères concernés le 26 juin 2015 (référence 2015-rnv3p-016).

En effet, plusieurs publications décrivent dans différents pays, et notamment en Israël, en Espagne, en Italie et aux Etats-Unis des cas de silicoses graves liées à l'usage de pierres reconstituées (quartz + résine) utilisées pour la fabrication de plans de travail de cuisine et revêtements de salles de bains (« *artificial stone* »). Les travailleurs concernés sont ceux qui découpent le matériel et/ou le produisent et/ou l'installent chez des particuliers, particulièrement quand la découpe se fait à sec. Ces silicoses peuvent concerner des travailleurs très jeunes et les temps de latence peuvent être plus courts que ceux qui sont couramment observés pour une silicose.

Aux États-Unis, le NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) et l'OSHA (Occupational Safety and Health Administration) ont publié en Février 2015 un bulletin d'alerte concernant l'exposition à la silice des travailleurs durant la découpe de plans de travail manufacturés, suite à l'identification de plusieurs cas de silicoses concernant ces travailleurs.

Bien que les principales pathologies liées aux expositions professionnelles à la silice soient connues et indemnisées au titre de la reconnaissance des maladies professionnelles, ces cas de silicoses (dont certaines ayant nécessité des greffes pulmonaires) constituent un signal qui doit interroger les

expositions liées à l'utilisation de nouveaux matériaux, de nouveaux produits et en particulier ceux contenant des taux importants de silice. L'Anses a également été interrogée sur le développement croissant de l'utilisation de litières pour chat contenant de la silice et les risques associés pour les particuliers mais également, voire surtout, pour les professionnels qui les fabriquent ou les utilisent dans le cadre de leur activité professionnelle.

La silice cristalline a été classée en tant que substance cancérigène avérée pour l'Homme (groupe 1 du CIRC). A ce jour, elle n'a pas été classée au niveau européen (règlement CE n° 1278/2008, Classification, Labelling and Packaging « CLP »).

Les données de l'enquête Sumer 2010 indiquent que l'exposition à la silice cristalline concerne, en France, environ 294 900 salariés.

Des valeurs limites d'exposition professionnelle réglementaires sur 8h (VLEP 8h) sont fixées par le Code du travail (article R. 4412-149) pour les trois principales formes, dénommées polymorphes, de la silice cristalline : pour le quartz à 0,1 mg.m⁻³, pour la cristobalite et la tridymite à 0,05 mg.m⁻³.

Les silicoses liées aux travaux exposant à l'inhalation des poussières renfermant de la silice cristalline peuvent être reconnues en tant que maladie professionnelle au titre du régime général (tableau n° 25 en application des articles L.461-1 à 3 du Code de la sécurité sociale) ou du régime agricole (tableau n° 22 en application également des articles L.461-1 à 3 du Code de la sécurité sociale).

Enfin, des travaux récents semblent indiquer que les particules de silice pourraient être impliquées dans le déclenchement d'autres affections que la silicose et les cancers broncho-pulmonaires, à savoir : des maladies inflammatoires systémiques (sarcoïdose, lupus érythémateux disséminé, sclérodermie systémique progressive, polyarthrite rhumatoïde, etc.) ou d'autres pathologies (broncho-pneumopathie chronique obstructive, insuffisance rénale, etc.).

L'expertise visait à déployer les actions suivantes :

- 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 cancérigène 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 ;
- 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 ;
- 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 ;
- Evaluer les expositions aux différentes formes de silice cristalline en réalisant une étude bibliographique des études disponibles ;
- 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 ;

- 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 ;
- 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.

La silice amorphe a été exclue du champ de la saisine. Ainsi les dangers et effets sanitaires concernant la silice amorphe n'ont pas été développés dans l'expertise, bien qu'à des fins didactiques et comparatives, certaines parties du rapport abordent la silice amorphe.

Au cours de l'expertise, les « travaux exposant à la poussière de silice cristalline alvéolaire issue de procédés de travail » ont été inscrits en tant que cancérigènes par la directive (UE) 2017/2398 du 12 décembre 2017 sur la liste des substances, préparations et procédés de l'annexe I de la directive 2004/37/CE¹. Ceci, ajouté au fait qu'aucune utilisation par les consommateurs, en tant que substance ou mélange, entraînant une exposition importante à la silice cristalline par inhalation n'a été identifiée, a conduit l'Anses à ne pas proposer de classification ni d'étiquetage au niveau européen.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Evaluation des risques liés aux milieux aériens ». L'Anses a confié l'expertise à un groupe de travail ad hoc constitué par appel à candidatures public (GT « Silice cristalline »). Les travaux ont été présentés au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques entre septembre 2016 et mars 2019. Ils ont été adoptés par le CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » réuni le 14 mars 2019.

La réalisation de ces travaux s'est appuyée sur une synthèse et une analyse critique des données publiées dans la littérature (articles scientifiques, rapports institutionnels, normes d'analyse).

La collecte des informations nécessaires à la réalisation de cette expertise s'est également appuyée sur des auditions des représentants de différentes fédérations professionnelles, d'experts et des personnalités extérieures susceptibles d'apporter des informations et des données complémentaires relatives, notamment, à la filière de la silice cristalline et à l'analyse de silice cristalline dans la fraction ultra-fine des particules.

Différentes bases de données ont également été consultées pour compléter les informations transmises lors des auditions ou identifiées dans la littérature :

- La base de données « carrières et matériaux » gérée par le bureau de recherches géologiques et minières (BRGM) en partenariat avec le Ministère de la transition écologique et solidaire. Cette base est consultable sur le site Minéralinfo (« <http://www.mineralinfo.fr/> »).
- La base de données COLCHIC, qui recense l'ensemble des données d'exposition professionnelle recueillies dans les entreprises françaises par les Caisse d'assurance retraite et de la santé au travail (CARSAT) et l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS).

¹ Directive 2004/37 (CE) du Parlement européen et du Conseil du 29 avril 2004 concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes ou mutagènes au travail

- La base de données SCOLA (Système de COLlecte des informations des organismes Accrédités), gérée par l'INRS, qui recense les résultats de mesures d'évaluation d'exposition professionnelle réalisées par les organismes accrédités dans le cadre du contrôle réglementaire des valeurs d'exposition aux agents chimiques.
- La base de données du Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P), gérée par l'Anses, dans laquelle sont enregistrées les données des consultations réalisées au sein des centres de consultation de pathologie professionnelle (données démographiques du patient, pathologies, expositions, secteur d'activité, profession).
- La base de données de la caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) sur les maladies professionnelles.
- Les bases de données, gérées par la direction de l'animation de la recherche, des études et des statistiques (DARES), qui centralisent les résultats des enquêtes de Surveillance médicale des expositions aux Risques professionnels (SUMER) 2010 et 2017.

Les extractions des bases COLCHIC et SCOLA ont fait l'objet de rapports ad hoc réalisés par l'INRS. Ces résultats ont été intégrés au rapport d'expertise collective.

Enfin, une consultation internationale des agences ou autorités nationales dans les domaines de la santé publique et/ou de la santé au travail (Europe, Amérique du Nord, Australie) a été réalisée pour recueillir des informations sur l'exposition de la population professionnelle et générale à la silice cristalline, sur les évaluations des risques sanitaires conduites au niveau international, sur les maladies professionnelles et sur les recommandations existantes concernant les mesures préventives pour les travailleurs liées à leurs activités professionnelles, et pour la population générale.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GT ET DU CES

Le CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » a adopté les travaux d'expertise collective du GT « Silice cristalline » ainsi que ses conclusions et recommandations, objets de la présente synthèse, lors de sa séance du 14 mars 2019 et a fait part de cette adoption à la direction générale de l'Anses.

3.1. Synthèse des résultats

La silice cristalline (ou dioxyde de silicium, SiO_2) est un minéral naturellement présent dans la croûte terrestre. Parmi les trois polymorphes les plus fréquemment rencontrés : le quartz est le plus courant puis la cristobalite et la tridymite. Le quartz est présent dans la plupart des types de roches, de l'état de traces jusqu'à des teneurs supérieures à 90 %, comme dans les sables par exemple. La cristobalite est quant à elle présente naturellement dans les roches volcaniques ou les bentonites². La tridymite est plus rare que les deux autres formes. La silice cristalline est présente dans la plupart des matériaux naturels d'origine minérale à des teneurs supérieures à 0,1 %. De toutes les substances minérales, la silice cristalline est celle qui est la plus fréquente dans l'ensemble de la croûte terrestre ; il est également un composant commun à toutes les planètes telluriques.

■ Histoire et sociologie de la connaissance des risques sanitaires associés aux expositions à la silice cristalline

Considérée comme l'une des principales maladies professionnelles, maladie comparée, pour le 20^{ème} siècle, à ce qu'a pu représenter le choléra pour les maladies infectieuses au 19^{ème} siècle, la silicose pulmonaire a longtemps résumé la (quasi-)totalité des risques sanitaires associés aux expositions professionnelles à la silice cristalline. Des connaissances médicales, toxicologiques et épidémiologiques sur la diversité possible des effets sanitaires de la silice cristalline (pathologies auto-immunes notamment) ont pourtant été évoquées de longue date, en particulier dans la première moitié du 20^e siècle au Royaume-Uni, à l'initiative d'Edgar Leigh Collis, second inspecteur médical des usines de Sa Majesté, et du statisticien George Udny Yule.

La Conférence internationale sur la silicose organisée à Johannesburg en 1930 sous l'égide collaborative du Bureau International du Travail (BIT) et du syndicat d'employeurs de la Chamber of Mines du Transvaal a débouché sur la reconnaissance de la silicose comme pathologie professionnelle liée à l'exposition à la silice cristalline, dans les systèmes de protection sociale de plusieurs pays, au cours des décennies qui ont suivi. Toutefois, la définition de la silicose qui en découle s'avère restrictive (limitée à la forme chronique) et associée principalement au secteur minier. De plus, les autres effets sanitaires potentiellement liés à l'exposition professionnelle à la silice cristalline ne sont pas pris en compte. Cet événement a contribué à restreindre pour plusieurs décennies le champ d'étude des risques sanitaires de la silice cristalline et de la silicose elle-même.

Les travaux du GT « Silice cristalline » constituent une étape – française et contemporaine – dans cette histoire. Le contexte est celui d'un moment où d'autres agences sanitaires (telle l'Occupational Safety and Health Administration, OSHA, en 2016) viennent de procéder à l'actualisation de la réglementation des expositions professionnelles à la silice cristalline, et où l'Union européenne reconnaît le caractère cancérigène des procédés de production mobilisant la silice cristalline (directive (UE) 2017/2398).

² Les bentonites sont des argiles colloïdales, souvent générées par la modification d'un tuf (type de roche à structure vacuolaire) ou d'une cendre volcanique.

La mission du GT prolonge l'histoire des risques sanitaires de la silice cristalline, entre démarche d'expertise et définition sociale des maladies en cause, et vise à mieux comprendre les effets sanitaires liés aux expositions à la silice cristalline par une actualisation des connaissances, afin de proposer des moyens de prévention et de prise en charge qui, à terme, seront plus pertinents d'un point de vue de santé publique.

■ Etude de filière

L'étude de filière a mis en évidence que de nombreux secteurs d'activités sont concernés par la problématique de la silice cristalline, du fait de son ubiquité dans les matériaux naturels et de l'intérêt industriel que ce minéral représente. La filière de la silice cristalline est schématisée en Figure 1.

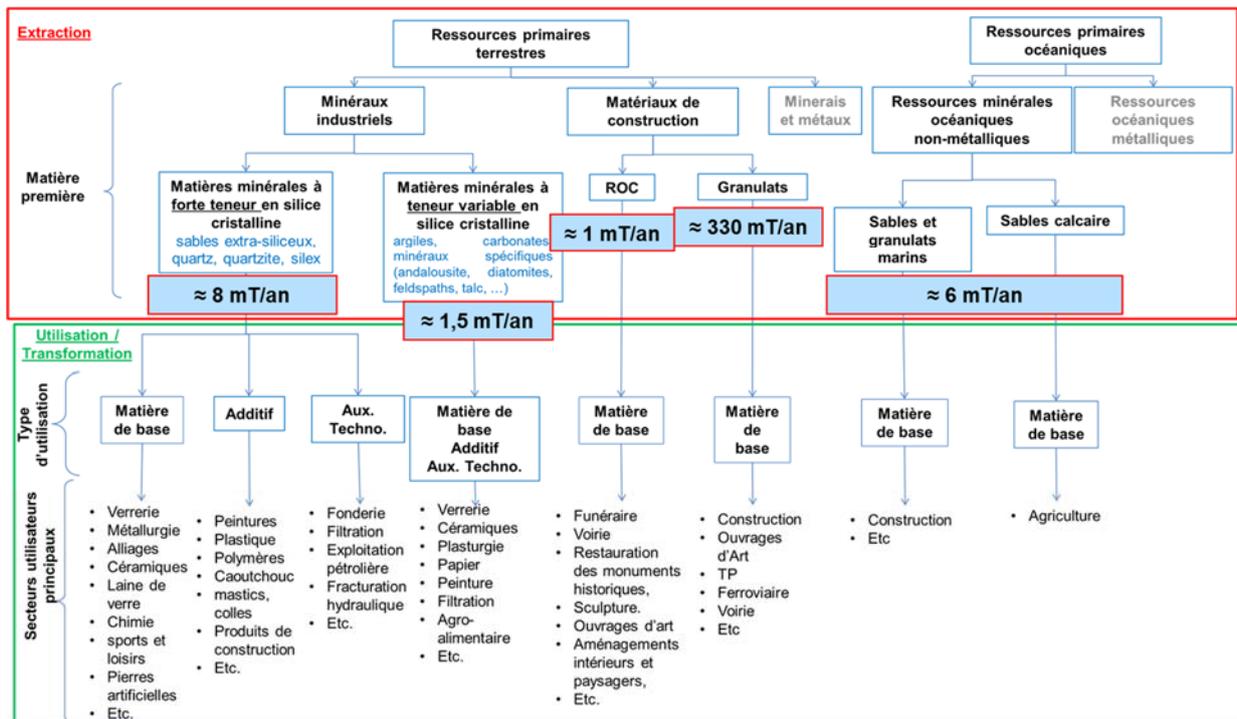


Figure 1 : Schéma de la filière silice cristalline

Extraction

Les matières minérales extraites pour leur teneur élevée en silice cristalline (> 80%), sont notamment les sables extra-siliceux, le quartz, le silex. D'autres minéraux industriels contenant des teneurs variables en silice cristalline sont également extraits.

Environ 4 200 carrières d'extraction de minéraux et matériaux de construction sont présentes en France, dont environ 3 200 carrières de granulats³, environ 500 carrières de Roches Ornementales et de Construction (ROC) et environ 500 carrières de roches ou minéraux industriels. Parmi ces dernières, 68 carrières produisent plus particulièrement de la silice industrielle. Les industries extractives représentent 60 000 emplois directs, et réalisent les opérations d'extraction et de première transformation (concassage, criblage).

En France, l'extraction des minéraux industriels représente 16 millions de tonnes annuelles, dont 8 millions pour le quartz et la cristobalite. Les sables extra-siliceux (teneur en silice cristalline supérieure à 98%) représentent 6,4 Mt/an.

³ Petits morceaux de roche (<125 mm) destinés à réaliser des ouvrages de travaux publics, de génie civil et de bâtiment.

Environ 6 millions de tonnes de granulats marins et sables calcaires sont extraits annuellement.

Utilisation/Transformation

Les minéraux industriels sont utilisés sous forme brute ou le plus souvent transformée ce qui leur confère une plus grande valeur ajoutée, soit en tant que matière première (verrerie, céramique, ...), soit comme auxiliaire technologique⁴ (moules de fonderie, fluide de forage, etc.), soit encore comme additif fonctionnel⁵ (papier/peinture/vernis/caoutchouc...).

L'étude de filière a constaté qu'il n'y avait pas de fabrication de plans de travail en « pierres artificielles » (composées à plus de 85 % de quartz) en France, mais que ce type de matériaux est importé sous forme de « tranches », puis usiné à façon en France par des marbriers. Des retouches peuvent être réalisées à la marge par des marbriers ou cuisinistes chez le particulier.

Concernant les matériaux de construction, à savoir les ROC et les granulats, ils contiennent tous de la silice cristalline à des teneurs variables. Ainsi, tous les secteurs utilisateurs de ces matériaux naturels et tous les secteurs intervenant sur les matériaux manufacturés à partir de ces matériaux naturels, à savoir essentiellement le bâtiment et les travaux publics, sont potentiellement concernés par une exposition à la silice cristalline.

Les granulats sont utilisés pour les travaux routiers et ferroviaires, les travaux de Voirie et Réseaux Divers (VRD), l'endiguement et autres usages pour infrastructures (58 %), pour la fabrication de bétons (32 %, principalement le Béton Prêt à l'Emploi (BPE)) et, dans une moindre mesure, pour les enrobés routiers (9 %) et les ballasts (1 %). Ainsi, les ouvrages particulièrement concernés sont les bâtiments et les ouvrages de génie civil en béton et les routes.

Le recyclage des déchets du BTP est réalisé sur des plateformes dédiées, soit en carrière, soit sur des sites spécifiques. Les volumes traités sont en constante augmentation pour atteindre les objectifs volontaires ou législatifs de recyclage (Loi du 17 août 2015 relative à la transition énergétique pour la croissance verte).

Les granulats recyclés sont utilisés en voirie, principalement pour la fabrication d'enrobés routiers ou pour le réaménagement des carrières. En France, ces granulats provenant de bétons de déconstruction ne sont actuellement pas ou peu recyclés pour la formulation de nouveaux bétons, à l'inverse de ce qui est fait dans d'autres pays d'Europe.

En ce qui concerne les ROC, les secteurs principalement concernés sont le bâtiment, les parements funéraires et la voirie.

Enfin, toute intervention en milieu naturel, dès lors qu'elle conduit à une manipulation des sols, est susceptible, selon la nature du sol, de générer une exposition à la silice cristalline (opérations agricoles, sondages, terrassement, etc.).

■ **Dispositions réglementaires - Tableaux de maladies professionnelles**

En France, les maladies professionnelles en lien avec une exposition à la silice cristalline et les critères de reconnaissance associés sont définis dans deux tableaux de maladies professionnelles : le tableau 25 dans le cadre du régime général (RG), et le tableau 22 dans celui du régime agricole (RA). Certaines différences existent entre ces deux tableaux, tant sur les maladies reconnues que sur les critères de reconnaissance. Ainsi, par exemple le lupus systémique est reconnu dans le tableau 22 du RA et pas dans le tableau 25 du RG, et les délais de prise en charge pour les

⁴ Élément nécessaire à la mise en œuvre d'un procédé de fabrication.

⁵ Élément entrant dans la composition de certains produits pour leur conférer des propriétés particulières.

pathologies autres que la silicose aiguë sont plus importants dans le régime agricole (Cf. Tableau 1).

Tableau 1 : Maladies professionnelles associées à la silice cristalline

Pathologie	Tableau 25	Tableau 22
Silicose aiguë	X	X
Silicose chronique	X	X
Sclérodémie systémique progressive	X	X
Lupus érythémateux disséminé (aujourd'hui désigné comme « lupus érythémateux systémique » (LES) ou plutôt « lupus systémique » par les spécialistes de la maladie)		X
Affections dues à l'inhalation de poussières minérales renfermant des silicates cristallins (kaolin, talc) ou du graphite : Kaolinose – Talcose – Graphitose	X	X
Affections dues à l'inhalation de poussières de houille : Pneumoconiose	X	X
Fibrose interstitielle pulmonaire diffuse non régressive, d'apparence primitive.	X	

Parmi les maladies professionnelles reconnues au titre des tableaux, le cancer broncho-pulmonaire (CBP) est reconnu uniquement en tant que complication de la silicose. Il peut toutefois être reconnu au titre du système complémentaire⁶, lorsqu'il est établi que celui-ci est essentiellement et directement causé par le travail habituel de la victime. La coexistence facteurs de risque extraprofessionnels comme le tabagisme empêche la plupart du temps cette reconnaissance.

Au niveau européen, la plupart des pays possèdent également une liste de maladies pouvant être reconnues dans un système de réparation après une exposition professionnelle à la silice cristalline. Toutefois, contrairement aux tableaux français, ces listes ne contiennent pas de critères de reconnaissance (critères médicaux, condition administrative d'admissibilité de la demande, expositions) ; tout au plus certaines de ces listes associent à la pathologie listée une série indicative de métiers.

Ces pays ont également recours à un système « hors-liste » ou « complémentaire » de reconnaissance, dans lequel la victime doit prouver l'origine professionnelle de sa pathologie. La

⁶ La caisse primaire peut reconnaître l'origine professionnelle de la maladie après avis motivé d'un Comité Régional de Reconnaissance des Maladies Professionnelles (CRRMP).

silicose est reconnue pour l'ensemble de ces pays. Le cancer broncho-pulmonaire (CBP) causé par la silice cristalline est reconnu comme maladie professionnelle en Allemagne et au Royaume-Uni, systématiquement en association à une silicose. Il peut être reconnu comme maladie professionnelle en Italie au titre du système « hors-liste ».

Les informations recueillies n'ont pas permis de savoir si d'autres pathologies causées par la silice cristalline ont déjà été reconnues comme maladie professionnelle au titre du système « hors liste » dans d'autres pays.

■ Dispositions réglementaires – Valeurs limites d'exposition professionnelles (VLEP)

Dans le cadre du Code du travail, la silice cristalline est actuellement reconnue comme agent chimique dangereux, mais pas comme cancérigène. Les règles propres au contrôle du risque chimique s'appliquent. Une VLEP-8h contraignante est définie pour chaque polymorphe : 0,1 mg.m⁻³ pour le quartz, 0,05 mg.m⁻³ pour la cristobalite et la tridymite. En présence de poussières alvéolaires contenant une ou plusieurs formes de silice cristalline ainsi que d'autres poussières non silicogènes, un indice d'exposition (IE) prenant en compte les niveaux d'exposition à chaque polymorphe ainsi qu'aux poussières alvéolaires non silicogènes est également défini⁷ et doit être inférieur à 1.

La directive 2017/2398 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2017⁸ modifie la directive 2004/37/CE concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes ou mutagènes au travail. Elle classe les « Travaux exposant à la poussière de silice cristalline alvéolaire issue de procédés de travail » comme cancérigènes, et définit une valeur limite pour la « poussière de silice cristalline alvéolaire » à 0,1 mg.m⁻³ sur 8h, quel que soit le polymorphe de la silice cristalline.

L'OSHA a établi en 2016 une VLEP-8h de 0,05 mg.m⁻³ pour la silice cristalline alvéolaire et proposé la valeur de 0,025 mg.m⁻³ comme valeur d'action. Cette dernière valeur correspond également à la valeur limite établie pour la silice cristalline par l'ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) en 2010.

L'ensemble de ces VLEP-8h sont des valeurs moyennes ne prenant pas en compte des pics d'exposition.

En France, le Code de la santé publique et la réglementation environnementale n'ont défini aucune valeur limite réglementaire pour la population générale.

Il est à noter que dans le cadre de la réglementation relative aux installations classées pour la protection de l'environnement (ICPE au sens des termes des articles L.511 du Code de l'environnement), certaines activités⁹ soumises à autorisation, une surveillance des émissions de poussières est imposée, mais ne prend pas en compte spécifiquement les émissions de silice cristalline. Des mesures de concentrations en silice cristalline peuvent être réalisées lors d'études d'impact, mais les données ne sont pas centralisées.

⁷ $IE = C_{PANS}/V_{PANS} + C_Q/V_Q + C_C/V_C + C_T/V_T$, avec C_{PANS} , C_Q , C_C , C_T les concentrations mesurées en poussières alvéolaires non silicogènes, en quartz, en cristobalite, en tridymite, et V_{PANS} , V_Q , V_C , V_T les valeurs limites respectives.

⁸ Parue au Journal Officiel de l'Union Européenne le 27 décembre 2017.

⁹ Activités d'exploitation de carrière (rubrique n°2510 de la nomenclature des ICPE), les installations de broyage, concassage, criblage, ensachage, pulvérisation, nettoyage, tamisage, mélange de pierres, cailloux, minerais et autres produits minéraux naturels ou artificiels ou de déchets non dangereux inerte (rubrique n°2515 de la nomenclature des ICPE), les stations de transit de produits minéraux pulvérulents non ensachés tels que ciments, plâtres, chaux, sables fillérisés ou de déchets non dangereux inertes pulvérulents - rubrique n°2516 de la nomenclature des ICPE), et les stations de transit de produits minéraux ou de déchets non dangereux inertes (rubrique n°2517 de la nomenclature des ICPE).

■ Méthodes de mesure

Les méthodes de mesure de silice cristalline normalisées et reconnues font intervenir un prélèvement de la fraction alvéolaire de l'aérosol¹⁰, suivi d'une analyse de la silice cristalline. Concernant l'échantillonnage, de nombreux dispositifs existent et peuvent être classés selon les débits de prélèvement mis en œuvre : haut débit (> 4L.min⁻¹), et bas débit (< 4 L.min⁻¹).

Parmi les préleveurs haut-débit, le CIP-10 présente l'inconvénient de sous-estimer la fraction la plus fine (< 2,5µm). Toutefois, d'après plusieurs études de terrain et en laboratoires comparant plusieurs dispositifs et techniques analytiques, les différentes méthodes de mesure de la silice cristalline ne conduisent pas à des résultats statistiquement distincts.

Les deux principales méthodes d'analyse de la silice cristalline sont la diffraction des rayons X (DRX) et l'analyse par infra-rouge à transformée de Fourier (IRTF). Ces techniques peuvent être mises en œuvre de manière directe ou bien indirecte (Cf. Figure 2). La DRX permet l'identification des matériaux cristallins présents dans l'échantillon contrairement à la IRTF qui n'analyse que les vibrations des liaisons moléculaires. Elle présente l'avantage de pouvoir anticiper des éventuelles interférences lors de l'analyse quantitative, et ainsi de choisir le pic de diffraction le plus adapté (non interféré et suffisamment sensible).

Les limites de quantification, pour des prélèvements d'une durée de 8h, s'échelonnent entre 0,012 et 0,17 mg.m⁻³ selon le dispositif de prélèvement et la technique analytique.

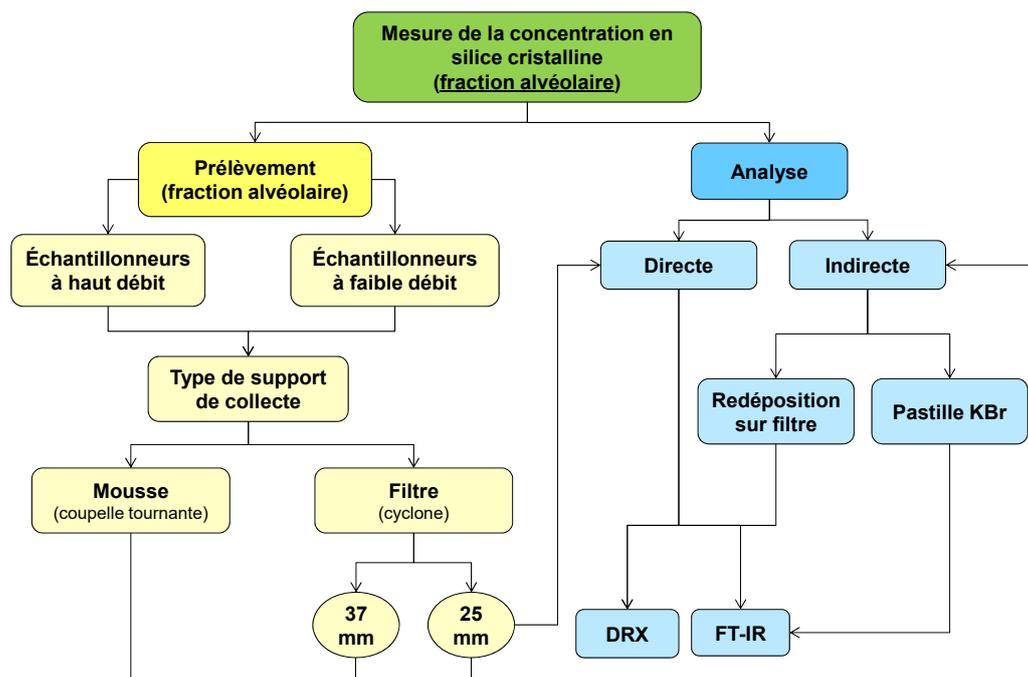


Figure 2 : Méthodes de mesure de la silice cristalline dans l'air

¹⁰ La fraction alvéolaire (en anglais « respirable fraction ») est définie par la norme EN 481 « atmosphère des lieux de travail - Définition des fractions de taille pour le mesurage des particules » et correspond à la fraction massique des particules inhalées qui pénètrent dans les voies aériennes non ciliées. La convention alvéolaire définit les spécifications-cibles pour les préleveurs de la fraction alvéolaire : le pourcentage de la convention de fraction alvéolaire à collecter, pour un diamètre aérodynamique en micromètres, doit être donné par une loi de distribution log-normale cumulée avec une médiane à 4,25 µm et un écart type géométrique de 1,5 (CEN, 1993).

A noter cependant que les méthodes de prélèvement et d'analyse utilisées actuellement ne permettent pas de prendre en compte trois paramètres susceptibles de modifier la réponse biologique et donc pathologique : les pics d'exposition au cours du poste de travail et *a fortiori* sur la durée de chaque emploi concerné, la distribution granulométrique dans la fraction alvéolaire (et en particulier la fraction fine et ultrafine), et la surface des particules inhalées (et en particulier la réactivité de surface liée aux particules fraîchement fracturées).

Il est également à noter que les méthodes de mesure environnementales de silice cristalline ne sont pas normalisées. La silice cristalline a parfois été analysée dans la fraction PM₄ (qui se rapproche de la fraction alvéolaire) ou bien également dans la fraction PM_{2,5} ou PM₁₀. Il n'existe pas non plus de méthodes de mesure normalisée de silice cristalline dans les particules ultrafines.

■ Données d'exposition à la silice cristalline

Extraction des bases de données COLCHIC et SCOLA

Les mesures enregistrées dans les bases de données COLCHIC et SCOLA ont été réalisées avec des objectifs différents (prévention pour COLCHIC et contrôle réglementaire pour SCOLA) et apportent un éclairage complémentaire sur les niveaux d'exposition. Les données transmises à l'Anses couvrent la période 1997-2016 pour COLCHIC et 2007-2016 pour SCOLA. Seules les données de mesures individuelles ont été analysées car considérées comme plus représentatives de l'exposition professionnelle.

Il est à noter que dans chacune des deux bases plus de 40% des mesures de quartz, plus de 90% des mesures de cristobalite et quasiment 100% des mesures de tridymite sont inférieures à la limite de quantification.

Sur la période 2007-2016, la base SCOLA contient 10 fois plus de mesures de silice cristalline que la base COLCHIC. Les secteurs d'activité investigués sont différents. Les secteurs d'activité les plus représentés en nombre de mesures au sein de la base SCOLA sur la période 2007-2016 sont les « industries extractives » (36% des mesures), la « fabrication de produits en caoutchouc et en plastique ainsi que d'autres produits minéraux non métalliques » (36% des mesures) et la « métallurgie » (7% des mesures). Dans COLCHIC, sur la même période, les secteurs d'activités qui ont fait le plus fréquemment l'objet de mesures sont : la « métallurgie » (29%), la « construction » (22%), et la « fabrication d'autres produits minéraux non métalliques ».

De manière globale, les niveaux d'exposition enregistrés dans le secteur de la construction affichent une baisse de 1997 à 2003 (Données COLCHIC), puis se sont stabilisés. Aucune tendance nette ne se dégage pour les autres secteurs d'activités. L'analyse plus spécifique des données sur les périodes 2009-2011 et 2015-2016 (périodes correspondant aux dates de réalisation des enquêtes SUMER 2010 et SUMER 2017) indique, pour la plupart des secteurs d'activités sur lesquels cette analyse a pu être réalisée, une augmentation statistiquement significative du nombre de mesures excédant 0,1 mg.m⁻³, 0,05 mg.m⁻³ et 0,025 mg.m⁻³ entre les deux périodes.

Les secteurs d'activités présentant les niveaux d'exposition les plus élevés sont les secteurs de la construction, des industries extractives, de la métallurgie et de la fabrication des produits minéraux non métalliques.

Les tâches présentant les médianes d'exposition les plus élevées pour chacune de ces deux bases de données sont les suivantes :

- COLCHIC : « opérations de finition : autres tâches non codifiées par ailleurs » dans « fonderie de fonte » (NAF 2451Z) ; « travaux de gros œuvre : autres tâches non codifiées par ailleurs » dans « gestion des sites et monuments historiques et des attractions touristiques similaires » (NAF 9103Z) ; « ébavurage, ébarbage manuel (meule, bande abrasive, couteau) » dans « fonderie de fonte » (NAF 2451Z); « usinage par abrasion

mécanique » dans « fonderie de fonte » (NAF 2451Z) (médianes allant de 0,07 à 0,13 mg.m⁻³).

- SCOLA : « autres travaux de gros œuvre, non codifiés, par ailleurs » dans la « construction d'autres bâtiments » (NAF 4120B), « usinage assemblage, soudage, collage, chaînes de montage, autres postes non codifiés par ailleurs » dans la « construction d'autres bâtiments » (NAF 4120B), « travaux de surfaces bétonnées : bouchardage, rectification, etc. » dans la « fabrication d'éléments en béton pour la construction » (NAF 2361Z), « conduite et surveillance de mélangeurs dans la fabrication de carreaux en céramique » (NAF 2331Z) (Médianes allant de 0,138 à 0,472 mg.m⁻³).

Les tâches pour lesquelles la proportion de mesures d'exposition excédant la VLEP-8h actuelle (0,1 mg.m⁻³) est la plus importante sont les « autres travaux de gros œuvre, non codifiés, par ailleurs » et l'« usinage, assemblage, soudage, collage, chaînes de montage, autres postes non codifiés par ailleurs » dans le secteur de la construction d'autres bâtiments (NAF 4120B), ainsi que la « conduite et surveillance de mélangeurs » dans la fabrication de carreaux en céramique (NAF 2331Z).

Les métiers pour lesquels les niveaux d'exposition dépassent le plus fréquemment la valeur limite actuelle de 0,1 mg.m⁻³ sont :

- SCOLA : finisseur (secteur construction d'autres ouvrages de génie civil), maçon-monteur industriel (secteur construction d'autres bâtiments), palettiseur (secteur Fabrication d'éléments en béton pour la construction) (médianes de 0,264 à 0,443 mg.m⁻³) ;
- COLCHIC : tailleur de pierre-marbrier (secteur taille, façonnage et finissage de pierres), ouvrier de finition (ébarbage, fonderie (secteur fonderie de fonte)), ébarbeur-ébavureur (métallurgie (secteur fonderie de fonte)) (médianes de 0,081 à 0,0865 mg.m⁻³).

Données de la littérature scientifique :

Une revue de la littérature à partir de l'année 2000 et relative aux données nord-américaines et européennes a permis de compléter les données d'exposition issues des bases de données COLCHIC et SCOLA. Elle met en lumière que selon les secteurs d'activité, les moyennes géométriques des expositions mesurées peuvent être très supérieures à 0,1 mg.m⁻³ (chantiers routiers (Hammond 2016, Middaugh *et al.* 2012), centrales électriques alimentées au charbon (Hicks et Yager (2006), fracturation hydraulique (Esswein *et al.*, 2013)).

Un focus a été réalisé sur le secteur d'activités le plus investigué, à savoir la construction. D'après les études retenues, les métiers les plus exposés (moyenne 8h) sont les sableurs (MG_{max} = 1,28 mg.m⁻³), démolisseurs (MG = 1,1 mg.m⁻³), travailleurs du béton (MG_{max} = 0,72 mg.m⁻³) (IRSST 2011, Garcia *et al.* 2014, Van Deussen 2014). Ces études soulignent qu'il est possible d'être surexposé à la silice cristalline en dépit de la mise en œuvre d'un dispositif d'aspiration à la source. Plusieurs études mettent en évidence que, malgré des niveaux d'exposition aux poussières alvéolaires contenant (ou pouvant contenir) de la silice cristalline inférieurs à 5 voire 3 mg.m⁻³, les niveaux d'exposition à la silice cristalline excèdent 0,1 mg.m⁻³ (Garcia *et al.* 2014, Van Deurssen *et al.* 2014, Bakke *et al.* 2001, Kirkeskov *et al.* 2016, Tjoe Nij *et al.* 2002). La plupart de ces études ne mentionnent pas si des mesures de protection collective ou individuelle ont été mises en œuvre au moment des prélèvements.

De manière générale, les niveaux d'exposition mesurés au cours d'une tâche sont plus élevés que les niveaux d'exposition mesurés sur une période de 8h.

Il n'a pas été réalisé de recherche dans la littérature pour documenter spécifiquement l'efficacité des moyens de prévention. Les dispositifs existants et leur efficacité dépendent principalement de l'outil utilisé, des tâches réalisées et des conditions environnementales. Néanmoins, parmi les études recensées, certaines visent à évaluer cette efficacité et concernent essentiellement des interventions sur du béton (découpe, perçage, sciage, meulage de béton). Elles confirment un

abaissement significatif des concentrations en silice cristalline avec l'utilisation d'un captage à la source ou un travail à l'humide, l'un éventuellement combiné à l'autre, avec une efficacité variable selon les méthodes retenues et parfois des valeurs résiduelles excédant les VLEP-8h.

Quelques études récentes se sont focalisées sur le secteur des plans de travail en pierres artificielles (Simcox *et al.* 1999, Phillips *et al.* 2013, Zwack *et al.* 2016, Qi & Echt 2016, Qi & Lo 2016, Cooper *et al.* 2016 et Johnson *et al.* 2017), et plus particulièrement les opérations de découpe, polissage, chanfreinage, etc. de ces plans à l'aide d'outils manuels portatifs (pneumatiques ou électriques). L'objectif était de documenter :

- Les niveaux d'exposition des opérateurs en lien avec les activités et les moyens de prévention sur la durée du poste de travail ;
- L'efficacité des moyens de prévention utilisés pour limiter cette exposition.

Les niveaux d'exposition à la silice cristalline mesurés lors de ces tâches peuvent être élevés (0,0578 à plus de 4 mg.m⁻³) et bien que le travail à l'humide, couplé avec un captage à la source, permette de réduire les expositions aux poussières alvéolaires et à la silice cristalline d'un facteur 10 (voire plus), les niveaux d'exposition restent élevés (> 0,05 mg.m⁻³).

Un focus a également été réalisé sur le secteur de l'agriculture puisqu'il n'est pas investigué dans les bases de données COLCHIC et SCOLA. Très peu d'études avec des mesures individuelles d'exposition à la silice cristalline ont été recensées. Elles soulignent (i) que les niveaux d'exposition à la silice cristalline peuvent être importants (> 0,1 mg.m⁻³), notamment dans le cas où le sol contient un pourcentage élevé de quartz et (ii) que pour une même nature du sol, le taux de quartz dans les poussières alvéolaires peut varier de manière notable. De nombreux déterminants influencent les niveaux d'exposition, notamment la nature des cultures réalisées, les procédés utilisés, la nature du sol et les conditions environnementales (humidité du sol, de l'air, vitesse du vent) (Swanepoel *et al.* 2010, 2011, 2018, Archer *et al.* 2002, Lee *et al.* 2004).

Données d'exposition en air ambiant / population générale

Aucune étude visant à évaluer les concentrations environnementales en silice cristalline dans l'air extérieur en France n'a été identifiée. Plusieurs études menées aux États-Unis, au Royaume-Uni et en Italie ont mesuré la silice cristalline en zone urbaine dans les PM₁₀¹¹ à des concentrations en moyenne inférieures à 3 µg.m⁻³, et dans les PM₄¹² inférieures en moyenne à 0,34 µg.m⁻³. Plusieurs études se sont intéressées à la contribution de certaines activités au bruit de fond en silice cristalline (mesures de silice cristalline dans PM₁₀ ou PM₄) : alentours de carrières de sable, proximité de terrils, alentours de chantiers (construction, démolition), etc. Les mesures de concentrations environnementales en silice cristalline restent généralement inférieures à 20 µg.m⁻³. Lorsque des valeurs plus élevées sont localement mesurées, c'est généralement que les prélèvements ont été réalisés dans l'environnement immédiat d'un site industriel avec émissions de silice cristalline et/ou dans des conditions climatiques et météorologiques contribuant significativement à accroître les niveaux de silice cristalline atmosphériques (épisode venteux, climat sec, courants chauds remontant d'Afrique...).

Bien qu'il n'ait été recensé aucune étude publiée documentant l'exposition de particuliers à la silice cristalline lors d'activités de bricolage, ceux-ci peuvent être exposés à des niveaux pouvant excéder 0,1 mg.m⁻³. Concernant l'utilisation de litière pour chat, leur manipulation peut conduire à des

¹¹ PM10 : désigne les particules dont le diamètre aérodynamique est inférieur à 10 micromètres.

¹² PM4 : désigne les particules dont le diamètre aérodynamique est inférieur à 4 micromètres.

niveaux d'exposition en silice cristalline pouvant atteindre 0,107 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ sur 24h (Audition IMA Europe¹³ et Eurosil¹⁴, le 07/09/2018).

Mesures de silice cristalline dans les particules ultrafines (PUF)¹⁵

Les mesures d'exposition à la silice cristalline concernant uniquement la fraction alvéolaire de l'aérosol, le groupe de travail s'est interrogé sur la présence de silice cristalline dans les PUF. Quelques études démontrent que les procédés mettant en œuvre une forte énergie peuvent émettre des quantités importantes en nombre de PUF. Toutefois, aucune étude n'a recherché la silice cristalline dans la fraction ultrafine de l'aérosol.

Lors d'une audition par le GT (le 08/02/2019), l'INERIS (Institut national de l'environnement industriel et des risques) a fait part des résultats d'une étude expérimentale de découpe et de perçage de matériaux de construction, travail préliminaire réalisé à la demande du Groupement National des médecins du Travail du BTP. Cette étude a mis en évidence la génération de particules nanométriques de silice cristalline. En pratique, aucune donnée n'est actuellement disponible dans la littérature permettant d'évaluer les risques sanitaires en rapport avec des particules ultrafines de silice cristalline.

■ **Prévalence d'exposition : enquêtes SUMER 2010 et 2017**

Selon l'enquête SUMER 2010, 294 852 salariés (effectif redressé) sont exposés à la silice cristalline, soit 1,36% (taux pondéré) de la population salariée couverte par l'enquête. Selon l'enquête 2017, le nombre et la proportion de salariés exposés à la silice cristalline sont en augmentation. Ainsi 365 194 salariés sont exposés à la silice cristalline (1,47% de la population salariée), soit une augmentation de 0,11 point (source DARES). Ces résultats sont susceptibles d'être sous-estimés, en raison des modalités de ces enquêtes. En effet, l'estimation des expositions à la silice cristalline est fondée sur le déclaratif des salariés concernant l'activité de la semaine ayant précédé la visite médicale et sur la connaissance des postes de travail qu'ont les médecins du travail.

En 2017, comme en 2010, le secteur d'activité ayant la plus grande proportion de salariés exposés est le secteur de la construction, avec un effectif de 170 414 travailleurs exposés à la silice cristalline (contre 156 800 en 2010), ce qui représente 12,3% des travailleurs du secteur (proportion pondérée identique à celle qui était observée en 2010). Suivent ensuite les secteurs « Autres industries manufacturières ; réparation et installation de machines et d'équipements » (9,3% en 2017 contre 3,5% en 2010), « Métallurgie et fabrication de produits métalliques à l'exception des machines et des équipement » (7,9% contre 5,3%) et « Fabrication de produits en caoutchouc et en plastique ainsi que d'autres produits minéraux non métalliques » (6,8% contre 5,5 %).

■ **Caractérisation de l'exposition professionnelle**

L'objectif de la caractérisation de l'exposition de la population professionnelle française à la silice cristalline a été d'estimer le nombre de personnes exposées au-delà d'un certain seuil, pour différents secteurs d'activité. Pour ce faire, les données issues des bases de données COLCHIC et SCOLA ont été croisées avec les données de prévalence des enquêtes Sumer 2010 et 2017 (cf. Figure 3).

¹³ IMA Europe (Industrial Minerals Association) / Association européenne des minéraux industriels - L'association rassemble les associations européennes par minéraux et compte plus de 500 compagnies.

¹⁴ Eurosil (European industrial silica producers) / Association des producteurs européens de silice - L'association regroupe des producteurs européens de silice industrielle et compte 40 membres.

¹⁵ PUF : particules dont le diamètre aérodynamique est inférieur à 0,1 micromètres, également appelées particules nanométriques non intentionnelles

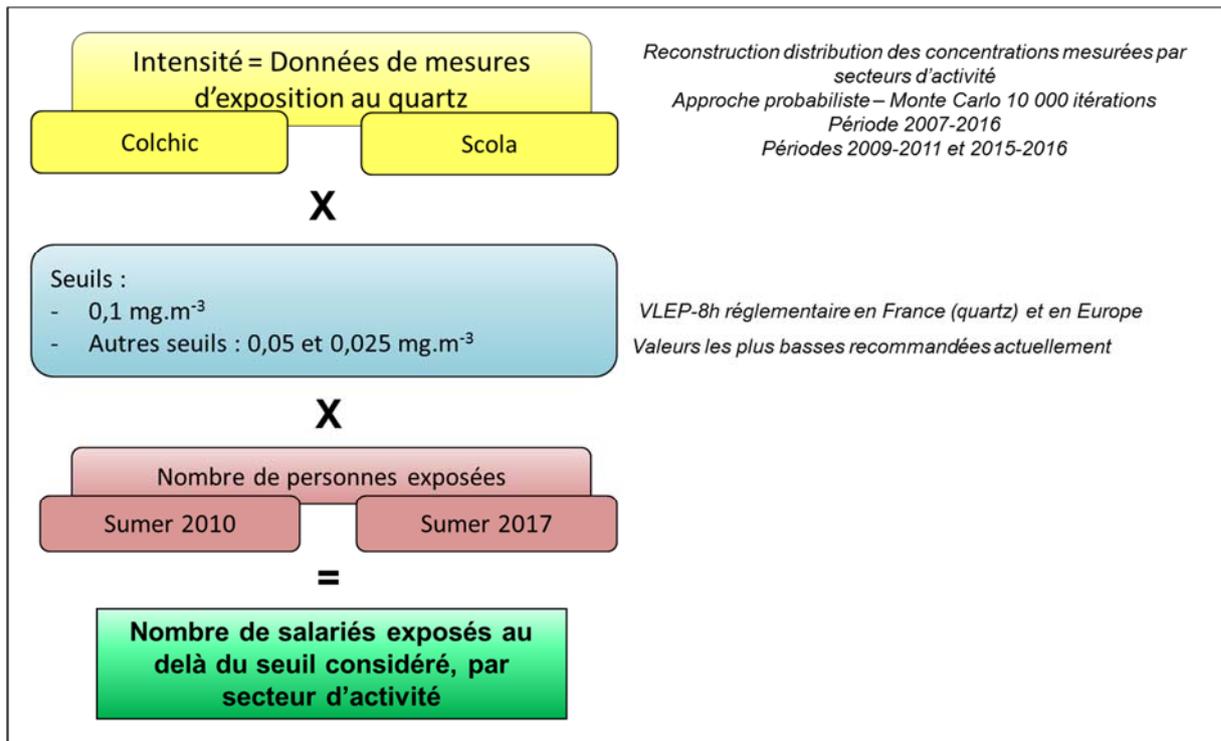


Figure 3 : méthodologie de la caractérisation des expositions

Les seuils pris en compte correspondent à la VLEP-8h réglementaire en France pour le quartz (0,1 mg.m⁻³), à la VLEP-8h recommandée pour la silice cristalline par différents organismes dont le SCOEL¹⁶, et l'OSHA¹⁷ (0,05 mg.m⁻³), et à la VLEP-8h la plus basse actuellement (0,025 mg.m⁻³), définie par l'ACGIH et retenue comme seuil d'action par l'OSHA.

Compte tenu du faible nombre de données d'exposition disponibles pour la cristobalite et la tridymite, cette caractérisation n'a été réalisée qu'à partir des données d'exposition au quartz.

Plusieurs estimations ont été calculées : une estimation globale à partir des données d'exposition enregistrées dans les bases COLCHIC et SCOLA sur la période 2007-2016, ainsi qu'une estimation plus fine à partir des données d'exposition déterminées au cours d'une période de temps proche de la période des enquêtes SUMER 2010 et 2017. Ces estimations n'ont pu être réalisées que pour les secteurs d'activité pour lesquels d'une part des mesures d'exposition étaient disponibles en nombre suffisant, et d'autre part des salariés étaient identifiés dans les enquêtes SUMER comme exposés à la silice cristalline (cf Annexe 1).

Selon la méthode suivie, entre 23 000 et 30 000 salariés seraient exposés au-delà de 0,1 mg.m⁻³, ce qui représente environ 8 % des salariés exposés à la silice cristalline (et 0,1 % de la population totale dont les enquêtes SUMER sont représentatives¹⁸). Parmi ces salariés, entre 14 600 et 22 400 sont issus du secteur de la construction¹⁹ (soit 66 à 75 % de la population totale exposée au-delà de 0,1 mg.m⁻³).

¹⁶ SCOEL : Scientific Committee on Occupational Exposure Limits

¹⁷ OSHA : Occupational Safety and Health Administration

¹⁸ Sachant que SUMER, depuis son édition 2017, est représentative de plus de 95% des salariés travaillant en France métropolitaine.

¹⁹ NAF 41 – Construction de bâtiments, 42 – Génie Civil et 43 – Travaux de constructions spécialisés

Environ 61 000 à 70 000 salariés seraient exposés au-delà de 0,025 mg.m⁻³, soit environ 19 à 21,5 % des salariés exposés à la silice cristalline (environ 0,3 % de la population salariée totale. Le secteur de la construction représente 61 à 69 % de la population exposée au-delà de 0,025 mg.m⁻³.

L'analyse par secteur d'activité indique que la proportion de salariés exposés au-delà des seuils a tendance à augmenter entre les périodes 2009-2011 et 2015-2016 pour les secteurs suivants :

- D'après les données SCOLA : Autres industries extractives²⁰ (*) (NAF08), Industrie chimique (NAF 20), Fabrication d'autres produits minéraux non métalliques²¹ (NAF 23), Métallurgie²² (NAF 24), Fabrication de produits métalliques, à l'exception des machines et des équipements (NAF 25),
- D'après les données COLCHIC : génie Civil (NAF 42), Travaux de construction spécialisés (NAF 43).

■ Effets sanitaires

Afin de mettre à jour les connaissances relatives aux effets sanitaires liés à la silice cristalline, le GT a en premier lieu identifié et effectué une relecture critique de trois rapports de synthèse récents publiés par des agences sanitaires au niveau européen et international (CIRC, 2012 ; OSHA 2013 ; et SWEA²³ 2014). Afin de compléter les données recensées dans ces rapports de référence, une revue de la littérature scientifique a été réalisée. Cette recherche concerne les publications parues à partir de 2009, date de parution des publications les plus récentes citées dans les rapports de référence. Compte tenu du grand nombre d'articles scientifiques parus en lien avec la silice cristalline depuis 2009 (plus de 8 000 publications identifiées), le GT s'est attaché dans un premier temps à identifier puis analyser les revues de synthèse, en mettant notamment en œuvre la méthode R-Amstar (aménagée) d'évaluation de la qualité méthodologique des revues. Des recherches bibliographiques complémentaires ont été réalisées dans un second temps afin d'investiguer les questions restant en suspens à l'issue de ces analyses.

Le schéma en Annexe 2 présente la méthode générale mise en œuvre par le GT pour la réalisation de la revue de la littérature concernant les effets sanitaires.

Silicose

La silicose chronique est une pathologie pulmonaire fibreuse progressive potentiellement fatale induite par une exposition professionnelle à la silice cristalline. Il existe d'autres formes de silicoses, la silicose accélérée et la silico-protéinose, qui sont des formes se rencontrant en cas d'exposition intense à très intense. Le lien causal entre exposition par voie respiratoire à la silice cristalline et silicose est bien établi. La silicose résulte spécifiquement de l'inhalation de silice sous forme cristalline. Selon l'OSHA, plusieurs facteurs d'exposition sont associés positivement à la progression de la silicose et sont également impliqués dans l'initiation de la pathologie :

- La concentration moyenne de silice cristalline,
- L'exposition cumulée au quartz ou à la silice cristalline alvéolaire,
- La durée d'exposition professionnelle (durée d'occupation d'un poste).

Une fois la silicose diagnostiquée, la progression de la pathologie se poursuit, même en l'absence d'exposition additionnelle. Les sujets atteints continuant d'être exposés une fois la maladie déclarée

²⁰ Ces résultats prennent en compte des données Sumer obtenues à partir d'un effectif brut de répondants inférieur à 100.

²¹ Ces résultats prennent en compte des données Sumer obtenues à partir d'un effectif brut de répondants inférieur à 100.

²² Ces résultats prennent en compte des données Sumer obtenues à partir d'un effectif brut de répondants inférieur à 100.

²³ SWEA : Swedish Work Environment Authority

sont néanmoins plus susceptibles de voir leur pathologie progresser par rapport à ceux qui n'ont pas subi d'exposition additionnelle.

Les revues récentes analysées confortent les éléments présentés dans les conclusions de l'OSHA. Des éléments complémentaires concernant les liens entre exposition à la silice cristalline et sévérité/progression de la pathologie sont disponibles. Plusieurs études épidémiologiques décrivent des relations dose-réponse significatives entre exposition cumulée à la silice cristalline, exprimée en $\text{mg.m}^{-3}\text{-années}$, et silicose observée à la radiographie pulmonaire (pour une exposition cumulée inférieure à $1 \text{ mg.m}^{-3}\text{-années}$) ou mortalité par silicose (à partir d'une exposition cumulée à la silice cristalline de $0,02 \text{ mg.m}^{-3}\text{-années}$). Les variations entre les différentes estimations sont dues aux différences de définitions employées pour l'estimation des expositions cumulées, à la diversité des secteurs étudiés, aux caractéristiques des études et à leur conception (en particulier la durée d'exposition ou de suivi), ainsi qu'à la prise en compte de facteurs additionnels variables d'une étude à l'autre.

Plusieurs études questionnent la pertinence de l'utilisation du scanner thoracique (tomodensitométrie ou TDM) par rapport à la radiographie pulmonaire standard dans le dépistage de la silicose. La TDM présente en effet une meilleure sensibilité que la radiographie pulmonaire simple, en particulier pour la détection de certaines anomalies comme l'emphysème ou les micronodules. De plus la variabilité inter-lecteur est plus faible que pour la radiographie pulmonaire standard (Leung *et al.* 2012). Il n'existe toutefois pas de recommandations validées de surveillance des sujets ayant été exposés à la silice cristalline. Contrairement à l'asbestose et à d'autres pathologies interstitielles diffuses, très peu de données sont encore disponibles sur des grandes séries.

Autres pathologies interstitielles

Plusieurs études rapportent une association entre une exposition professionnelle à la silice cristalline et la présence d'une pneumopathie infiltrante diffuse (PID) de type fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). Cependant la plupart de ces études sont antérieures aux critères actuels de diagnostic de FPI, plus stricts qu'auparavant, ou portent sur des effectifs restreints, ou enfin sont basées sur des évaluations des expositions professionnelles imprécises ou incomplètes. Ces associations doivent donc être précisées

La sarcoïdose est une maladie multi-systémique, caractérisée par la formation de granulomes épithélioïdes sans nécrose. Les causes en sont encore inconnues, cependant la conjonction de facteurs génétiques, infectieux et/ou environnementaux est maintenant bien admise (Valeyre *et al.* 2014), les deux organes cibles de la maladie, l'appareil respiratoire et la peau, étant d'ailleurs ceux en contact direct avec l'environnement. Parmi ces facteurs environnementaux, l'exposition à la silice est un de ceux suspectés. Cette suspicion repose sur des cas d'association de silicose avec une sarcoïdose (ayant d'ailleurs fait proposer le terme de silico-sarcoïdose), sur différentes histoires cliniques et sur quelques études épidémiologiques.

Cancer broncho-pulmonaire (CBP)

De nombreuses études en population professionnelle mettent en évidence un lien entre l'inhalation de silice cristalline et le cancer broncho-pulmonaire. Le CIRC a conclu que les preuves de cancérogénicité étaient suffisantes chez l'Homme pour le quartz et la cristobalite, et chez l'animal pour le quartz, et qu'elles étaient limitées chez l'animal pour la tridymite et la cristobalite, et a classé depuis 1997 la silice cristalline comme cancérogène pour l'Homme (groupe 1) (CIRC, 2012). D'autres agences gouvernementales ont également classé la silice cristalline en tant que cancérogène pulmonaire pour l'Homme (NIOSH 2002 ; NTP 2014).

Les nouvelles données analysées confirment ces conclusions et apportent des informations complémentaires concernant la relation dose-réponse entre l'exposition à la silice cristalline et le

cancer broncho-pulmonaire (Lacasse *et al.*, 2009 ; Delva *et al.*, 2016). Il est avéré qu'une exposition à la silice cristalline augmente le risque de CBP. Plusieurs études ont établi une relation dose-réponse entre une exposition à la silice cristalline et le CBP (pour une exposition cumulée à la silice cristalline à partir de 0,5 mg.m⁻³-années). Les ratios de mortalité standardisés (SMR) sont significatifs à la fois chez les travailleurs silicotiques et chez les travailleurs non silicotiques, bien que plus faibles chez ces derniers. La silicose est donc un facteur aggravant le risque de CBP. De plus, il n'a pas été identifié formellement de seuil. Enfin, comme pour les autres affections attribuées à la silice, il n'est pas possible, à partir des données épidémiologiques disponibles, de tester l'influence de certaines caractéristiques de l'exposition (débit de dose, distribution granulométrique, silice fraîchement fracturée).

Les études qui ont évalué l'interaction entre tabac et exposition professionnelle à la silice cristalline vis-à-vis du risque de cancer broncho-pulmonaire sont plutôt en faveur d'un effet additif voire multiplicatif (Delva *et al.*, 2016).

Cancers extra-pulmonaires

Quelques études rapportent des augmentations des cancers digestifs (cancers gastriques, intestinaux et gastro-intestinaux), du cancer de l'œsophage et du cancer du rein. Toutefois, aucune relation dose-réponse n'a pu être établie avec des expositions à de la silice cristalline en raison de limites présentes dans les études (petite taille d'échantillons, conception, absence de prise en compte de facteurs de confusion...).

Concernant plus particulièrement le cancer gastrique, une relation significative, a été mise en évidence dans une méta-analyse (Lee *et al.*, 2016), mais elle reste à confirmer compte tenu du peu de données quantitatives d'exposition disponibles et de l'absence de prise en compte des co-expositions.

Concernant le cancer du larynx, une seule étude (Chen et Tse, 2012) a conclu à une association faible avec l'exposition à la silice cristalline ou la silicose. Ces résultats restent fragiles (reconstitution des expositions basée sur le déclaratif des sujets et prise en compte des facteurs de confusion discutables).

Comme souligné par l'ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), il est à noter que ces cancers ont pour la plupart été observés dans le cadre d'études sur l'association entre l'exposition à la silice cristalline et le CBP. En conséquence, les études n'ont pas réalisé d'ajustements sur les facteurs de confusion spécifiques pour l'analyse des associations éventuelles avec des cancers autres que pulmonaires (Chen et Tse, 2012; NIOSH, 2002).

Pathologies respiratoires non malignes autres que la silicose

De nombreuses études indiquent que l'exposition professionnelle à la silice cristalline est associée à des pathologies respiratoires non malignes autres que la silicose. Selon l'OSHA, l'exposition à la silice cristalline alvéolaire augmente le risque de bronchite chronique, d'emphysème, d'altération des fonctions respiratoires et de mortalité par pathologie respiratoire non maligne. L'OSHA conclut qu'il existe une relation dose-effet entre l'exposition à la silice cristalline alvéolaire et le risque d'apparition de ces effets, tout en précisant que ces pathologies peuvent se développer en l'absence de silicose. Pour l'emphysème, l'exposition à la silice cristalline semble ne pas augmenter le risque chez les non-fumeurs. Pour toutes ces pathologies, l'effet du tabagisme peut être additif ou multiplicatif.

Les revues analysées dans cette expertise confortent ces conclusions de l'OSHA quant aux liens entre exposition à la silice cristalline et altérations des fonctions respiratoires (déclin du volume expiratoire maximal par seconde – VEMS – et du rapport de Tiffeneau). Ces revues ont investigué

la relation dose-réponse entre exposition à la silice cristalline et modification des résultats des explorations fonctionnelles respiratoires, sans toutefois être en mesure de définir un seuil d'exposition à la silice cristalline alvéolaire associé à un risque accru de troubles de la fonction pulmonaire en l'état actuel des connaissances.

Les paramètres des analyses spirométriques utilisés traditionnellement afin d'évaluer la fonction respiratoire dans les études épidémiologiques (VEMS et rapport de Tiffeneau) ne permettent pas d'évaluer les associations avec les atteintes respiratoires les plus précoces (atteintes des petites voies aériennes), mises en évidence *via* d'autres paramètres (DEM 25-75).

Dans le cas des pathologies respiratoires obstructives, une étude suggère que des expositions intermittentes à des concentrations élevées (ou pics d'exposition) de silice cristalline pourraient être à l'origine de l'induction d'une réponse inflammatoire et au déclenchement des effets à long terme (Hoet *et al.*, 2017).

L'importance du facteur de confusion « tabagisme » dans l'analyse des associations entre l'exposition à la silice cristalline et la prévalence de la BPCO et de la bronchite chronique est rappelée.

Les nouveaux moyens de mesure de l'inflammation (fraction exhalée du monoxyde d'azote (FeNO) et mesure de biomarqueurs dans le condensat de l'air expiré) restent à évaluer dans la surveillance des personnes exposées aux poussières de silice cristalline.

Tuberculose et autres infections respiratoires

Le risque de développer une silicotuberculose – complication de la silicose par une infection pulmonaire causée par des mycobactéries, en particulier le Bacille de Koch, augmente avec la durée d'exposition et la dose de silice cristalline inhalée. Certaines études en population professionnelle rapportent également un risque augmenté de tuberculose chez les travailleurs exposés à la silice en l'absence de silicose.

Le risque de développer une silicotuberculose est augmenté en cas de co-infection par le VIH et en cas de tabagisme.

Le diagnostic de tuberculose active sur silicose est difficile, du fait de manifestations cliniques non spécifiques et d'observation à la radiographie pulmonaire de lésions qui peuvent être difficiles à distinguer de celles de la silicose. Dans les pays à faible prévalence de tuberculose, se pose l'intérêt des tests de dépistage des formes latentes par détection de l'IGRA²⁴.

Pathologies rénales

La silice cristalline est responsable de deux types d'atteintes rénales : (1) les effets toxiques directs liés à l'accumulation de silice cristalline en quantité excessive dans le rein et (2) les effets toxiques indirects secondaires à une maladie auto-immune (MAI). L'association entre l'exposition à la silice cristalline et le risque de pathologie rénale a été investiguée dans plusieurs études. Un risque majoré de maladies rénales est souligné par les études, mais il est impossible d'affirmer qu'il est uniquement dû à la silice cristalline. En effet, la plupart de ces études ont estimé une association entre l'exposition à la silice cristalline et le risque de décès par insuffisance rénale sans tenir compte des causes sous-jacentes ou associées à l'insuffisance rénale (diabète, hypertension artérielle, co-exposition à des métaux lourds) à proprement parler, ni de la difficulté d'étude de l'insuffisance rénale du fait de son caractère tardif et asymptomatique et de l'absence habituelle de biopsie rénale permettant d'en faire un diagnostic précis. Les études établissant des relations dose-réponse (RDR)

²⁴ IGRA : Interferon-Gamma Release Assays – Test de dépistage de l'infection tuberculeuse latente par détection de production d'interféron gamma.

entre maladies rénales et exposition à la silice concernant de petits effectifs et présentent des résultats contradictoires. Une étude récente montre une augmentation de la prévalence des pathologies rénales chez les personnes atteintes de silicose. .

Pathologies auto-immunes

Plusieurs types d'études (séries de cas cliniques, études de cohorte, études cas-témoins) ont rapporté une association entre l'exposition à la silice cristalline et un spectre large de pathologies auto-immunes parmi lesquelles la sclérodémie systémique (SSc), la polyarthrite rhumatoïde (PR), le lupus érythémateux systémique (LES) et les vascularites ANCA²⁵. Globalement, les résultats de ces études indiquent que les expositions professionnelles à la silice cristalline, chez certains travailleurs pouvant par ailleurs présenter d'autres facteurs de risques de pathologies auto-immunes (prédisposition génétique, exposition à d'autres substances chimiques), sont susceptibles d'entraîner un risque accru de développer une maladie auto-immune.

Plusieurs études font état d'un lien certain entre exposition à la silice cristalline et survenue d'une SSc depuis près d'un demi-siècle. Des travaux récents indiquent que les études cas témoins et les études de cohorte aboutissent à la conclusion d'une association significative, que les analyses soient menées de manière séparée par type d'étude, ou bien considérées conjointement (Rubio-rivas et al. 2017). L'association SSc et Silice semble plus marquée chez les patients de sexe masculin et possiblement associée à des formes plus sévères de la maladie (McCormic et al. 2010, Miller et al. 2012 & Rubio-rivas et al. 2017).

Les données analysées concernant la PR sont en faveur d'une association certaine entre survenue de PR et exposition à la silice. Cette association est décrite sous le nom de syndrome de Caplan-Colinet. L'impact de la co-exposition avec le tabac et l'influence de l'exposition à la silice sur le statut sérologique avec présence d'ACPA (« anticorps anti-peptides citrullinés » spécifiques de la maladie) ne peut être évaluée avec fiabilité sur le plan épidémiologique, au vu des données actuellement disponibles.

Les données analysées concernant le LES confirment la prévalence plus importante d'antécédents d'expositions professionnelles à la silice cristalline chez les patients atteints de LES, par rapport aux populations-témoins non porteuses de LES. Certains travaux suggèrent que les patients exposés pourraient souffrir de formes plus sévères de LES, avec une mortalité plus grande chez les sujets exposés, et une fréquence plus importante des hospitalisations.

Concernant les vascularites à ANCA+, deux études récentes (revue systématique et méta-analyse) font état d'un risque accru de vascularites à ANCA+ chez les patients exposés à la silice. Plusieurs éléments limitent toutefois la généralisation de ces résultats, notamment le fait que les critères d'inclusion attestant de la présence d'une vascularite à ANCA+ sont hétérogènes et souvent définis par une atteinte rénale associée à une vascularite à ANCA, et non par le diagnostic de vascularite à ANCA+ en tant que tel.

²⁵ Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies (anticorps anticytoplasmiques de neutrophiles)

Un résumé des critères de causalité associés à ces quatre pathologies auto-immunes est présenté dans le tableau ci-après.

Tableau 2 : Evaluation du lien de causalité entre l'exposition à la silice cristalline et quatre pathologies auto-immunes

MAI / Critères de causalité	Polyarthrite rhumatoïde	Sclérodermie systémique	Lupus	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 ²⁶ 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 sclérodermie systémique	Silice et AAN ²⁷ dans les modèles murins lipidiques	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 +/-

Toutefois, les données actuellement disponibles concernant chaque pathologie considérée individuellement sont inadéquates pour déterminer des relations dose-réponses quantitatives, il est ainsi possible qu'une dose faible d'exposition suffise à développer une des pathologies auto-immunes suscitées.

Effets cardio-vasculaires

Les résultats d'une étude récente sur plus de 42 000 travailleurs en Chine mettent en évidence une tendance positive significative pour l'exposition cumulée à la silice cristalline et la mortalité par pathologie cardiaque (Liu *et al.*, 2014).

²⁶ NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3

²⁷ Anticorps antinucléaires

L'analyse des mécanismes sous-jacents à l'ensemble des pathologies liées à la silice cristalline précédemment identifiées est présentée dans la partie suivante.

Mécanismes d'action des particules de silice cristalline

De nombreuses études se sont intéressées aux mécanismes d'action de la silice cristalline et ont identifié plusieurs mécanismes majeurs impliqués dans les atteintes pulmonaires induites par la silice :

- Les dommages directs sur les cellules pulmonaires dus aux propriétés de surface spécifiques des particules de silice ;
- L'activation par les particules de silice des macrophages alvéolaires et/ou des cellules épithéliales alvéolaires conduisant (i) au relargage d'enzymes cytotoxiques, d'espèces réactives de l'oxygène et de l'azote, de cytokines inflammatoires et de chimiokines, (ii) à une mort cellulaire avec libération de la particule de silice, et (iii) au recrutement et à l'activation des polynucléaires neutrophiles et de macrophages, en particulier alvéolaires, supplémentaires ;
- L'implication de la charge négative de la surface des particules en tant que contributeur important à la cytotoxicité de la silice.

Concernant les propriétés de surface des particules de silice cristalline, des tests *in vitro* et *in vivo* (sur des tests cellulaires comme sur des modèles animaux) ont mis en évidence des effets toxiques beaucoup plus importants avec des particules de silice cristalline fraîchement broyée qu'avec des particules « vieilles » (Vallyathan *et al.*, 1988; Dalal *et al.*, 1990a Vallyathan *et al.*, 1995), suggérant que les surfaces des particules de silice cristalline fraîchement fracturée sont beaucoup plus réactives du point de vue chimique, aussi bien concernant la nature que l'intensité de la réponse biologique induite par les particules de silice cristalline.

La surface d'une particule de quartz fraîchement générée est très active vis-à-vis des trois grands mécanismes impliqués dans les maladies associées à une exposition à la silice cristalline : le stress oxydant, l'inflammation persistante et les lésions à l'ADN (IARC, 2012; Pavan et Fubini, 2017). L'inflammation persistante est considérée comme la principale cause de développement de la silicose, du cancer pulmonaire et des pathologies auto-immunes (Borm *et al.*, 2011; CIRC, 2012). Les espèces réactives de l'oxygène et les silanols²⁸ sont présents de manière prédominante ou *a minima* très augmentée à la surface des particules fraîchement fracturées, suggérant une implication dans le mécanisme toxique des particules de silice.

Toute modification ou occultation de la surface des particules de silice cristalline est susceptible de modifier, augmenter ou inhiber leur toxicité. Les quatre groupes d'impuretés de surface suivants ont fait l'objet d'études :

- Les impuretés métalliques. Il est généralement admis que les sels d'aluminium inhibent la pathogénicité de la silice (Bégin *et coll.*, 1987; Donaldson *et coll.*, 2001; Duffin *et coll.*, 2001; Knaapen *et coll.*, 2002; Le Bouffant *et coll.*, 1977; Nolan *et coll.*, 1981; Schins *et al.*, 2002) tandis que les sels de fer ont une action plus complexe. Ces derniers activent la toxicité à faible concentration (Castranova *et al.*, 1997; Elias *et al.*, 2002; Fubini *et al.*, 1995) et vont l'inhiber à des concentrations élevées (Ghiazza *et al.*, 2011).
- Les minéraux en contact étroit avec la silice. Il est établi depuis longtemps que la silice associée aux argiles est moins voire non toxique (CIRC, 1997). Des études expérimentales indiquent que le carbone associé au quartz peut également réduire sa réactivité biologique (Ghiazza *et al.*, 2013).
- Les polymères déposés à la surface des particules. L'utilisation d'agents d'enrobage externe des particules, tels que des surfactants lipidiques, des protéines et des polymères (notamment le

²⁸ Composés chimiques contenant au moins un atome de silicium directement lié à un groupe hydroxyle

polymère polyvinylpyridine-N-oxyde ou PVPNO) induit une réduction de la toxicité de la silice (Donaldson et Borm, 1998 ; Nolan *et al.*, 1981).

- La fonctionnalisation de surface. La fonctionnalisation des groupes chimiques (principalement des silanols) présents à la surface de la particule de silice, généralement avec des organosilanes, est mise en œuvre afin de réduire la toxicité du quartz (Ferenc *et al.*, 2015 ; Vallyathan *et al.*, 1991).

Les données épidémiologiques et expérimentales disponibles ne mettent pas en évidence de différences en termes de toxicité et de potentiel cancérigène entre les différents polymorphes de la silice cristalline.

Aucune donnée n'est actuellement disponible dans la littérature pour évaluer la toxicité des particules ultrafines de silice cristalline. Néanmoins, par analogie avec les données toxicologiques comparant les particules nanométriques et microniques de même composition chimique, une réactivité biologique plus importante des particules ultra-fines à masse égale de silice est attendue (Karlsson *et al.*, 2009 ; Guichard *et al.*, 2012 ; Porquin *et al.*, 2017 ; Ta *et al.*, 2018 ; Kuska *et al.*, 2014 ; Stone *et al.*, 2017).

À défaut de mesure standardisée de la demi-vie des particules de silice cristalline dans les organes, l'absence de solubilité dans les liquides biologiques (Utembe *et al.*, 2015) et les résultats des études de rétention chez des travailleurs ayant été exposés à ces particules (Pairon *et al.*, 1994) sont en faveur d'une biopersistance de ces particules dans les tissus ou liquides biologiques. De plus, les études chez l'animal ont mis en évidence le fait que, parallèlement à leur cytotoxicité, les particules de silice cristalline induisent une inflammation pulmonaire persistante même après arrêt de l'exposition, ainsi qu'une altération de la clairance médiée par les macrophages, ce qui entraîne une accumulation et une persistance des particules dans les poumons (CIRC, 1997). Par ailleurs, la silice cristalline est la phase minérale la plus représentée après les micas (en pourcentage des espèces minérales des particules minérales en rétention) dans les poumons de sujets sans exposition professionnelle connue (Paris *et al.*, 2011).

Concernant plus spécifiquement la cancérogénicité des particules de silice cristalline, le mécanisme chez l'Homme n'est pas établi. Selon le CIRC (1997 ; 2012), les données chez l'animal indiquent que trois mécanismes sont impliqués : (i) une génotoxicité indirecte causée par l'altération de la clairance médiée par les macrophages alvéolaires induisant une inflammation pulmonaire persistante, suivie de la libération d'oxydants ; (ii) la génération de radicaux libres extracellulaires induisant un épuisement des défenses anti-oxydantes, des lésions des cellules épithéliales, puis finalement une prolifération de cellules endommagées ; (iii) une génotoxicité directe due à l'internalisation des particules de silice cristalline par les cellules épithéliales pulmonaires, suivie d'une génération intracellulaire de radicaux libres. D'après le CIRC, l'hypothèse privilégiée quant au mode d'action est une génotoxicité indirecte induite par l'inflammation, même si d'autres mécanismes, potentiellement initiés en parallèle, ne peuvent être exclus.

Les publications récentes analysées apportent des éléments complémentaires sur ces mécanismes et soulèvent des questions autour de la relation entre génotoxicité et inflammation. L'existence de lésions de l'ADN induits par les particules de silice cristalline est confirmée, mais le caractère direct de la relation entre inflammation et dommages à l'ADN est discuté.

Une méta-analyse non quantitative (hétérogénéité et nombre limité des études) a permis de soutenir l'hypothèse selon laquelle l'exposition à différents types de particules, dont la silice, est associée à une augmentation significative des échanges de chromatides sœurs, et une augmentation des micronoyaux (Bonassi *et al.* 2016).

L'exposition des animaux par voie aérienne, intra-péritonéale ou gastro-intestinale provoque une augmentation significative de l'oxydation de l'ADN dans les tissus, le sang et les urines. Un effet génotoxique est observé dans les tissus rapidement après l'exposition (dose unique), ce qui laisse

prévoir des conséquences en termes de génotoxicité, non seulement à court terme mais également à long terme (biopersistance). L'hypothèse selon laquelle le mécanisme de génotoxicité de la silice cristalline est secondaire, résultant de l'inflammation, n'est pas confirmée par d'autres études. Celles-ci concluent qu'il n'existe aucune preuve expérimentale directe en accord avec la notion selon laquelle l'inflammation est un prérequis pour l'oxydation de l'ADN dans le poumon.

Prenant en compte les résultats obtenus avec différents types de particules (amiante, diesel, quartz, carbone nanométrique), il est observé que les particules génèrent une génotoxicité dose-dépendante, sans seuil spécifique, avec mention que les effets à faibles doses n'ont pas été bien étudiés (Moller *et al.* 2013).

■ Données de santé en France

Données du Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P)

Sur la période 2001-2017, 4 506 problèmes de santé en relation avec le travail (PRT) associés à la silice ont été recensés dans la base RNV3P. Les pathologies les plus nombreuses sont le cancer broncho-pulmonaire (CBP) qui représente près de 40% des PRT, suivi de la silicose (26% des PRT), de la Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) (8% des PRT), des pneumopathies infiltrantes diffuses (PID) (6% des PRT), et de la sclérodémie systémique (4,5% des PRT). L'emphysème représente 1,7% des PRT. Quelle que soit la pathologie, l'exposition et l'imputabilité, quatre secteurs d'activité ressortent majoritairement :

- La construction (NAF 43+42+41+(45-NAF93)) qui regroupe 36% des PRT liés à des expositions à de la silice cristalline.
- Les industries extractives (NAF 05+06+07+08+09+10-NAF93) qui regroupent 17% des PRT liés à des expositions à de la silice cristalline.
- La métallurgie (NAF 24+25) qui regroupe globalement 11% des PRT liés à des expositions à de la silice cristalline.
- La fabrication de produits en caoutchouc et en plastique ainsi que d'autres produits minéraux non métalliques (NAF 23+24) qui regroupe 10% des PRT liés à des expositions à de la silice cristalline.

Hormis pour la silicose, le secteur de la construction est le secteur qui regroupe le plus grand nombre de PRT pour chaque pathologie, jusqu'à 48% pour le CBP et 47% pour la sclérodémie systémique. La silicose est principalement identifiée dans le secteur des industries extractives (40%).

La silicose et la sclérodémie systémique sont principalement diagnostiquées avec une imputabilité moyenne/forte, alors que l'imputabilité associée au CBP, à la BPCO, aux PID et à l'emphysème est majoritairement faible.

Données relatives aux maladies professionnelles

Dans le cadre du régime général, sur les cinq dernières années disponibles (2012-2016) : entre 200 et 275 maladies professionnelles en lien avec le tableau 25 ont été reconnues annuellement, ce qui représente entre 0,4 et 0,5% de l'ensemble des maladies professionnelles reconnues sur la même période. Les silicoses aiguës ou chroniques représentent 74 à 82% des maladies professionnelles reconnues dans ce tableau, suivies par la sclérodémie systémique (4 à 10%), le cancer broncho-pulmonaire primitif (4 à 9%), la pneumoconiose due à l'inhalation de poussières de houille (0 à 4%), la fibrose interstitielle pulmonaire diffuse non régressive d'apparence primitive (1 à 2,5%). Aucun cas de tuberculose n'a été reconnu depuis 2014 dans le cadre du tableau 25.

L'incidence de la silicose semble décroître au fil des années, tandis que le nombre de sclérodermies systémiques est en légère augmentation, et le nombre de cancers broncho-pulmonaires primitifs reste constant.

Pour plus de la moitié des maladies professionnelles (MP), le secteur d'activité n'est pas renseigné. Les secteurs d'activité les plus concernés sont : Métallurgie (NAF 24 et 25), Construction (NAF 41, 42 et 43), Fabrication des produits minéraux et non métalliques (NAF 23), Industries extractives (NAF 08), Autres industries manufacturières (NAF 32), Industrie automobile (NAF 29).

Dans le cadre du régime complémentaire, 46 maladies professionnelles ont été reconnues en lien avec une exposition à la silice cristalline au cours de ces 20 dernières années (entre 0 et 4 maladies professionnelles par an). Les plus fréquemment reconnues sont le cancer broncho-pulmonaire, en l'absence de silicose (26%), la « bronchopneumopathie sans précision » (7%).

Au niveau du régime agricole, entre 0 et 3 cas de MP sont reconnus annuellement au titre du tableau 22 selon les années.

■ **Risques pour le travailleur**

En 2016, l'OSHA a évalué, pour différents niveaux d'exposition cumulée, les excès de risques individuels de mortalité par cancer du poumon, de mortalité par silicose et maladies respiratoires non malignes ou de morbidité par silicose. Quel que soit l'événement de santé considéré, les excès de risques individuels calculés sont supérieurs à 1 pour 1000 pour une exposition cumulée de 45 ans à 0,1 mg.m⁻³. Les excès de risques individuels calculés pour des expositions cumulées de 45 ans à 0,05 et 0,025 mg.m⁻³, bien que plus faibles, sont toujours supérieurs à 1 pour 1000, quel que soit l'événement de santé considéré.

L'évaluation des risques réalisée par l'OSHA concernant les risques de mortalité par insuffisance rénale n'a pas été jugée suffisamment robuste par le groupe de travail pour être retenue, en raison des limites évoquées précédemment sur les pathologies rénales.

La problématique de la pertinence de l'évaluation des risques cumulés est soulevée : pour une même exposition cumulée, les risques liés à des expositions faibles sur le long terme sont-ils comparables à ceux induits par des expositions intermittentes mais intenses ? En l'absence de données permettant de répondre à cette question, le groupe de travail a considéré les évaluations de risques réalisées par l'OSHA comme pertinentes.

3.2. Conclusions du CES

L'objectif de cette expertise était de mettre à jour les connaissances concernant les dangers, les expositions et les risques sanitaires relatifs à la silice cristalline, en vue de proposer des mesures de prévention et de réduction des risques.

La silice cristalline (ou dioxyde de silicium, SiO₂) est un minéral naturellement présent dans la croûte terrestre. Parmi les trois polymorphes les plus fréquemment rencontrés, le quartz est le plus courant puis la cristobalite et la tridymite. Le quartz est présent dans la plupart des types de roches, de l'état de traces à des teneurs supérieures à 90 % comme dans les sables par exemple. La cristobalite est quant à elle présente naturellement dans les roches volcaniques ou les bentonites²⁹. La tridymite est plus rare que les deux autres formes. La silice cristalline est présente dans la plupart des matériaux naturels d'origine minérale à des teneurs supérieures à 0,1 %.

Histoire et sociologie de la connaissance des risques sanitaires associés aux expositions à la silice cristalline

La silicose pulmonaire a longtemps représenté la (quasi-)totalité des risques sanitaires associés aux expositions à la silice cristalline. Sa reconnaissance mondiale à l'occasion de la Conférence internationale de Johannesburg en 1930 comme pathologie professionnelle associée principalement au secteur minier marque une avancée considérable dans l'histoire de la santé au travail. Cette conférence a toutefois imposé une définition restrictive de la silicose, en concentrant les connaissances sur le seul secteur minier, au détriment d'une prise en compte des risques dans d'autres secteurs d'activité où les salariés sont exposés à la silice cristalline, en négligeant des formes aiguës ou précoces de la silicose, et en retardant l'étude des liens possibles entre les expositions à la silice cristalline et d'autres effets sanitaires tels que les pathologies auto-immunes.

Fort de ces enseignements, le travail conduit, au même titre que les travaux récents d'autres agences sanitaires telles que l'OSHA (2016), s'est attaché à proposer une vue plus représentative de la diversité des formes d'exposition à la silice cristalline et des pathologies que celles-ci peuvent occasionner.

Etude de filière

Du fait de l'ubiquité de la silice cristalline, l'étude de filière a mis en évidence que de très nombreux secteurs sont concernés par une exposition des travailleurs à cette substance. Les principaux secteurs d'activité concernés sont les industries extractives (minéraux industriels, matériaux de construction, ressources minérales océaniques, minerais et métaux), puis les secteurs utilisateurs et les secteurs transformateurs des matières premières extraites. Les ressources secondaires³⁰ sont aussi concernées par la silice cristalline notamment par le biais du recyclage des déchets du BTP.

L'ensemble des carrières et mines est concerné par les expositions à la silice cristalline, mais à des échelles différentes selon la teneur en silice cristalline des matières extraites. Ainsi certaines d'entre elles, comme les sables extra-siliceux, le quartz et le silex, sont extraites pour leur teneur élevée en silice cristalline (> 90 %) ; alors que d'autres contiennent entre moins de 1% (calcaire) à environ 60 % (schistes) de silice cristalline. Les granulats³¹ peuvent quant à eux contenir jusqu'à 80 % de silice cristalline.

²⁹ Les bentonites sont des argiles colloïdales, souvent générées par la modification d'un tuf (type de roche à structure vacuolaire) ou d'une cendre volcanique.

³⁰ Ressource issue de déchets ou de coproduits industriels pouvant venir en substitution des ressources primaires extraites des carrières.

³¹ Petits morceaux de roche (<125 mm) destinés à réaliser des ouvrages de travaux publics, de génie civil et de bâtiment (d'après audition FNTP, 2015).

En France, les matériaux de construction, et plus particulièrement les granulats, représentent environ 330 millions de tonnes extraites par an soit 95 % des matériaux extraits. Les minéraux industriels à très forte teneur en silice cristalline (tous types), à l'instar des autres minéraux industriels, représentent environ 8 millions de tonnes extraites.

La silice industrielle, ainsi que les matières minérales et matériaux contenant de la silice sont utilisés en tant que matière première, additif ou auxiliaire technologique avec ou sans transformation, dans une multitude d'applications (verrerie, fonderie, chimie, caoutchoucs, peintures, construction avec en particulier bétons, parements funéraires, etc.). La silice cristalline se retrouve donc dans une grande variété de produits de consommation courante pouvant être à l'origine d'une exposition de la population générale.

Concernant plus particulièrement la filière des plans de travail en pierre artificielle, aucun site de fabrication de plans de travail n'a été identifié sur le territoire français. Ces plans de travail sont fabriqués dans d'autres pays européens, notamment l'Espagne, puis importés en France sous forme de tranches où ils sont stockés, découpés et rectifiés à façon, puis installés chez le particulier. Des retouches peuvent être réalisées à la marge par des marbriers ou cuisinistes chez le particulier.

Les secteurs d'activité intervenant en milieu naturel, dès lors qu'une manipulation des sols est mise en œuvre, peuvent également être concernés par des expositions à la silice cristalline, en fonction de la nature du sol et des interventions. C'est notamment le cas pour les activités de terrassement, de perçage de tunnel ou agricoles lors de la préparation des terres, des opérations de récolte, ou de l'exploitation des systèmes d'irrigation.

Méthodes de mesure en hygiène industrielle

Concernant les méthodes de mesure normalisées pour la silice cristalline, il existe une grande variété de dispositifs pour le prélèvement individuel en fraction alvéolaire. Les études de comparaison n'ont pas mis en évidence de différence significative entre ces dispositifs de prélèvement en termes de résultats, même si certains apparaissent plus sensibles à la granulométrie des particules collectées. Les dispositifs à haut débit de prélèvement ($> 4 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$) permettent de collecter des quantités de matière plus importantes notamment lors de prélèvement sur des tâches de courte durée. Certains dispositifs permettent par ailleurs de réaliser une analyse directe, sans préparation, des supports de collecte, limitant la variabilité au niveau des résultats d'analyse. En fonction du contexte d'exposition, un dispositif sera préféré à un autre.

D'un point de vue analytique, la teneur en silice cristalline peut être évaluée par diffraction des rayons X (DRX) ou par spectroscopie infra-rouge à transformée de Fourier (IRTF). Bien que les performances des deux techniques soient équivalentes, l'analyse par DRX présente l'avantage de permettre d'identifier, en plus de la silice cristalline, les phases minérales présentes dans les échantillons dont la composition est inconnue. Cette situation est fréquente notamment dans le secteur du BTP, moins dans le cas des industries extractives pour lesquelles le matériau est généralement mieux connu. De plus, la connaissance des autres phases minérales permet de mieux prendre en compte les éventuelles interférences analytiques.

Données d'exposition à la silice cristalline et caractérisation de l'exposition professionnelle en France

La valeur limite d'exposition professionnelle sur 8h (VLEP-8h) est de $0,1 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ en France pour le quartz, et de $0,05 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ pour la cristobalite et la tridymite.

Matériau granulaire utilisé dans la construction. Un granulat peut être naturel, artificiel ou recyclé (norme EN 12620, d'après audition FNTP, 2015).

D'après l'enquête Sumer 2017, en France près de 365 000 travailleurs seraient exposés à la silice cristalline, ce qui correspond à environ 1,47 % de l'ensemble des salariés, tout secteur d'activité confondu, soit une légère augmentation par rapport aux données de l'enquête de 2010³².

Les données d'exposition analysées dans le cadre de cette expertise proviennent de plusieurs sources : données d'exposition des bases COLCHIC, SCOLA, matrices emplois-expositions et littérature scientifique. L'ensemble de ces données d'exposition convergent pour indiquer que quatre secteurs d'activité sont plus particulièrement concernés, avec des niveaux d'exposition à la silice cristalline plus élevés et des dépassements fréquents des valeurs limites actuelles :

- La construction ;
- La Fabrication de produits minéraux non métalliques ;
- La Métallurgie ;
- Les industries extractives.

Il s'agit de secteurs d'activité « historiques », au sens où les expositions y sont documentées depuis plusieurs années.

D'après les données issues des bases COLCHIC et SCOLA, les tâches les plus exposantes sont les travaux de gros œuvre et les tâches d'usinage, assemblage dans le secteur de la construction de bâtiment, la conduite et surveillance de mélangeurs dans la fabrication de carreaux de céramiques.

Les métiers dont les niveaux d'exposition dépassent le plus fréquemment la valeur limite actuelle sont : finisseur (secteur construction d'autres ouvrages de génie civil), maçon-monteur industriel (secteur construction d'autres bâtiments), palettiseur (secteur Fabrication d'éléments en béton pour la construction), tailleur de pierre-marbrier (secteur taille, façonnage et finissage de pierres), ouvrier de finition (ébarbage, fonderie (secteur fonderie de fonte)), ébarbeur-ébavureur (métallurgie (secteur fonderie de fonte)).

L'analyse de ces données n'a pas mis en évidence de secteurs d'activité « émergents » en matière d'exposition à la silice cristalline.

Les données des enquêtes Sumer 2010 et 2017 ont été croisées avec les données d'exposition COLCHIC et SCOLA sur la période 2007-2016. Parmi les effectifs pris en compte, représentant 74 à 87 % de la population exposée à la silice cristalline dans Sumer, entre 23 000 et 30 000 travailleurs seraient exposés à la silice cristalline à des niveaux excédant $0,1 \text{ mg.m}^{-3}$ (dont près de 66 à 75 % sont issus du secteur de la construction) et plus de 60 000 travailleurs seraient exposés à des niveaux excédant $0,025 \text{ mg.m}^{-3}$ (dont 61 à 69 % issus du secteur de la construction).

En croisant les données des enquêtes Sumer avec les données d'exposition COLCHIC et SCOLA correspondant aux dates de réalisation de ces enquêtes (périodes 2007-2009 et 2015-2016 pour les enquêtes de 2010 et 2017 respectivement), le nombre et la proportion de travailleurs exposés à des niveaux de silice cristalline excédant les valeurs de $0,1$; $0,05$ ou $0,025 \text{ mg.m}^{-3}$ sont en augmentation, notamment pour les secteurs suivants : « industries extractives », « industrie chimique », « fabrication d'autres produits minéraux non métalliques », « métallurgie », « fabrication de produits métalliques, à l'exception des machines et des équipements », et les secteurs du « génie civil » et des « travaux de construction spécialisés ».

Les quelques études disponibles dans la littérature visant à évaluer l'exposition ou bien l'émissivité lors d'activités d'usinage des plans de travail en pierres artificielles soulignent des niveaux d'exposition particulièrement importants lors de la réalisation de certaines tâches comme le chanfreinage et le polissage.

³² En 2010, la proportion de salariés exposés à la silice cristalline était de 1,36 %.

Dans le secteur agricole, quelques études mettent en évidence des expositions à la silice cristalline pouvant, selon la nature du sol et les conditions d'exposition, excéder la valeur de $0,1 \text{ mg.m}^{-3}$.

De manière générale, les niveaux d'exposition sont significativement abaissés par un travail à l'humide et/ou un captage à la source. Cependant, l'utilisation de l'une ou l'autre de ces techniques ou l'association des deux n'est pas toujours suffisante, les niveaux résiduels pouvant conduire au dépassement des VLEP actuelles. L'efficacité de la réduction des niveaux d'empoussièrement est en effet variable, et dépend des outils et des dispositifs utilisés.

Certaines études soulignent que le taux de quartz dans les poussières alvéolaires n'est pas systématiquement corrélé au taux de quartz dans les matériaux bruts, et ce quel que soit le secteur d'activité. Plusieurs études mettent en évidence des niveaux d'exposition particulièrement élevés en silice cristalline ($> 0,1 \text{ mg.m}^{-3}$), même pour des niveaux en « poussières alvéolaires sans effet spécifique » relativement bas. Ainsi, le respect de la valeur limite existante pour les « poussières alvéolaires sans effet spécifique »³³, telle que définie par la réglementation, ne dispense pas de mesures d'exposition à la silice cristalline.

Les données sur la distribution granulométrique de la silice cristalline, et plus particulièrement sur sa présence dans les fractions les plus fines, sont actuellement très rares dans la littérature. Quelques études indiquent que les procédés mettant en œuvre une forte énergie peuvent émettre des quantités importantes en nombre de particules ultrafines (particules de diamètre $< 100 \text{ nm}$). Une étude préliminaire récente semble confirmer la présence de silice cristalline parmi ces particules ultrafines lors d'opérations de découpe de béton et granite. Seule une étude s'est intéressée à la distribution granulométrique massique de la silice cristalline sans faire état de la présence de particules ultrafines.

Hors influence directe de sources d'émission, les concentrations environnementales en silice cristalline dans l'air extérieur établies par différentes études (dont aucune n'a été réalisée en France) sont généralement comprises entre 1 et $3 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$. Ces niveaux sont influencés par l'environnement immédiat des prélèvements (par exemple présence d'un site industriel avec émissions de silice cristalline) et par les conditions climatiques et météorologiques pouvant conduire à des valeurs plus importantes qui, sauf cas exceptionnel, restent inférieures à $20 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$.

Il n'a pas été identifié de données d'exposition à proximité de travaux agricoles. En France, il n'existe pas de données d'exposition à la silice cristalline de riverains autour de sites industriels et d'extraction émetteurs de silice cristalline.

Effets sanitaires chez l'homme

Silicose et autres pathologies interstitielles

L'exposition professionnelle à la silice est associée de manière certaine à plusieurs atteintes pulmonaires, regroupant la silicose chronique, la silicose accélérée et la silico-protéinose. La définition médicolégal de la silicose remonte à la Conférence internationale de Johannesburg en 1930 et est fondée sur la présence dans le parenchyme pulmonaire de nodules fibro-hyalins caractéristiques, avec présence de particules faiblement biréfringentes en lumière polarisée en sa périphérie, ou nodules silicotiques. Cette définition a exclu les formes de lésions histologiques précoces et les formes ganglionnaires isolées de la silicose. Toutefois, plusieurs travaux montrent que les formes ganglionnaires isolées, avec présence de nodules silicotiques dans les ganglions hilaires ou médiastinaux, constituent une forme précoce de la silicose pulmonaire, dont elles sont un facteur de risque avéré, indépendamment des niveaux d'exposition cumulée à la silice cristalline.

³³ VLEP-8h réglementaire actuelle pour les poussières sans effet spécifique – fraction alvéolaire = 5 mg.m^{-3} (L'article R 4222-10 du Code du travail). Il est à noter que cette VLEP-8h est en cours de réactualisation.

Concernant la silicose, une relation dose-réponse significative a été établie de manière bien documentée, sur la base de données autopsiques, radiologiques (fondées sur la radiographie pulmonaire standard), et enfin sur des données de mortalité par silicose (à partir d'une exposition cumulée à la silice cristalline de 0,02 mg.m⁻³-année).

Si la dose cumulée d'exposition exprimée en mg.m⁻³-année, constitue le facteur le plus important dans le développement de la silicose, la progression de la pathologie augmente lentement pendant plusieurs décennies après arrêt de l'exposition, possiblement à cause de la poussière de silice cristalline encore retenue dans les poumons. Ainsi, l'arrêt de l'exposition ne permet pas nécessairement de prévenir le développement ou la progression de la pathologie. Les sujets atteints continuant d'être exposés une fois la maladie déclarée sont néanmoins plus susceptibles de voir leur pathologie progresser par rapport à ceux qui n'ont pas subi d'exposition additionnelle.

La présence d'une pneumopathie infiltrante diffuse (PID) de type fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) ou d'une sarcoïdose a été associée à une exposition à la silice cristalline, mais les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour expliquer ces relations de manière précise.

Plusieurs études ont souligné l'apport de la tomodensitométrie thoracique (TDM ou scanner thoracique) *versus* la radiographie pulmonaire (RP) standard dans le diagnostic de la silicose, avec une meilleure sensibilité, ainsi que pour certaines des pathologies associées, comme l'emphysème ou la présence d'une PID. Il n'existe toutefois pas d'étude permettant d'évaluer la spécificité de la TDM, ni d'établir une relation dose-réponse basée sur cet examen. Quelques protocoles de surveillance et de dépistage des travailleurs exposés à la silice cristalline ont été proposés, essentiellement basés sur la radiographie pulmonaire standard, mais aucune recommandation validée n'a été établie.

Cancer Broncho-pulmonaire (CBP) et autres cancers

Depuis le classement de la silice cristalline comme cancérogène pour l'Homme par le CIRC en 1997, confirmé en 2012, toutes les études publiées dans le domaine ont confirmé le lien entre la dose d'exposition cumulée à la silice cristalline et le développement du cancer broncho-pulmonaire (CBP). Le risque de CBP est majoré en présence d'une silicose pulmonaire, mais les études récentes ont également confirmé l'existence d'un risque significatif indépendamment de la silicose. Les limites de ces études concernent essentiellement la précision des reconstitutions de l'exposition à la silice cristalline et la prise en compte souvent insuffisante des facteurs de confusion (co-expositions, tabagisme).

Concernant la relation dose-réponse, aucun seuil n'est identifié. Le risque est significatif, même pour les niveaux d'exposition les plus faibles (à partir de 0,5 mg.m⁻³-années). Les études récentes montrent un effet additif voire multiplicatif du tabagisme sur le risque de CBP.

Concernant les autres cancers, aucune association avec une exposition à la silice cristalline n'est avérée, mais un lien avec les cancers digestifs est suggéré.

Pathologies respiratoires non malignes autres que la silicose

Concernant les pathologies respiratoires non malignes autres que la silicose – altérations des fonctions respiratoires sous forme de réduction des débits expiratoires, Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO), emphysème, tuberculose, il existe une relation dose-réponse significative pour la mortalité par pathologies respiratoires non malignes.

Les données des publications récentes utilisant des techniques d'étude de la fonction respiratoire par boucles débits-volumes, sont insuffisantes pour détecter une maladie des petites voies aériennes chez les sujets exposés à la silice cristalline.

Même si les silicotiques représentent une population à risque de tuberculose, des excès de tuberculose ont été observés chez les travailleurs exposés à la silice cristalline, en l'absence de silicose. Il n'existe quasiment pas de données récentes sur les autres infections à mycobactéries en lien avec une exposition à la silice cristalline. Le dépistage par tests sanguins immunologiques type

IGRA (dosage de l'interféron gamma) dans un pays à faible prévalence de tuberculose est intéressant, surtout chez des ouvriers venant de pays à forte endémie de tuberculose et exposés aux poussières de silice cristalline, mais aucune donnée n'est disponible en France actuellement.

De nouveaux examens sont discutés pour le diagnostic précoce des pathologies bronchiques et alvéolaires (fraction exhalée du monoxyde d'azote (FeNO) et mesure de biomarqueurs dans le condensat de l'air expiré). Peu de données ont à ce jour été publiées et l'intérêt d'une surveillance des personnes exposées aux poussières de silice cristalline par ces méthodes reste à évaluer.

Pathologies rénales

L'association entre l'exposition à la silice cristalline et le risque de pathologie rénale a été investiguée dans plusieurs études. Un risque majoré de maladies rénales est souligné par les études, mais il est impossible d'affirmer qu'il est uniquement dû à la silice cristalline. En effet, la plupart de ces études ont estimé une association entre l'exposition à la silice cristalline et le risque de décès par insuffisance rénale sans tenir compte des causes sous-jacentes ou associées à l'insuffisance rénale (diabète, HTA, co-exposition à des métaux lourds) à proprement parler, ni de la difficulté d'étudier l'insuffisance rénale du fait de son caractère tardif et asymptomatique et de l'absence habituelle de biopsie rénale permettant d'en faire un diagnostic précis.

Maladies auto-immunes

Concernant les maladies auto-immunes, l'existence d'une association significative entre une exposition à la silice cristalline et la sclérodémie systémique, le lupus systémique et la polyarthrite rhumatoïde est confirmée, en particulier chez les hommes. L'évolution récente des connaissances sur les vascularites à ANCA+, faisant de cette entité un ensemble hétérogène, ne permet pas de conclure à l'existence d'une association avec la silice cristalline. Les données actuelles sont insuffisantes pour établir une relation dose-réponse pour les pathologies auto-immunes.

Autres pathologies

L'existence d'une relation avec d'autres pathologies, notamment cardio-vasculaires, est évoquée sans qu'il soit possible de conclure spécifiquement sur le rôle des particules de silice cristalline.

Mécanismes d'action des particules de silice cristalline

Les principaux effets biologiques de la silice cristalline observés chez l'animal exposé par inhalation ou voie intra-trachéale sont la génération de réactions inflammatoires, de fibrose et de cancer. Les effets relatifs à l'inflammation sont compatibles avec l'activation d'une réponse immune et la facilitation d'un processus auto-immun. La silice cristalline induit une génotoxicité *in vivo*, et *in vitro* sur cultures cellulaires. En dépit du fait que les données disponibles aux faibles doses sont parcellaires, d'une part l'hypothèse d'absence de seuil reste la plus raisonnable compte tenu des données de génotoxicité évoquant à la fois un mécanisme direct et indirect et d'autre part, les effets génotoxiques semblent être dose dépendants.

Les effets inflammatoires dépendent des caractéristiques physicochimiques (taille, forme, chimie de surface) et de la distribution des contaminants à la surface des particules. Les relations entre les caractéristiques des échantillons et la nature des effets biologiques (par exemple internalisation des particules par les cellules, production d'espèces réactives de l'oxygène et de l'azote, activation de la réponse inflammatoire, lésions de l'ADN) sont à ce stade hypothétiques, et loin d'être complètement établies.

Concernant l'intensité des réponses biologiques induites, les surfaces des particules de silice fraîchement fracturée sont plus réactives que les surfaces « âgées » du point de vue chimique. Peu de données sont disponibles sur l'origine de l'échantillon de silice cristalline utilisés dans les études expérimentales, les modalités de préparation notamment le broyage, la distribution granulométrique et les caractéristiques physico-chimiques, alors même que ces paramètres peuvent influencer les

propriétés toxicologiques de la silice cristalline. L'étude des modifications de l'état de surface suggère que la variabilité du potentiel toxique du quartz – « Variability of quartz Hazard » en anglais – pourrait provenir, tant pour les études toxicologiques que pour l'exposition des travailleurs, du processus de génération des particules (qui détermine taille, forme et état de surface), du traitement thermique préalable, et des impuretés minérales et métalliques présentes. La distribution des sites réactifs à la surface des particules (radicalaires, acides, donnant liaison hydrogène), et notamment des groupes silanols semble aussi jouer un rôle important dans cette variabilité, ces derniers ayant une configuration particulière sur les surfaces fracturées.

Plusieurs questions restent ouvertes, notamment la relation entre inflammation et génotoxicité, la place de l'inflammation dans le cancer et dans les maladies auto-immunes.

Les données de la littérature sont insuffisantes pour évaluer le rôle de la fraction ultrafine dans la toxicité des échantillons des particules de silice cristalline. Toutefois, par analogie avec de la silice amorphe, la réactivité des particules ultrafines est présumée supérieure à celle des particules alvéolaires.

Risques pour les travailleurs

Les excès de risques individuels calculés par l'OSHA pour une exposition cumulée de 45 ans à la VLEP-8h actuelle (soit $0,1 \text{ mg.m}^{-3}$) sont supérieurs à 1 pour 1000, que ce soit pour la mortalité par cancer du poumon, la mortalité par silicose et maladies respiratoires non malignes ou la silicose pulmonaire. Les excès de risques individuels calculés pour des expositions cumulées de 45 ans à $0,05$ et $0,025 \text{ mg.m}^{-3}$, bien que plus faibles, sont toujours supérieurs à 1 pour 1000, quel que soit l'événement de santé considéré.

Pour rappel, d'après l'exploitation des données d'exposition et de prévalence réalisée dans l'expertise, entre 23 000 et 30 000 travailleurs seraient exposés à la silice cristalline à des niveaux excédant $0,1 \text{ mg.m}^{-3}$ et plus de 60 000 exposés à des niveaux excédant $0,025 \text{ mg.m}^{-3}$ en France.

Il faut également rappeler l'absence de prise en compte des pics d'exposition, fréquents en milieu professionnel, dans l'évaluation des risques sanitaires associés à une exposition cumulée à la silice cristalline. En effet, la capacité de ces pics à déclencher des désordres inflammatoires, cancérogènes et immunitaires respiratoires, indépendamment des niveaux cumulés d'exposition, reste actuellement mal connue.

Enfin, les travaux montrent l'absence de différence entre le quartz et la cristobalite concernant les effets sanitaires associés.

Risques pour la population générale

Les quelques données connues sur les niveaux d'exposition à la silice cristalline de la population générale ne permettent pas de réaliser une évaluation des risques sanitaires.

En conclusion, au regard des niveaux d'exposition observés actuellement en France et des excès de risques disponibles dans la littérature, l'existence d'un risque sanitaire particulièrement élevé (supérieur à 1 pour 1 000)³⁴ pour la population professionnelle exposée à la silice cristalline est confirmée. La valeur actuelle de la VLEP-8h de $0,1 \text{ mg.m}^{-3}$ n'est pas suffisamment protectrice.

³⁴ Pour information cette valeur est 10 à 100 fois supérieure aux valeurs classiquement utilisées pour la gestion d'un risque (Dankovic et Whittaker, 2015 ; NIOSH, 2017 ; 2018 ; Anses, 2017)

3.3. Recommandations du CES

Prévention en milieu professionnel

Le CES tient en préambule à rappeler la nécessité d'appliquer la hiérarchie des mesures de prévention définies par la directive 2004/37/CE concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes ou mutagènes au travail. En effet, les « travaux exposant à la poussière de silice cristalline alvéolaire issue de procédés de travail », sont désormais considérés comme cancérigènes car ils ont été inscrits sur la liste des substances, préparations et procédés de l'annexe I de cette directive de 2004 par la directive (UE) 2017/2398 du 12 décembre 2017.

Le CES recommande plus particulièrement pour la protection de la population professionnelle :

- 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 cancérigènes.
- De réviser les VLEP pour la silice cristalline, compte tenu des risques sanitaires mis en évidence, sans faire de distinction entre les différents polymorphes.
- De mesurer la teneur en silice cristalline directement par prélèvement atmosphérique de la fraction alvéolaire, quel que soit le secteur d'activités concerné. L'exposition à la silice cristalline ne doit pas être extrapolée, ni à partir du taux de silice cristalline dans les matériaux bruts, ni à partir des résultats de mesures en « poussières alvéolaires sans effet spécifique » telles que définies par la réglementation. De même, les mesures en silice cristalline doivent être réalisées, indépendamment des niveaux mesurés en « poussières alvéolaires sans effet spécifique », y compris quand ces derniers sont inférieurs à leur VLEP.
- De choisir, comme méthode de mesure, le dispositif de prélèvement haut ou bas débit en fonction de ses limites intrinsèques et des caractéristiques du prélèvement (durée, concentration en silice attendue, présence potentielle de particules ultrafines), et d'utiliser la diffraction des rayons X (DRX) afin de mieux appréhender la problématique des interférences. L'analyse directe du support de prélèvement est à privilégier lorsque cela est possible.
- De généraliser la mise en place de mesures de prévention telles que le travail à l'humide et/ou le captage à la source en vérifiant systématiquement au préalable leur efficacité en fonction des outils et techniques utilisées, y compris dans les chantiers mobiles.
- De réaliser un effort de sensibilisation aux risques liés à l'exposition à la silice cristalline et aux mesures de prévention auprès des professionnels, et ce quel que soit le secteur d'activité, incluant aussi bien les secteurs traditionnels (extraction, BTP...) que les secteurs plus récents (exemple des secteurs mettant en œuvre des pierres artificielles...).

Surveillance médicale en milieu professionnel

Afin d'améliorer la surveillance médicale des travailleurs exposés, le CES recommande :

- 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 place de la tomodensitométrie thoracique (TDM) dans le dépistage de la silicose et des pathologies associées (emphysème, PID...) chez des sujets ayant été exposés professionnellement.
- 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 cancérigènes broncho-pulmonaires.

- 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.
- 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 sclérodémie 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.

Toutes ces étapes apparaissent nécessaires à l'établissement de recommandations en matière de surveillance médicale des sujets exposés ou ayant été exposés professionnellement à la silice cristalline.

Réparation des maladies professionnelles

Le CES 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.

Prévention en population générale

Le CES recommande pour la protection de la population générale :

- De surveiller dans le cadre de la réglementation relative aux Installations classées pour la protection de l'environnement (ICPE) pour les carrières, les émissions de silice cristalline, notamment à l'attention des riverains de ce type d'installation. Il recommande également que les données issues de cette surveillance soient centralisées et accessibles.
- De sensibiliser les particuliers utilisant des matériaux contenant de la silice cristalline ou réalisant des opérations de bricolage telles que découpe de carrelage ou de béton, ponçage de mortier, etc. aux risques liés à une exposition par inhalation à la silice cristalline. Cela peut supposer de développer de nouveaux moyens de communication et d'information sur les risques dans les points de vente et à destination des particuliers.

Amélioration des connaissances dans un objectif de prévention

Concernant la métrologie et les expositions, le CES recommande :

- De compléter l'étude de la prévalence des expositions à la silice cristalline dans les principaux secteurs concernés, notamment la construction, la métallurgie, les industries extractives, la fabrication de produits minéraux non métalliques.
- De documenter les expositions dans les secteurs peu investigués, tels que l'agriculture et les secteurs où sont réalisés des travaux incluant des phases courtes exposantes sur des matériaux tels que béton, granite, pierres artificielles.
- De mettre au point des méthodes de mesures normalisées pour l'environnement professionnel et général permettant à la fois de prélever les particules en fonction de leur taille et d'analyser la silice cristalline dans les différentes classes granulométriques, notamment celle des particules ultrafines, afin de mieux caractériser la répartition granulométrique de la silice cristalline.

- De mieux caractériser les procédés émissifs, en élaborant des matrices activité/émission/granulométrie.
- De documenter les concentrations environnementales en silice cristalline dans l'air extérieur, au travers d'études réalisées aussi bien en station de fond qu'à proximité de sites susceptibles de générer des aérosols contenant de la silice cristalline, tels que les axes routiers et chantiers BTP. Selon les résultats, l'intérêt d'inclure la silice cristalline dans le cadre de la surveillance de la qualité de l'air extérieur pourra être évalué.
- D'acquérir des données d'exposition en population générale *via* la réalisation de mesures dans le cadre des activités de bricolage par exemple,
- En fonction des données d'exposition recueillies, conduire une éventuelle évaluation des risques sanitaires en population générale.

Concernant l'épidémiologie, le CES recommande :

- D'intégrer de manière générale les formes ganglionnaires isolées tant dans les études cliniques qu'épidémiologiques portant sur les effets sanitaires de l'exposition à la silice.
- De poursuivre les études visant à clarifier l'association potentielle avec d'autres cancers, notamment les cancers digestifs.
- De mieux documenter les effets des co-expositions dans les pathologies malignes et non malignes associées à la silice cristalline.
- De mieux investiguer les pathologies rénales, auto-immunes et cardio-vasculaires en lien avec une exposition à la silice cristalline, en s'intéressant en particulier aux relations doses-réponses.
- De mener de nouvelles études épidémiologiques afin de mieux analyser les caractéristiques de l'exposition telles que le débit de dose, la distribution granulométrique, l'activité de surface des particules, qui sont susceptibles de moduler la réponse toxique.

Compte tenu des débits de dose très variables dans certains secteurs d'activité, notamment dans les secteurs avec des activités ponctuelles fortement émissives comme la construction ou la métallurgie, le CES recommande de mettre en place des études permettant de construire des relations « durée d'exposition / concentration en silice cristalline » associées à des tâches spécifiques.

Concernant la toxicologie, le CES recommande :

- De documenter, dans les études expérimentales, l'ensemble des opérations de production des échantillons particuliers et de les caractériser notamment en matière de granulométrie et propriétés de surface.
- D'évaluer les effets associés et le rôle dans la cancérogénicité de la fraction ultrafine de la silice cristalline, par comparaison avec la fraction « alvéolaire ».
- De comparer les effets en utilisant des déterminants complémentaires à la masse de silice, plus adaptés aux particules ultrafines (nombre, surface spécifique).
- D'étudier les mécanismes de réponse des cellules à la silice cristalline par l'identification des voies de signalisation et des voies métaboliques activées : notamment en documentant 1) les effets immunogènes de la silice cristalline et son rôle possible dans la majoration des phénomènes d'auto-immunité, 2) les mécanismes de mort cellulaire.
- De réaliser des études dose-réponse des effets inflammatoires et des effets génotoxiques et de développer des modèles d'étude de la génotoxicité aux faibles doses.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions et recommandations du CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens ».

Dr Roger Genet

MOTS-CLÉS

Silice cristalline, quartz, cristobalite, tridymite, fraction alvéolaire, silicose, cancer broncho pulmonaire, pathologies interstitielles, pathologies respiratoires non malignes, pathologies rénales, maladies auto immunes, santé au travail, exposition professionnelle, risques sanitaires, surveillance médicale, étude de filière.

Crystalline silica, quartz, cristobalite, tridymite, respirable fraction, silicosis, bronchopulmonary cancer, interstitial pathologies, non-malignant respiratory diseases, renal diseases, autoimmune diseases, occupational health, occupational exposure, health risks, medical surveillance, sector study.

ANNEXE 1 : CARACTÉRISATION DE L'EXPOSITION DES TRAVAILLEURS À LA SILICE CRISTALLINE

Tableau 1 : Part de l'effectif pris en compte dans le croisement des données d'exposition COLCHIC et SCOLA avec Sumer 2010 et Sumer 2017

Source des données	N SA SUMER	N total salariés SUMER	N SA exposés SUMER	N salariés exposés SUMER	Effectif pris en compte par rapport à l'effectif total considéré exposé dans SUMER (%)
SUMER 2010	87	21 606 951	50	294 852	-
SUMER 2010 * SCOLA 2007-2016	32	11 783 514	29	256 740 (248 083)	87,1
SUMER 2010 * COLCHIC 2007-2016	14	4 257 745	14	227 817 (219 917)	77,3
SUMER 2017	83	24 787 985	42	365 194	-
SUMER 2017 * SCOLA 2007-2016	32	11 714 938	25	272 424 (244 382)	74,6
SUMER 2017 * COLCHIC 2007-2016	14	3 943 046	13	235 230 (193 873)	64,4

N SA : nombre de secteurs d'activité pris en compte (NAF-2 digits)

N : nombre ; Données () : ne tiennent pas compte des secteurs d'activité pour lesquels moins de 100 salariés ont répondu aux enquêtes SUMER (seuil de significativité établi par la DARES)

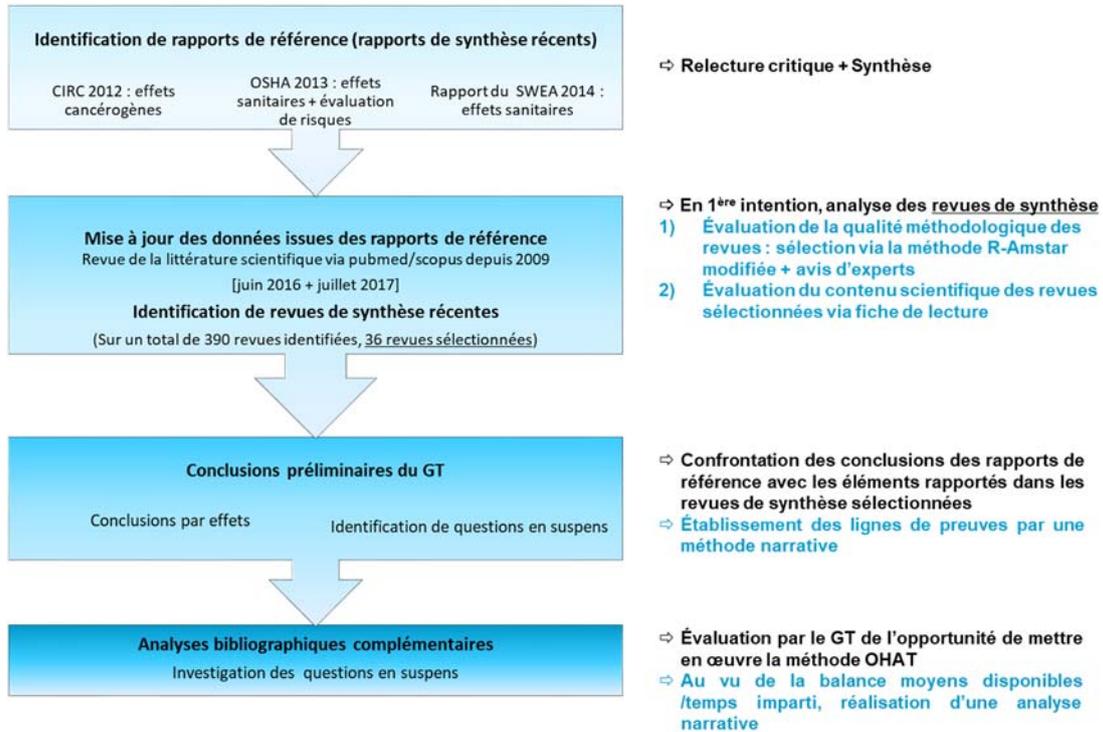
Tableau 2 : Part de l'effectif pris en compte dans le croisement des données d'exposition COLCHIC et SCOLA sur la période 2009-2011 avec SUMER 2010 et la période 2015-2016 avec SUMER 2017

Sources des données	N SA SUMER	N total salariés SUMER	N SA exposés SUMER	N salariés exposés SUMER	Effectif pris en compte par rapport à l'effectif total considéré exposé dans SUMER (%)
SUMER 2010	87	21 606 951	50	294 852	-
SUMER 2010 * SCOLA 2009-11	11	2 257 270	11	76 019 (68 119)	25,8
SUMER 2010 * COLCHIC 2009-11	4	1 557 689	4	180 170 (180 170)	61,1
SUMER 2017	83	24 787 985	42	365 194	-
SUMER 2017 * SCOLA 2015-16	11	1 799 226	10	76 545 (48 502)	21,0
SUMER 2017 * COLCHIC 2015-16	4	373 575	4	172 634 (154 021)	47,3

N SA : nombre de secteurs d'activité pris en compte (NAF-2 digits)

N : nombre ; Données () : ne tiennent pas compte des secteurs d'activité pour lesquels moins de 100 salariés ont répondu aux enquêtes SUMER (seuil de significativité établi par la DARES)

ANNEXE 2 : MÉTHODE D'ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE SUIVIE POUR LA MISE À JOUR DES CONNAISSANCES RELATIVES AUX EFFETS SANITAIRES DE LA SILICE CRISTALLINE



Silice cristalline

Mise à jour des connaissances concernant les dangers, expositions et risques relatifs à la silice cristalline. Propositions de mesures de réduction des risques et de prévention

Saisine « n°2015-SA-0236 – Silice cristalline »

RAPPORT d'expertise collective

**Comité d'experts spécialisé « Evaluation des risques liés aux milieux aériens »
Groupe de travail « Silice cristalline »**

Mars 2019

Mots clés

Silice cristalline, quartz, cristobalite, tridymite, fraction alvéolaire, silicose, cancer broncho pulmonaire, pathologies interstitielles, pathologies respiratoires non malignes, pathologies rénales, maladies auto immunes, santé au travail, exposition professionnelle, risques sanitaires, surveillance médicale, étude de filière.

Crystalline silica, quartz, cristobalite, tridymite, respirable fraction, silicosis, bronchopulmonary cancer, interstitial pathologies, non-malignant respiratory diseases, renal diseases, autoimmune diseases, occupational health, occupational exposure, health risks, medical surveillance, sector study.

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE DE TRAVAIL

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.

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » – 14 mars 2019

Présidente

Mme Rachel NADIF – Chargée de Recherche (INSERM – Directrice adjointe UMR-S 1168) – Spécialité : épidémiologie, santé respiratoire

Vice-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

Mme Sophie ACHARD – Enseignant chercheur, maître de conférence (Université Paris Descartes) – Spécialité : toxicologie environnementale.

Mme Christina ASCHAN-LEYGONIE – Enseignant-chercheur (Université Lumière Lyon 2 - UMR 5600 Environnement Ville Société - EVS) - Spécialités : géographie, milieux urbains, inégalités de santé.

M. Denis BÉMER – Responsable d'études (Institut national de recherche et de sécurité) – Spécialités : physique et métrologie des aérosols - filtration de l'air.

Mme Valérie BEX – Responsable de la cellule santé habitat (Service parisien de santé environnementale) – Spécialités : métrologie des polluants biologiques, qualité de l'air intérieur.

Mme Nathalie BONVALLOT – Enseignant chercheur (Ecole des hautes études en santé publique) – Spécialités : toxicologie, évaluation des risques sanitaires.

M. Denis CAILLAUD – Professeur des universités, praticien hospitalier (CHU de Clermont-Ferrand) – Spécialités : pneumologie, allergologie, épidémiologie-environnement (pollens, moisissures).

M. Jean-Dominique DEWITTE - Professeur des universités, praticien hospitalier (Université de Brest) – Spécialités : santé travail, pneumologie.

M. Marc DURIF – Responsable de Pôle (Institut national de l'environnement industriel et des risques) – Spécialités : métrologie et méthode d'analyse des polluants de l'air, caractérisation des expositions.

Mme Emilie FREALLE – Praticien Hospitalier (Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille, Institut Pasteur de Lille) – Spécialités : écologie microbienne de l'air, microbiologie analytique, évaluation et prévention du risque microbiologique, surveillance de l'environnement intérieur.

M. Philippe GLORENNEC – Enseignant chercheur (Ecole des hautes études en santé publique – Institut de recherche sur la santé, l'environnement et le travail, UMR Inserm 1085) – Spécialités : évaluation des expositions et des risques sanitaires d'origine chimique.

Mme Ghislaine GOUPIL – Chef de département, adjoint au chef du pôle environnement (Laboratoire Central de la Préfecture de Police) – Spécialités : métrologie des polluants (air intérieur, air ambiant et air des lieux de travail), techniques d'analyses, réglementation air.

Mme Marianne GUILLEMOT – Responsable d'études (Institut national de recherche et de sécurité) – Docteur en Chimie – Spécialités : métrologie, surveillance atmosphérique et des environnements professionnels.

Mme Bénédicte JACQUEMIN – Chargée de recherche (INSERM) – Spécialités : épidémiologie environnementale, pollution atmosphérique.

M. Olivier JOUBERT – Maître de conférences (Université de Lorraine) – Spécialités : toxicologie, sécurité sanitaire.

Mme Danièle LUCE – Directrice de recherche (Institut national de la santé et de la recherche médicale) – Spécialités : Epidémiologie, santé travail.

Mme Corinne MANDIN – Chef de division (Centre Scientifique et Technique du Bâtiment) – Spécialités : évaluation des expositions et des risques sanitaires, environnements intérieurs.

M. Fabien MERCIER – Ingénieur de recherche, Responsable R&D (Ecole des hautes études en santé publique / Laboratoire d'étude et de recherche en environnement et santé) – Spécialités : métrologie des polluants, méthodes d'analyse, air intérieur.

Mme Christelle MONTEIL – Enseignant-chercheur (Université de Rouen Normandie) – Spécialité : toxicologie.

Mme Anne OPPLIGER – Privat-Docteur & Maître d'Enseignement et de Recherche (Institut universitaire romand de Santé au Travail, Lausanne) – Spécialités : Santé travail, risques biologiques, bioaérosols, agents zoonotiques.

M. Pierre PERNOT – Responsable de service (Airparif) – Spécialités : surveillance et réglementation de la qualité de l'air.

Mme Chantal RAHERISON - Professeur des universités, praticien hospitalier (Université de Bordeaux) – Spécialités : pneumologie, allergologie, épidémiologie. (Démission le 7 novembre 2018)

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Clémence FOURNEAU - Coordinateur d'expertises scientifique - Anses

Mme Amandine PAILLAT – Coordinateur d'expertises scientifique - Anses

Contribution scientifique

Mme Céline DUBOIS - Coordinateur d'expertises scientifique - Anses

Mme Clémence FOURNEAU - Coordinateur d'expertises scientifique - Anses

Mme Amandine PAILLAT – Coordinateur d'expertises scientifique - Anses

Mme Sandrine CHARLES – Coordinateur d'expertises scientifique - Anses

Mme Isabelle VANRULLEN - Coordinatrice de la mission de coordination du Réseau National de Vigilance et Prévention des Pathologies Professionnelles (RNV3P) - Anses

Mme Natalie VONGMANY – Chargée d'études RNV3P - Anses

Secrétariat administratif

Mme Sophia SADDOKI - Anses

AUDITION DE PERSONNALITÉS EXTÉRIEURES

A.St.A. World-Wide (audition le 19/09/2017)

M. Ramon RUIZ SANCHEZ : il s'agit d'un avocat chez Cosentino

M. Jean-Luc MANIVET : directeur de Cosentino France

M. Pierpaolo TASSONE : directeur de A.St.A. WORLD-WIDE

IMA Europe / Eurosil (auditions le 07/11/2016, le 14/12/2017, le 07/09/2018)

Mme Laurence BOENS - membre du Conseil d'Administration d'EUROSIL, secrétaire générale SIBELCO

Mme Florence LUMENS – secrétaire générale d'EUROSIL

Dr. Michelle WYART – ancienne secrétaire générale d'IMA. Consultante santé sécurité Minéraux industriels. Présidente du Conseil de NEPSI

Dr. Paul PAEZ MALETZ – président d'Eurosil, membre du Conseil d'administration d'IMA, producteur de sable siliceux.

M. Roger DOOME – Secrétaire général IMA-Europe

M. Peter VERSEVELDT – Directeur général SIVOMATIC B.V. (adhérent IMA)

FFB (audition le 18/11/2016)

M. Frédéric REYNIER : Président de la commission prévention de la FFB

M. Julien BEIDELER : Secrétaire général /Union de la maçonnerie et du gros œuvre

Mme Nathalie DEBAILLE SIDOS : Secrétaire générale du syndicat des recycleurs du BTP

Mme Carole PANOZZO : Département Santé Prévention de la FFB

Mme Nadège LARRIGAUDIERE : Direction technique Service qualité construction prévention des risques FFB

FNTP et USIRF (audition le 28/11/2016)

M. Jean-Baptiste DE PREMARE – délégué général de l'USIRF

M. Richard LANGLET - Chef des services Formation et Santé-Sécurité de la FNTP

M. Bernard SALA – Président de la commission Santé Sécurité FNTP

MIF France (audition le 18/11/2016)

Mme Sandra RIMEY : secrétaire générale MIF

Mme Corinne CUISINIER : directrice MIF, présidente Sibelco.

M. Thierry SALMONA : directeur technique et scientifique de IMERYS, président délégué de IMA

M. Frank MEUNIER : responsable santé environnement IMERYS. Ancien président de MIF.

OPPBTP (audition le 14/11/2016)

M. Patrick RICHARD : Directeur Technique

M. Dominique PAYEN : responsable du domaine des risques chimiques- environnement

M. Dominique LEUXE : médecin conseil OPPBTP, coordinatrice nationale

SNED (audition le 08/12/2016)

M. Sébastien SUREAU : Délégué général du SNED

M. Alberto DOS SANTOS : Vice-président du SNED et Directeur CARDEM

M. Etienne VIEILLE : Président du SNED et Directeur adjoint déconstruction COLAS

Mme Souhila Yahia CHERIF : Chargée de mission santé sécurité au travail au SNED

UNICEM (audition le 21/11/2016)

M. Jacques BENHARROUS : Secrétaire général du Syndicat National des industries de Roches Ornementales et de Construction (SNROC)

M. Igor BILIMOFF : Délégué générale de l'UNICEM

M. Arnaud COLSON : Président de l' Union nationale des producteurs de granulats (UNPG) et vice-président de l'UNICEM

Mme Sophie DECREUSE : Présidente de la commission technique de l'UNPG directrice produits et qualité chez CEMEX

M. Mathieu HIBLOT : Délégué général de l'UNPG

M. Olivier MAILLOUX : Délégué Prévention Matériaux Industries chez EUROVIA

M. Jean Marc POTIER : Chargé de mission technique au Syndicat National du Béton Prêt à l'Emploi (SNBPE)

Pierres de Plan (audition le 22/09/2017)

Yves VERETOUT - Directeur général Pierres de plan

Marbrerie des Yvelines (05/09/2017)

M. Philippe LEDRANS - directeur marbrerie des yvelines

M. Vincent PEYNET - Institut de Recherche et d'Expertise Scientifique (IRES)

M. Jimmy CORBE - marbrier

INERIS (audition le 08/02/2019)

M. Christophe BRESSOT

CHU de Rennes (audition le 20/04/2017).

M. Alain LESCOAT - interne de médecine interne

CONTRIBUTIONS EXTÉRIEURES AU(X) COLLECTIF(S)

Extraction de la base de données SCOLA n°2017/004 – INRS

Extraction de la base de données SCOLA 2018/001 - INRS

Extraction de la base de données COLCHIC n° 2017/006 – INRS

Extraction de la base de données COLCHIC n° 2018/001 - INRS

Extraction des données SUMER 2010 – DARES

Extraction des données SUMER 2017 - DARES

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Sigles et abréviations	13
Glossaire	19
Liste des tableaux.....	22
Liste des figures.....	27
1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise.....	30
1.1 Contexte.....	30
1.2 Objet de la saisine.....	31
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation	31
1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts.	33
1.5 Démarche scientifique suivie.....	34
2 Informations générales sur la silice.....	35
2.1 Les différentes formes de silice	35
2.2 Silice cristalline	36
2.3 Silice amorphe.....	37
2.3.1 Silice amorphe synthétique.....	37
2.3.2 Silice amorphe naturelle : La terre de diatomées.....	37
3 Etude de filière : Secteurs d'activité potentiellement concernés par des expositions à la silice cristalline en France	39
3.1 Généralités, méthode de travail et objectifs	39
3.2 Extraction.....	42
3.2.1 Panorama global de l'industrie extractive	42
3.2.2 Minéraux industriels	46
3.2.3 Matériaux de construction.....	53
3.2.4 Exploitation des fonds marins.....	58
3.2.5 Les minerais métalliques	59
3.3 Utilisation.....	59
3.3.1 Minéraux industriels	59
3.3.2 Matériaux de construction.....	67
3.3.3 Granulats et sables marins	76
3.3.4 Pierres artificielles.....	77
3.3.5 Opérations exposantes.....	77
3.4 Intervention en milieu naturel	78
3.5 Récapitulatif des secteurs d'activité et des tâches exposantes à la silice	78

4	Histoire et sociologie de la connaissance des risques sanitaires associés aux expositions à la silice cristalline	80
4.1	Introduction / Un jalon dans la longue histoire des interrogations sur la dangerosité de la silice cristalline	80
4.2	L'ubiquité de la silice cristalline	82
4.3	Le rôle fondateur de la silicose dans l'histoire des maladies professionnelles	85
4.3.1	Quelques jalons de l'histoire mondiale de la reconnaissance des risques sanitaires liés à la silice cristalline depuis le début du 20 ^e siècle	86
4.3.2	La Conférence de Johannesburg en 1930 : la silicose comme périmètre restreint des risques sanitaires associés à la silice cristalline ?.....	87
4.3.3	Au-delà de la silicose et de l'activité minière : des risques clairement et périodiquement identifiés....	93
4.4	Une actualité renouvelée depuis une vingtaine d'années, qui invite à déplacer les questions vers un horizon transdisciplinaire.....	99
5	Réglementation.....	101
5.1	Réglementation santé travail	101
5.1.1	Réglementation Européenne	101
5.1.2	Réglementation française	103
5.2	Réglementation environnementale	106
6	Systèmes de reconnaissance des maladies professionnelles.....	108
6.1	Le système français.....	108
6.1.1	Tableaux de maladies professionnelles en lien avec la silice cristalline	109
6.1.2	Statistiques des maladies professionnelles en lien avec la silice.....	114
6.2	En Europe	119
7	Métrologie	121
7.1	Principe	121
7.2	Prélèvement.....	122
7.2.1	Dispositifs de prélèvement de la fraction alvéolaire	123
7.2.2	Comparaison des performances des dispositifs de prélèvement pour la mesure de la silice cristalline dans l'air.....	124
7.3	Techniques d'analyse.....	126
7.4	Facteurs d'influence complémentaires dans l'analyse de la silice cristalline	128
7.5	Méthodes utilisées en France	129
8	Evaluation des expositions professionnelles	131
8.1	Méthode	131
8.2	Estimation des populations exposées	131
8.2.1	CAREX.....	131
8.2.2	Rapport SHEcan	132
8.2.3	Matrices emplois-expositions.....	134
8.2.4	Enquête SUMER.....	141
8.3	Exploitation des données d'exposition des bases de données COLCHIC et SCOLA	147
8.3.1	Données disponibles.....	147

8.3.2	Analyse descriptive globale	148
8.3.3	Analyse des mesures d'exposition au quartz	152
8.3.4	Analyse des mesures d'exposition à la cristobalite et à la tridymite.....	179
8.3.5	Analyse de l'indice d'exposition	179
8.3.6	Conclusion	180
8.4	Exploitation des données de la base de données MEGA	180
8.5	Exploitation des données métrologiques issues de la littérature	181
8.5.1	Secteurs investigués.....	182
8.5.2	Cas particulier du secteur de la construction.....	186
8.5.3	Cas particulier du secteur des plans de travail en pierres artificielles.....	190
8.5.4	Cas particulier du secteur de l'agriculture.....	193
8.6	Conclusion.....	195
9	Caractérisation de l'exposition professionnelle à la silice cristalline en France	197
9.1	Principe général	197
9.2	Estimation du nombre de salariés exposés à la silice cristalline par secteur d'activité.....	198
9.2.1	Identification des secteurs d'activité pour lesquels le croisement des données n'a pas pu être réalisé.....	198
9.2.2	Estimation du nombre de salariés exposés à la silice cristalline.....	203
9.2.3	Croisement des données d'exposition sur la période 2007-2016 avec les enquêtes SUMER 2010 et SUMER 2017	203
9.2.4	Croisement des données d'exposition sur la période 2009-2011 avec l'enquête SUMER 2010 et des données d'exposition sur la période 2015-2016 avec l'enquête SUMER 2017	208
9.2.5	Conclusion	214
10	Mesures de silice cristalline environnementale – Expositions non professionnelles.....	215
10.1	Méthode	215
10.2	Silice cristalline en zone urbaine.....	215
10.3	Silice cristalline en périphérie de zones d'activités	217
10.4	Exposition à la silice cristalline lors d'activité de bricolage ou de loisirs.....	220
10.5	Expositions domestiques.....	221
11	Synthèse des données de granulométrie et analyse de silice cristalline	223
12	Effets sanitaires.....	225
12.1	Méthode d'élaboration du chapitre	225
12.1.1	Objectifs.....	225
12.1.2	Revue de la littérature effets sanitaires – Méthode.....	225
12.2	Données générales sur la toxicologie et les mécanismes d'action	230
12.2.1	Toxicologie et mécanismes d'action généraux des particules	230
12.2.2	Toxicologie et mécanismes d'action des particules de silice	236
12.3	Effets non-cancérogènes	253

12.3.1	Effets respiratoires	253
12.3.2	Effets rénaux	297
12.3.3	Effets immunologiques	303
12.3.4	Effets cardiaques.....	323
12.4	Effets cancérigènes	323
12.4.1	Mécanismes généraux de cancérogénèse	323
12.4.2	Paramètres susceptibles d'impacter la cancérogénicité de la silice	325
12.4.3	Synthèse des données issues des rapports de référence (OSHA, 2013, CIRC, 2012, SWEA, 2014).....	325
12.4.4	Synthèse des données issues des publications récentes analysées	334
12.4.5	Synthèse des données issues du rapport de l'ATSDR (2017).....	343
12.4.6	Analyse complémentaire de la littérature	344
12.4.7	Conclusions	348
13	Données issues du Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P).....	353
13.1	Présentation du réseau et de la base de données	353
13.2	Modalités d'extraction	353
13.3	Prévalence des PRT	354
13.4	Prévalence des PRT par secteur d'activité.....	355
13.5	Prévalence des PRT selon l'imputabilité et le type d'exposition.....	357
13.6	Prévalence selon l'imputabilité, le type d'exposition et le secteur d'activité.....	358
13.6.1	CBP	358
13.6.2	Silicose	359
13.6.3	BPCO	359
13.6.4	PID.....	360
13.6.5	Sclérodermie systémique	361
13.6.6	Emphysème.....	361
13.7	Pathologies associées à la silicose	362
14	Valeurs sanitaires de référence et valeurs limites réglementaires	363
14.1	Valeurs limites d'exposition professionnelles	363
14.1.1	Europe - Recommandations du SCOEL quant à l'exposition aux poussières de silice cristalline alvéolaire (SCOEL, 2003).....	366
14.1.2	États-Unis – Limite d'exposition recommandée par le NIOSH (1974, 2002).....	369
14.1.3	États-Unis – Limite d'exposition recommandée par l'ACGIH pour l'α-quartz et la cristobalite (ACGIH 2010)	371
14.1.4	États-Unis – Valeur limite d'exposition professionnelle recommandée par l'OSHA (OSHA 2016) 372	372
14.1.5	Synthèse.....	374
14.2	Valeurs environnementales	375
14.2.1	Californie – OEHHA (2005).....	375
14.2.2	Autres valeurs.....	378
15	Moyens de prévention.....	379
15.1	Rappel et hiérarchisation des mesures générales de prévention	379

15.2 Principales mesures de prévention.....	380
15.3 Guides sectoriels	380
16 Risques pour le travailleur	383
17 Conclusions.....	385
18 Recommandations	392
19 Bibliographie.....	395
Annexe 1 : Lettre de saisine.....	445
Annexe 2 : Questionnaire des auditions.....	448
Annexe 3 : Quelques jalons de l'histoire mondiale de la reconnaissance des risques sanitaires liés à la silice cristalline depuis le début du 20e siècle.....	451
Annexe 4 : Intitulés des sections et divisions de la NAF 2008 (2 digits) et de la nomenclature agégée	457
Annexe 5 : Couples NAF/tâche pour lesquels plus de la moitié des mesures d'exposition au quartz excèdent la valeur de 0,025 mg.m ⁻³	460
Annexe 6 : Résultats des mesures d'exposition à la cristobalite – SCOLA 2007-2016.....	463
Annexe 7 : Données relatives à l'indice d'exposition	465
Annexe 8 : Grille de lecture articles « données d'exposition ».....	467
Annexe 9 : Données d'exposition dans le secteur de la construction – littérature scientifique.....	468
Annexe 10 : Méthode R-Amstar modifiée	472
Annexe 11 : Grille de lecture des revues « effets sanitaires »	477

Sigles et abréviations

A.St.A. World-Wide : Association mondiale des fabricants de pierres artificielles
AAN : Anticorps antinucléaires
ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists
ACPA : Anti-citrullinated protein/peptide antibody (anticorps anti-peptides citrullinés)
ADN : Acide désoxyribonucléique (ou DNA en anglais)
AFNOR : Association Française de NORmalisation
ANCA+ : Anti-Neutrophil Cytoplasmatic Antibodies (anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles)
ANR : Agence Nationale pour la Recherche
ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail
APS : Aerodynamic Particle Sizer
APST-BTP : Association paritaire de santé au travail du bâtiment et des travaux publics de la région parisienne
ARNnc : ARN non codants
ASC : Apoptosis-associated speck-like
AT : Accident du travail
ATS : American Thoracic Society
ATSDR : Agency for Toxic Substances and Disease Registry (Agence pour le Registre des Substances Toxiques et des Maladies, USA)
AVC : Accident vasculaire cérébral
BER : Base excision repair
BIT : Bureau International du Travail
BK : Bacille de Koch
BMCL : Benchmark concentration lower bound
BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive
BPE : Béton Prêt à l'Emploi
BRGM : Bureau de Recherches Géologiques et Minières
BTP : Bâtiment et Travaux Publics
CAREX : CARcinogen EXposure
CARSAT : Caisse d'Assurance Retraite et de la Santé au Travail
CAS : Chemical Abstract Service
CBP : Cancer bronchopulmonaire
CD : Cellules dendritiques
CERIB : Centre d'Etudes et de Recherches de l'Industrie du Béton
CES : Comité d'Experts Spécialisé
CIGO : Syndicat des Carrières Indépendantes du Grand Ouest
CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer (IARC en anglais)
CKD EPI : Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration
CLP : Classification, Labelling, Packaging (Règlement relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances chimiques)
CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

COR : Conditional Odds Ratios
CPA : Cellules présentatrices d'antigènes
CPC : Cœur pulmonaire chronique
CRAMIF : Caisse régionale d'assurance maladie Ile de France
CRRMP : Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles
CT : Conditions de travail
CTN : Comités techniques nationaux
CT-RPS : Conditions de travail-Risques psychosociaux
CVF : Capacité Vitale Forcée
CWP : coal workers' pneumoconiosis ou "black lung" (pneumoconiose du mineur de charbon)
DARES : Direction de l'animation de la recherche, des études et des statistiques
DDB : Dilatation des bronches
DDF : Diffuse dust related fibrosis (Fibrose diffuse des lobes inférieurs)
DDR : DNA damage response
DEM 25-75 : Débit Expiratoire Maximal Médian pris entre 25 % et 75 % de la CVF
DEP : Débit expiratoire de pointe
DFG : Débit de filtration glomérulaire
DGT : Direction Générale du Travail
DLCO (ou TCO) : Diffusion libre du monoxyde de carbone
DM : Dermatomyosite
DMT : Divalent metal transporter
DND : Déchet non dangereux
DROM : Départements et Régions d'Outre Mer
DRX : Diffraction des rayons X
EBC : Exhaled breath condensate (condensats d'air exhalé)
ECHA : European Chemicals Agency (Agence européenne des produits chimiques)
EFR : Explorations fonctionnelles respiratoires
ER : Empoussiérage de référence
ETUI : European Trade Union Institute (Institut européen des syndicats)
EUROSIL : Association des producteurs européens de silice
FeNO : Fraction exhalée du monoxyde d'azote
FES : Fixed-effects summaries
FFB : Fédération Française du Bâtiment
FIB : Fédération des Industries du Béton
FINJEM : Finland Job Exposure Matrix
FIOH : Finnish Institute of Occupational Health (Institut finlandais de la santé au travail)
FNTP : Fédération Nationale des Travaux Publics
FPI : Fibrose pulmonaire idiopathique
G6PD : Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase
GBP : Granular Biodurable Particles (particules biopersistantes granulaires)
GEPA : Granulomatose éosinophilique avec PolyAngéite (anciennement nommée, maladie de Churg et Strauss

GNRP : Glomérulonéphrite rapidement progressive
GPA : Granulomatose avec PolyAngéite (anciennement nommée maladie de Wegener)
Gpx : Glutathion peroxydase
GRDF : Gaz Réseau Distribution France
GSH : Glutathion réduit
GT : Groupe de Travail
GW : Granulomatose de Wegener
HR : Homologous Recombination
HTA : Hypertension artérielle
HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire
IC : Intervalle de confiance
ICPE : Installation Classée pour la Protection de l'Environnement
IE : Indice d'exposition
IFN- γ : Interféron gamma
IGRA : Interferon-Gamma Release Assays – Test de dépistage de l'infection tuberculeuse latente par détection de production d'interféron gamma.
IL: Interleukine
ILO : International Labour Organization
IMA : International Mineralogical Association (Association internationale de minéralogie)
IMC : Indice de masse corporelle
IMT : Inspection médicale du travail
INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles
INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
INVS : Institut national de veille sanitaire. Aujourd'hui : Santé Publique France (SPF)
IOM : Institut of Occupational Medecine (Institut de médecine du travail)
IRA : Insuffisance rénale aigüe
IRC : Insuffisance rénale chronique
IRCT : Insuffisance rénale chronique terminale
IREX : Institut pour la recherche appliquée et l'expérimentation en génie civil
IRSST : Institut de Recherche Robert-Sauvé en Santé et en Sécurité du Travail (Québec)
IRTF : Infra-rouge à transformée de Fourier
ISDI : Installation de Stockage de Déchets Inertes
ISDND : Installation de stockage de déchets non dangereux
ISIC : International Standard Industrial Classification (Classification internationale type, par industrie)
JEM : Job exposure matrix (matrice emplois expositions)
LBA : Lavage broncho-alvéolaire
LD : Limite de détection
LES : Lupus érythémateux systémique
LLBA : Liquide de lavage broncho-alvéolaire
LOAEL : Lowest Observed Adverse Effect Level (niveau d'exposition minimal induisant des effets néfastes)

LQ : Limite de quantification
MA : Moyenne arithmétique
MAIs : Maladies auto-immunes
MARCO : Macrophage receptor with collagenous structure
MatEmESp : Matriz Empleo/Exposición Española (matrice emplois expositions espagnole)
MDRD : Modification of Diet in Renal Disease
MEE : Matrice emplois expositions
MG : Moyenne géométrique
MIF : Minéraux Industriels France
MMR : Mismatch repair
MP : Maladie professionnelle
MPO : Myeloperoxidase
MPVA : Maladies des petites voies aériennes
mtADN : ADN mitochondrial
MTD : Maximum tolerated dose (dose maximum tolérée)
NA : Nomenclature agrégée
NACE : Nomenclature des Activités de la Communauté Européenne
NAF : Nomenclature des Activités Françaises
NALP : Nacht domain-, leucine-rich repeat-, and pyrin domain
NCDs : Non-communicable disease
NEPSI : Nœud européen pour la silice
NER : Nucleotide excision repair
NF-κB : Nuclear factor-kappa B
NIOSH : National Institute for Occupational Safety and Health (Institut national pour la sécurité et la santé au travail, USA)
NIST : National Institute of Standards and Technology
NLRP : NOD-like receptor family, pyrin domain
NMRD : Non Malignant Respiratory Disease (pathologies respiratoires non malignes)
NOAEL : No Observed Adverse Effect Level (niveau d'exposition n'induisant pas d'effet néfaste)
NOD : Nucleotide-binding oligomerization domain
NOIE : National occupational inhalation exposure
NOX : NADPH-oxydase
NPs : Nanoparticules
OEHHA : California Office of Environmental Health Hazard Assessment
OEL : Occupational exposure limit
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OPPBTP : Organisme Professionnel de Prévention du Bâtiment et des Travaux Publics
OSHA : Occupational Safety and Health Administration (Agence pour la sécurité et la santé au travail, USA)
PAM : PolyAngéite Microscopique
PANS : Poussières alvéolaires non silicogènes
PBR : Ponction biopsie rénale

PCS : Professions et catégories socioprofessionnelles
PEL : Permissible Exposure Limit
PIC : Pneumopathie interstitielle commune
PID : Pneumopathie infiltrante diffuse
PINS : Pneumopathie interstitielle non spécifique
PMA : Particule minérale allongée
PME : Petite et Moyenne Entreprise
PMF : Pulmonary massive fibrosis (fibrose massive progressive)
PMR : Proportionate mortality ratio
PNN : Polynucléaires neutrophiles
PR : Polyarthrite rhumatoïde
PRISMA : Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses
PUF : Particules ultrafines
PVPNO : Polymère polyvinylpyridine-N-oxyde
PYCARD : Protein containing caspase recruitment domain
R-Amstar : Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews
RDR : Relation dose-réponse
REACH : Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (Enregistrement, évaluation, autorisation et restriction des substances chimiques)
REL (OEHHA) : Reference Exposure Level
REL (NIOSH) : Recommended exposure limit
RES : Random-effects summaries
RGIE : Règlement Général des Industries Extractives
RNS : Reactive nitrogen species (espèces réactives de l'azote)
RNV3P : Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles
ROC : Roches Ornementales et de Construction
ROS : Reactive oxygen species (espèces réactives de l'oxygène)
RP : Radiographie pulmonaire
RR : Risque relatif
RSI : Ratios standardisés d'incidence
SCOEL : Scientific Committee on Occupational Exposure Limits
SCOLA : Système de COLlecte des informations des organismes Accrédités
SG : Silicose ganglionnaire
SGI : Silicose ganglionnaire isolée
SGS : Syndrome de Gougerot-Sjögren
SiC : Carbure de silicium
SiO₂NPs : Nanoparticules de silice
SMPS : Scanning Mobility Particle Sizer
SMR : Standardized Mortality Ratio (ratio de mortalité standardisé)
SNBPE : Syndicat National du Béton Prêt à l'Emploi
SNED : Syndicat National des Entreprises de la Démolition
SNROC : Syndicat National des Industries de Roches Ornementales et de Construction

SOD : Superoxydes dismutases
SP : Silicose pulmonaire
SPF : Santé Publique France – anciennement Institut national de veille sanitaire (INVS)
SSc : Sclérodémie systémique
SUMER : Surveillance médicale des expositions aux Risques professionnels
SV : Silice vitreuse
SWEA : Swedish Work Environment Authority
Tc : Lymphocytes T cytotoxiques
TCR : Récepteur T
TDM : Tomodensitométrie
TfR : Récepteur de la transferrine
TGF- β : Transforming growth factor beta
Th : Lymphocytes T helper
TLW : Threshold limit value
TMS : Troubles musculo-squelettiques
TNF- α : Tumor necrosis factor (facteur de nécrose tumorale)
TP : Travaux Publics
TWA : Time-weighted average
UE : Union Européenne
UMGO : Union de la maçonnerie et du gros oeuvre
UNICEM : Union Nationale des Industries des Carrières et Matériaux de Construction
UNPG : Union Nationale des Producteurs de Granulats
US-EPA : United-States Environmental Protection Agency (Agence de protection de l'environnement, USA)
USIRF : Union des Syndicats de l'Industrie Routière Française
VEMS : Volume expiratoire maximal seconde
VEMS/CVF : Rapport de Tiffeneau
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
VLE : Valeur limite d'exposition
VLEP : Valeur Limite d'Exposition Professionnelle
VRD : Voirie et Réseaux Divers
VSP : Vascularite systémique primaire
WHO : World Health Organization
XO : Xanthine-oxidase

Glossaire

Agrégats d'enrobés bitumineux

Matériaux bitumineux provenant de fraisage de couches d'enrobés, de concassage de plaques extraites de chaussées en enrobés, de morceaux de plaques d'enrobés, de déchets d'enrobés ou de surplus des productions d'enrobés (d'après audition FNTP, 2015).

Bâtiment

Le terme « bâtiment » fait référence à la construction d'édifices, à leur aménagement intérieur, à leur entretien, leur restauration ou leur démolition (Anses, 2017a).

Carrière

Excavation ouverte dans la surface de la planète, utilisée pour extraire des roches ou des minéraux (NF EN 12670).

Une carrière se définit à partir de la substance extraite et non à partir du mode d'exploitation (aérien ou souterrain). Une carrière est donc le lieu d'exploitation de pierres, de sables et de minéraux non métalliques, ni carbonifères. Si la plupart des carrières sont à ciel ouvert (sablères en eau, carrières de roches massives en fosse), certains gisements peuvent être exploités en souterrain (carrières souterraines de gypse dans le bassin parisien, carrières souterraines de marbre dans le sud-ouest, ardoisières en Maine et Loire...).

Toute substance minérale ou fossile qui n'est pas qualifiée par le livre Ier du Code minier de substance de mine est considérée comme une substance de carrière (Code Minier, Article L 100-2).

Enrobé à chaud / Enrobé bitumineux

Un enrobé (ou enrobé bitumineux ou béton bitumineux) est un mélange de graviers, de granulats concassés et de sable à hauteur de 95 %, liés par environ 5 % de bitume. Les granulats utilisés vont des fines (filler < 2 mm) et des sables (par exemple 2/4 mm) aux gros (par exemple 0/20 mm) pour le grave bitume utilisé pour les couches d'assise, en passant par les gravillons (par exemple 4/14 mm) (Anses, 2017a).

Enrobé à froid

Mélange de granulats et d'émulsion de bitumes (6 à 10 %) fabriqué dans des unités de production appelées centrales de malaxage à froid et appliqué à température ambiante (NF P 98 149).

Farine de silice

La farine de silice est une silice cristalline finement broyée. La farine de silice contient des particules de différentes tailles allant jusqu'à 100 µm de diamètre. Une farine est dite fine si 90% des particules ont un diamètre inférieur à 5µm. Elle est dite moyenne lorsque 90% des particules ont un diamètre compris entre 5 et 70µm.

Fraction alvéolaire (en anglais « respirable fraction »)

La fraction alvéolaire est définie dans les normes NF EN 481 et NF ISO 7708. Elle correspond à la fraction massique des particules inhalées qui pénètrent dans les voies aériennes non ciliées.

La convention alvéolaire définit les spécifications-cibles pour les préleveurs de la fraction alvéolaire : le pourcentage de la convention de fraction alvéolaire à collecter, pour un diamètre aérodynamique en micromètres, doit être donné par une loi de distribution log-normale cumulée avec une médiane à 4,25 µm et un écart type géométrique de 1,5 (CEN, 1993).

La fraction alvéolaire est fondée sur la courbe d'efficacité d'échantillonnage d'un échantillonneur idéal avec une probabilité de séparation de 50% pour des particules ayant un diamètre aérodynamique de 4 µm (INRS, 2016).

Fraction inhalable

La fraction inhalable correspond à la fraction massique des particules totales en suspension dans l'air inhalée par le nez et par la bouche. Pour échantillonner cette fraction, le pourcentage (I) de particules de diamètre aérodynamique (D_{ae}) en suspension dans l'air à collecter, est défini

conventionnellement par la relation suivante : $I = 50 [1 + \exp(-0,06 \cdot D_{ae})]$ pour $D_{ae} \leq 100 \mu\text{m}$ (AFNOR, 1993).

Granulats

Petits morceaux de roche (<125 mm) destinés à réaliser des ouvrages de travaux publics, de génie civil et de bâtiment.

Matériaux granulaires utilisés dans la construction. Les granulats peuvent être naturels, artificiels ou recyclés.

Ils entrent, pour la plupart, dans la constitution des chaussées et des bétons. Les granulats se classent en différentes familles :

- les granulats alluvionnaires, exploités principalement dans les fonds de vallées en dehors de l'espace de mobilité des cours d'eau ;
- les granulats de roches massives issus des roches volcaniques (basalte, rhyolite, ...), plutoniques (granite, diorite...), sédimentaires (calcaires, grès...) et métamorphiques (gneiss, schiste...) ;
- les granulats de recyclage et artificiels (bétons et enrobés recyclés, laitiers de hauts fourneaux...).

(Anses, 2017a)

Mine

Relèvent du régime légal des mines, les gîtes renfermés dans le sein de la terre ou existant à la surface connus pour contenir les substances minérales ou fossiles suivantes (Code Minier, Article L 111-1) :

- De la houille, du lignite, ou d'autres combustibles fossiles, la tourbe exceptée, des bitumes, des hydrocarbures liquides ou gazeux, du graphite, du diamant ;
- Des sels de sodium et de potassium à l'état solide ou en dissolution, à l'exception de ceux contenus dans les eaux salées utilisées à des fins thérapeutiques ou de loisirs ;
- De l'alun, des sulfates autres que les sulfates alcalino-terreux ;
- De la bauxite, de la fluorine ;
- Du fer, du cobalt, du nickel, du chrome, du manganèse, du vanadium, du titane, du zirconium, du molybdène, du tungstène, de l'hafnium, du rhénium ;
- Du cuivre, du plomb, du zinc, du cadmium, du germanium, de l'étain, de l'indium ;
- Du cérium, du scandium et autres éléments des terres rares ;
- Du niobium, du tantale ;
- Du mercure, de l'argent, de l'or, du platine, des métaux de la mine du platine ;
- De l'hélium, du lithium, du rubidium, du césium, du radium, du thorium, de l'uranium et autres éléments radioactifs ;
- Du soufre, du sélénium, du tellure ;
- De l'arsenic, de l'antimoine, du bismuth ;
- Du gaz carbonique, à l'exception du gaz naturellement contenu dans les eaux qui sont ou qui viendraient à être utilisées pour l'alimentation humaine ou à des fins thérapeutiques ;
- Des phosphates ;
- Du béryllium, du gallium, du thallium.

Roche

Matière constitutive de l'écorce terrestre, formée d'un agrégat de minéraux et présentant globalement une homogénéité de composition, de structure et de mode de formation.

Travaux publics

Le terme Travaux Publics (TP) désigne les travaux réalisés sur des infrastructures comme les routes, les tunnels, les canalisations et les ouvrages d'art et de génie civil, tels que les ponts, les barrages, les pistes d'aéroport, etc... (Anses, 2017a).

Poussières alvéolaires (en anglais « respirable dust »)

Fraction de l'aérosol prélevé à l'aide d'un échantillonneur de la fraction alvéolaire.

Poussières alvéolaires non silicogènes

La concentration en poussières alvéolaires non silicogènes correspond à la différence entre la concentration totale des poussières alvéolaires et la somme des concentrations correspondant aux silices cristallines (Article R. 4412-155 du Code du Travail). La valeur limite d'exposition sur 8h de ces poussières correspond à la VLEP-8h des poussières alvéolaires dites sans effet spécifique définie à l'Article R4222-10 du Code du travail (à savoir actuellement 5 mg.m^{-3}).

Poussières alvéolaires silicogènes

Fraction de l'aérosol contenant des particules de silice cristalline prélevé à l'aide d'un échantillonneur de la fraction alvéolaire.

Poussières sans effets spécifiques

Les poussières sans effets spécifiques sont définies comme des poussières ne présentant pas d'effet autre que ceux résultant des conséquences d'une surcharge pulmonaire, à défaut d'avoir pu démontrer un effet spécifique.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Démarche scientifique suivie.....	34
Tableau 2 : Source des différentes formes de silice (source INRS, 2007)	35
Tableau 3 : Teneur approximative en silice cristalline de différents minéraux industriels et roches (ces valeurs peuvent varier) (INSHT, 2010).....	47
Tableau 4 : production et principaux usages de la silice industrielle (BRGM, 2016)	49
Tableau 5 : Importation et exportation de silice industrielle (d'après BRGM, 2016)	51
Tableau 6 : Volumes des minéraux industriels (chiffres issus de l'audition MIF, 2016).....	52
Tableau 7 : Dimension des granulats les plus utilisés (d'après l'audition de l'UNICEM, 2016).....	53
Tableau 8 : Secteurs utilisateurs de minéraux industriels (d'après l'audition d'EUROSIL et IMA, 2016)	60
Tableau 9 : Granulométrie de la silice cristalline et des minéraux industriels tels qu'ils sont approvisionnés et utilisés (d'après l'audition d'EUROSIL, 2016).....	61
Tableau 10 : Effectifs par filière (d'après l'audition de MIF, 2016)	64
Tableau 11 : Répartition des types de TP et effectifs (audition FNTP, 2016).....	68
Tableau 12 : Production française d'enrobés et de bitumes routiers (USIRF, 2015).....	69
Tableau 13 : Composition type des bétons	71
Tableau 14 : Production de BPE en France entre 2010 et 2014 (d'après l'audition de l'UNICEM, 2016).....	72
Tableau 15 : Principaux secteurs d'activité et des tâches exposantes à la silice cristalline	79
Tableau 16 : principaux jalons de l'histoire mondiale de la reconnaissance des risques sanitaires liés à la silice cristalline depuis le début du 20e siècle	86
Tableau 17 : Valeurs limites d'exposition professionnelles réglementaires françaises	104
Tableau 18 : Comparaison des valeurs limites applicables aux industries extractives.....	105
Tableau 19 : Description d'un tableau de maladie professionnelle.....	108
Tableau 20 : Tableau n° 25 – Affections consécutives à l'inhalation de poussières minérales renfermant de la silice cristalline (quartz, cristobalite, tridymite), des silicates cristallins (kaolin, talc) du graphite ou de la houille.....	109
Tableau 21 : Tableau n° 22 - Maladies professionnelles provoquées par l'inhalation de poussières minérales renfermant de la silice cristalline ou des silicates cristallins	112
Tableau 22 : Maladies professionnelles relatives au tableau 25 (données 2012-2016 – source CNAMTS)	115
Tableau 23 : Agents causaux en lien avec le tableau 25 (données 2012-2016 – source CNAMTS)	115
Tableau 24 : Maladies professionnelles en lien avec la silice cristalline reconnues dans le cadre du régime complémentaire (données 2011-2015 – source CNAMTS).....	117
Tableau 25 : Maladies professionnelles reconnues au titre du tableau 22 (source INRS)	119
Tableau 26 : Protocoles d'analyse de la silice cristalline dans l'air	122
Tableau 27 : Avantages et inconvénients des différents types d'échantillonneurs.....	123
Tableau 28 : Dispositifs de prélèvement de la fraction alvéolaire testés pour la mesure de la silice cristalline	124
Tableau 29 : Comparaison en laboratoire de différents dispositifs de prélèvement de la fraction alvéolaire (d'après Stacey <i>et al.</i> (2013))	125
Tableau 30 : Techniques d'analyse de la silice cristalline dans l'air. Avantages et inconvénients.....	127
Tableau 31 : Méthodes utilisées en France pour le prélèvement et l'analyse de la silice cristalline dans l'air des lieux de travail	129
Tableau 32 : Nombre de travailleurs exposés en France par secteurs d'activité NACE (source IOM, 2011)	133
Tableau 33 : Évolution des niveaux d'exposition de certains emplois au fil du temps (source Portail Exp-Pro de SPF).....	137
Tableau 34 : Estimation des niveaux d'exposition (source Peters <i>et al.</i> , 2016).....	140

Tableau 35 : Nombre et proportion de salariés exposés à la silice cristalline d'après les enquêtes SUMER 2010 et 2017 (source données DARES)	143
Tableau 36 : Secteurs d'activité avec la proportion de salariés exposés à la silice cristalline la plus élevée – Nomenclature agrégée (Source données : DARES)	144
Tableau 37 : Secteurs d'activité présentant le nombre de salariés exposés à la silice cristalline le plus élevé – Nomenclature agrégée (Source données : DARES)	145
Tableau 38 : Secteurs d'activité de l'établissement employeur présentant la proportion de salariés exposés à la silice cristalline la plus importante - NAF 2008 2 digit – SUMER 2010 et 2017	146
Tableau 39 : Nombre de mesures dans les bases de données COLCHIC et SCOLA	149
Tableau 40 : Méthodes de mesures des concentrations en silice cristalline enregistrées dans COLCHIC et SCOLA	149
Tableau 41 : Proportions de mesures supérieures aux seuils réglementaires (en %).....	150
Tableau 42 : Ratio des moyennes géométriques (MG) des mesures individuelles de quartz entre les bases COLCHIC et SCOLA – période 2007-2016	151
Tableau 43 : Secteurs d'activité (NAF 2008) présentant les médianes des mesures d'exposition en quartz les plus élevées (période 2007-2016 – mesures individuelles).....	157
Tableau 44 : Secteurs d'activité pour lesquels la proportion de mesures individuelles d'exposition au quartz excédant les seuils de 0,1 ; 0,05 et 0,025 mg.m ⁻³ est supérieure à 5 % - SCOLA – période 2007-2016	159
Tableau 45 : Secteurs d'activité pour lesquels la proportion de mesures individuelles d'exposition au quartz excédant les seuils de 0,1, 0,05 et 0,025 mg.m ⁻³ est supérieure à 5 % - COLCHIC – période 2007-2016	160
Tableau 46 : Proportion de mesures excédant les seuils considérés –Secteurs d'activité pour lequel la reconstruction des distributions n'a pu être réalisée que pour une seule des deux périodes temporelles 2009-2011 ou 2015-2016 - SCOLA	164
Tableau 47 : Données de mesures d'exposition au quartz par secteur d'activité (% de mesures au-delà des seuils considérés) – SCOLA – période 2009-2011 et 2015-2016	166
Tableau 48 : Données de mesures d'exposition au quartz par secteur d'activité (% de mesures au-delà des seuils considérés) – COLCHIC – période 2009-2011 et 2015-2016	167
Tableau 49 : Couples secteurs d'activité / tâche ayant les médianes des mesures d'exposition au quartz les plus élevées – SCOLA 2007 -2016	168
Tableau 50 : Couples secteurs d'activité / tâche ayant les médianes des mesures d'exposition au quartz les plus élevées – COLCHIC 2007 -2016	169
Tableau 51 : Couples secteurs d'activité / tâche pour lesquels plus de la moitié des mesures d'exposition au quartz excède 0,05 mg.m ⁻³ – SCOLA 2007 -2016.....	171
Tableau 52 : Couple secteurs d'activité / tâche pour lesquels plus de 5% des mesures excèdent 0,1 mg.m ⁻³ et disposant d'au-moins 100 mesures – SCOLA 2007 -2016	172
Tableau 53 : Couples métier/secteur d'activité pour lesquels les médianes des mesures d'exposition sont les plus élevées – SCOLA 2007 -2016	174
Tableau 54 : Couples métier/secteur d'activité pour lesquels les médianes des mesures d'exposition sont les plus élevées – COLCHIC 2007 -2016	175
Tableau 55 : Couple métier/secteurs d'activité pour lesquels plus de la moitié des mesures d'exposition excède 0,05 mg.m ⁻³ – SCOLA 2007 -2016	176
Tableau 56 : Couples métiers / secteurs d'activité pour lesquels plus de 5 % des mesures excèdent 0,1 mg.m ⁻³ et disposant d'au moins 100 mesures – SCOLA 2007 -2016	177
Tableau 57 : Etudes retenues	182
Tableau 58 : Principaux résultats des niveaux d'exposition issus des publications retenues	183
Tableau 59 : Niveaux d'exposition moyennés sur la durée du poste de travail-8h	187
Tableau 60 : Exposition à la silice cristalline lors d'opérations de démolition -Projet RESPIRE (d'après l'audition du SNED, 2016 et INRS, 2017)	189

Tableau 61 : Niveaux d'exposition déterminés lors du meulage de pièces en béton (Akbar-Khanzadeh <i>et al.</i> (2007)).....	189
Tableau 62 : Silice cristalline (mg.m ⁻³) – poste de travail.....	191
Tableau 63 : Silice cristalline et poussières alvéolaires (mg.m ⁻³) – Mesures à la tâche.....	191
Tableau 64 : Efficacité des moyens de contrôle des empoussièrtements générés par des outils portatifs utilisés dans la fabrication des plans de travail (Johnson <i>et al.</i> (2017)).....	192
Tableau 65 : Concentrations en poussières alvéolaires et silice cristalline – Archer <i>et al.</i> (2002).....	193
Tableau 66 : Concentrations en silice cristalline et poussières alvéolaires mesurées en fonction de la nature du sol (Swanepoel <i>et al.</i> (2011)).....	194
Tableau 67 : Secteurs d'activité non identifiés dans l'enquête SUMER 2010 comme exposés à la silice cristalline, avec des mesures d'exposition dans SCOLA et/ou COLCHIC.....	199
Tableau 68 : Secteurs d'activité non identifiés dans l'enquête SUMER 2017 comme exposés à la silice cristalline, avec des mesures d'exposition dans SCOLA et/ou COLCHIC.....	200
Tableau 69 : Secteurs identifiés dans l'enquête SUMER 2010 comme exposés à la silice cristalline, mais sans données d'exposition individuelle enregistrée dans COLCHIC ou SCOLA.....	202
Tableau 70 : Secteurs identifiés dans l'enquête SUMER 2017 comme exposés à la silice cristalline, mais sans données d'exposition individuelle enregistrée dans COLCHIC ou SCOLA.....	202
Tableau 71 : Part de l'effectif pris en compte dans le croisement des données d'exposition sur la période 2007-2016 avec les enquêtes SUMER 2010 et SUMER 2017.....	203
Tableau 72 : Nombre de salariés exposés au-delà des seuils considérés – Estimation à partir de SCOLA (2007-2016) et COLCHIC (2007-2016).....	203
Tableau 73 : Proportion de salariés exposés au-delà des seuils considérés – Estimation à partir de SCOLA (2007-2016) et COLCHIC (2007-2016).....	204
Tableau 74 : Part de l'effectif pris en compte dans le croisement des données d'exposition sur la période 2007-2016 avec les enquêtes SUMER 2010 et SUMER 2017.....	208
Tableau 75 : Nombre de salariés exposés au-delà des seuils considérés – Estimation à partir de SUMER 2010 * SCOLA (2009-2011) et SUMER 2017 * SCOLA (2015-2016).....	209
Tableau 76 : Proportion de salariés exposés au-delà des seuils considérés – Estimation à partir de SUMER 2010 * SCOLA (2009-2011) et SUMER 2017 * SCOLA (2015-2016).....	209
Tableau 77 : Distribution du nombre et de la proportion de travailleurs exposés au-delà des seuils considérés – SUMER 2010 * SCOLA 2009-11 et SUMER 2017 * SCOLA 2015*16.....	209
Tableau 78 : Nombre et proportion de travailleurs exposés au-delà des seuils considérés Données SUMER 2010 * SCOLA 2009-2011 et SUMER 2017*SCOLA 2015-2016.....	212
Tableau 79 : Nombre et proportion de travailleurs exposés au-delà des seuils considérés en Données SUMER 2010 * COLCHIC 2009-2011 et SUMER 2017*COLCHIC 2015-2016.....	213
Tableau 80 : Quartz dans différentes villes américaines (Davis <i>et al.</i> (1984)).....	216
Tableau 81 : Quartz dans PM10 sur sites en amont d'une usine de sable et graviers (Shiraki <i>et al.</i> (2002)).....	217
Tableau 82 : Concentration en silice cristalline ambiantes, aux alentours des chantiers de construction (µg.m ⁻³) (Stacey <i>et al.</i> (2011)).....	218
Tableau 83 : Etendue des concentrations en silice cristalline en fonction des sites d'activité. (Stacey <i>et al.</i> (2018)).....	219
Tableau 84 : Niveaux d'exposition à la silice cristalline lors d'activités de réfection d'une salle de bain (Source étude : audition IMA, 2018).....	221
Tableau 85 : Formulation des questions à investiguer.....	227
Tableau 86 : Définition des requêtes bibliographiques.....	228
Tableau 87 : Classification des atteintes pulmonaires associées à une exposition à la silice cristalline (Rees <i>et al.</i> (2016)).....	254
Tableau 88 : Estimation du taux de progression de la silicose (d'après OSHA, 2013).....	260
Tableau 89 : Données concernant les relations dose-réponse pour la mortalité par silicose et pathologies respiratoires non malignes chez les travailleurs exposés à la silice cristalline.....	266

Tableau 90 : Données concernant les relations dose-réponse pour la morbidité de la silicose chez les travailleurs exposés à la silice cristalline	268
Tableau 91 : Activités professionnelles et industries associées à des décès par silicotuberculose aux Etats-Unis ^a entre 1985 et 1999 (d'après Nasrullah <i>et al.</i> (2011))	283
Tableau 92 : Études sélectionnées pour la méta-analyse sur l'exposition aux poussières de quartz et l'obstruction des voies aériennes (Bruske <i>et al.</i> (2014)).....	289
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 <i>et al.</i> (2017))	294
Tableau 94 : Définition et stratification de l'insuffisance rénale chronique (d'après Foundation (2002)).....	297
Tableau 95 : Résumé des éléments identifiés par les auteurs concernant l'exposition à la silice et le développement de pathologies auto-immunes (Traduction d'après Miller <i>et al.</i> (2012)).....	310
Tableau 96 : Evaluation du lien de causalité entre l'exposition à la silice cristalline et survenue de quatre pathologies auto-immunes.....	322
Tableau 97 : Sites de cancers extra-pulmonaires potentiellement associés à l'exposition à la silice cristalline et références associées (d'après NIOSH (2002)).....	328
Tableau 98 : Etudes de mortalité ayant analysé la relation dose-effet pour le cancer broncho-pulmonaire et la pneumoconiose / Niveau d'exposition cumulée de silice cristalline (mg.m ⁻³ -années) à partir duquel le risque devient significatif.....	345
Tableau 99 : Etudes de mortalité ayant analysé la relation dose-effet pour le cancer broncho-pulmonaire et la pneumoconiose et mis en évidence un risque significatif de cancer broncho-pulmonaire pour des doses cumulées inférieures à 4,5 mg.m ⁻³ -années	346
Tableau 100 : Analyse de 10 cohortes poolées, Steenland, Mannelje, <i>et al.</i> , 2001	346
Tableau 101 : Etudes de mortalité analysant la relation dose-effet CBP chez les sujets non silicotiques / sujets silicotiques.....	347
Tableau 102 : Prévalence des PRT en lien avec la silice cristalline au sein de la base	354
Tableau 103 : Répartition (%) des PRT liées à des expositions à la silice cristalline selon les quatre secteurs d'activité où ces PRT sont les plus fréquentes	357
Tableau 104 : Répartition des cas de CBP liés à une exposition à la silice cristalline (%).....	359
Tableau 105 : Répartition des cas de silicose liés à une exposition à la silice cristalline (%)	359
Tableau 106 : Répartition des cas de BPCO liés à une exposition à la silice cristalline (%).....	360
Tableau 107 : Répartition des cas de PID liés à une exposition à la silice cristalline (%).....	360
Tableau 108 : Répartition des cas sclérodermies systémiques liés à une exposition à la silice cristalline (%)	361
Tableau 109 : Répartition des cas d'emphysèmes liés à une exposition à la silice cristalline (%).....	362
Tableau 110: Valeurs limites d'exposition professionnelles établies pour la silice cristalline (source Gestis et OSHA 2016).....	364
Tableau 111 : <i>Odds-ratios</i> et intervalles de confiance à 95% pour les mineurs et non-mineurs par quintile d'exposition cumulée à la silice cristalline (d'après Steenland, Mannelje, <i>et al.</i> (2001)).....	367
Tableau 112 : Synthèse des excès de risque individuel associés à une exposition professionnelle à la silice cristalline (d'après OSHA (2016))	374
Tableau 113 : Tableau récapitulatif des VLEPs analysées dans le cadre de l'expertise.....	375
Tableau 114 : Elaboration d'une valeur environnementale de référence pour des expositions par inhalation à la silice cristalline (d'après OEHHA (2005)).....	377
Tableau 115 : Valeurs limites d'exposition à long terme pour la population générale en fonction du risque de silicose aux États-unis (d'après EWG (2014)).....	378
Tableau 116 : Secteurs d'activité pour lesquels les médianes de l'indice d'exposition sont les plus élevées – SCOLA – 2007-2016.....	465
Tableau 117 : Secteurs d'activité pour lesquels les médianes de l'indice d'exposition sont les plus élevées – COLCHIC – 2007-2016.....	465
Tableau 118 : Couples secteur d'activité/tâche pour lesquels les médianes de l'indice d'exposition sont les plus élevées – SCOLA – 2007-2016	465

Tableau 119 : Couples secteur d'activité/tâche pour lesquels les médianes de l'indice d'exposition sont les plus élevées – COLCHIC – 2007-2016	466
Tableau 120 : Grille R-Amstar modifiée par le GT silice cristalline	473

Liste des figures

Figure 1 : Formes de silice	35
Figure 2 : Diagramme d'équilibre de SiO ₂ en fonction de la température et de la pression (source : http://www.quartzpage.de/gen_mod.html , consulté en mai 2017).....	36
Figure 3 : Schéma global de la filière	40
Figure 4 : Schéma des situations d'exposition à la silice cristalline	41
Figure 5 : Carte de France représentant la répartition des carrières actives en 2014 (mineralinfo.fr)	43
Figure 6 : Activité minière en France métropolitaine et en Corse (source mineralinfo)	44
Figure 7 : Activité minière en France (Panoramine.fr).....	45
Figure 8 : Répartition géographique des exploitations de granulats marins en France (Mineralinfo.fr)	46
Figure 9 : Répartition des carrières d'extraction de roches et minéraux industriels en France actives en 2015 (mineralinfo.fr).....	48
Figure 10 : Carte des des exploitations de silice industrielle (BRGM, 2016)	50
Figure 11 : Représentation schématique de l'activité d'une carrière de roches massive (Anses, 2017a).....	54
Figure 12 : Représentation schématique de l'activité d'une carrière de roches meubles (Anses, 2017a)	54
Figure 13 : Production de granulats en France entre 2013 et 2016 (UNICEM <i>et al.</i> , 2016, UNICEM <i>et al.</i> , 2017, UNICEM et UNPG, 2018)	55
Figure 14 : Evolution de la production (UNICEM et UNPG, 2018).....	56
Figure 15 : Cycle d'utilisation des granulats (d'après l'audition UNICEM, 2016).....	56
Figure 16 : Evolution de la production française de granulats entre 2008 et 2011 (mineralinfo , consulté le 02/10/2017).....	59
Figure 17 : Procédé de production de verre plat (d'après l'audition de MIF, 2016)	62
Figure 18 : Procédé de production de verre creux (d'après l'audition de MIF, 2016)	62
Figure 19 : Procédé de production de la céramique sanitaire (d'après l'audition de MIF, 2016).....	63
Figure 20 : Procédé pour les fonderies à sable (d'après l'audition de MIF, 2016).....	65
Figure 21 : Usage des granulats par nature d'emploi (d'après l'audition de l'UNICEM, 2016).....	67
Figure 22 : Répartition des types de béton en fonction de leur fluidité et de leur résistance à la compression	71
Figure 23 : Schéma de la filière recyclage des déchets de BTP (d'après l'audition de la FNTP et de l'USIRF, 2016).....	74
Figure 24 : Secteurs utilisateurs des ROC, toutes catégories confondues et principales catégories de pierres (% du chiffre d'affaire total de chaque sous-branche) (BRGM, 2014).....	76
Figure 25 : répartition des MP (tableau 25) selon le secteur d'activité (NAF 2008, source CNAMTS).....	116
Figure 26 : Répartition des pathologies reconnues en MP hors tableau – 1998 - 2017 (la catégorie « autres » regroupe les pathologies ayant fait l'objet d'1 reconnaissance entre 1998 et 2017, source CNAMTS)	118
Figure 27 : Répartition des MP hors tableau par CTN (1998-2017). Source CNAMTS.....	118
Figure 28 : Schéma de principe du prélèvement et de l'analyse de la silice cristalline dans l'air	121
Figure 29 : Fractions conventionnelles inhalable, thoracique et alvéolaire (source INRS).....	123
Figure 30 : Exposition professionnelle par inhalation à la silice cristalline (poussières de quartz) en Finlande en 1950, 1970, 1990, 2008 et 2020, évaluée à l'aide de quatre indicateurs d'exposition. Valeurs proportionnelles comparées à 1950 (195 : indice100) (source : Kauppinen et al. (2014))	139
Figure 31 : Signification des boîtes à moustaches.....	150
Figure 32 : Distribution des concentrations en poussières alvéolaires (PA (COLCHIC) et PANS (SCOLA)), quartz, cristobalite, tridymite et de l'indice d'exposition (IE) - Résultats globaux. COLCHIC (1997-2016) et SCOLA (2007-2016)	151
Figure 33 : Evolution annuelle des mesures d'exposition individuelles au quartz - COLCHIC et SCOLA, tout secteur d'activité confondu. Période 2007-2016.....	153

Figure 34 : Répartition des secteurs d'activité investigués en fonction du nombre de mesures d'exposition au quartz dans les bases de données COLCHIC et SCOLA (période 1997-2016) - – Nomenclature agrégée NA-A38.....	154
Figure 35 : Secteurs d'activité les plus représentés en nombre de mesures individuelles d'exposition au quartz – Nomenclature NAF-2 digit (SCOLA et COLCHIC, période 2007-2016)	155
Figure 36 : Nombre annuel de mesures individuelles de quartz réalisées dans le secteur d'activité « 08 - Autres industries extractives » et enregistrées dans les bases SCOLA (2007 – 2016) et COLCHIC (1997-2016)	156
Figure 37 : Evolution temporelle des mesures d'exposition individuelles au quartz enregistrées dans COLCHIC et SCOLA pour 4 secteurs d'activité	162
Figure 38 : Proportion de mesures d'exposition au quartz supérieures aux-seuils considérés –11 secteurs d'activité - SCOLA.....	165
Figure 39 : Couples métiers/NAF pour lesquels les médianes des mesures d'exposition sont les plus élevées – COLCHIC – période 2007-2016.	178
Figure 40 : Taux de quartz dans les poussières alvéolaires – Etude de Hwang <i>et al.</i> (2017).....	185
Figure 41 : Principe général : caractérisation de l'exposition à la silice cristalline en France.....	197
Figure 42 : Nombre de salariés exposés au-delà des seuils considéré par secteur d'activité.....	205
Figure 43 : Proportion de salariés exposés au-delà des seuils considéré par secteur d'activité par rapport à la population exposée du secteur d'activité.....	206
Figure 44 : Proportion de salariés exposés au-delà des seuils considéré par secteur d'activité par rapport à la population totale du secteur d'activité.....	207
Figure 45 : Evolution temporelle du nombre de travailleurs exposés au-delà des seuils considérés - Données SUMER 2010*SCOLA (2009-2011) et SUMER 2017 * SCOLA (2015-2016).....	210
Figure 46 : Proportion de travailleurs exposés au-delà des seuils considérés parmi la population exposée identifiée dans les enquêtes SUMER 2010 et 2017 -données SUMER 2010*SCOLA (2009-2011) et SUMER 2017 * SCOLA (2015-2016).....	210
Figure 47 : Proportion de travailleurs exposés au-delà des seuils considérés parmi la population totale identifiée dans les enquêtes SUMER 2010 et 2017 - Données SUMER 2010*SCOLA (2009-2011) et SUMER 2017 * SCOLA (2015-2016))	211
Figure 48 : Méthode générale de revue et d'analyse des données concernant les effets sanitaires	225
Figure 49 : Méthode générale de sélection des publications issues des requêtes bibliographiques visant à compléter les données recensées dans les rapports de référence.....	229
Figure 50 : Particules de silices auxquelles l'être humain peut être exposé.....	247
Figure 51 : Variété des pneumoconioses observées, selon la variation de la masse de poussières inhalées (toutes confondues) et celle du quartz spécifiquement (d'après Nagelschmidt (1960))	256
Figure 52 : Corrélacion entre la durée du travail dans les carrières et la différence de VEMS/CVF% ($r = 0,20$) (Kumar, Mallikarjuna Reddy, <i>et al.</i> (2014)).....	293
Figure 53 : Corrélacion entre la durée du travail dans les carrières et le % de différence DEP et DEM25-75% ($r = 0,32$) (Kumar, Mallikarjuna Reddy, <i>et al.</i> (2014))	293
Figure 54 : Le continuum nosologique des pathologies dys-immunitaires. Illustration Peckham <i>et al.</i> (2017)	303
Figure 55 : Classification des maladies auto-immunes selon que l'auto-antigène-cible est circonscrit à un organe ou ubiquitaire	304
Figure 56 : Les grands mécanismes immunotoxicologiques de la silice cristalline (selon Otsuki <i>et al.</i> (2016))	319
Figure 57 : Mécanisme de cancérogénicité chez le rat de la silice cristalline proposé par le CIRC (1997) .	332
Figure 58 : Risque relatif de cancer du poumon en fonction des tertiles d'exposition cumulée à la poussière totale, à la poussière alvéolaire, aux particules de quartz, de cristobalite et de SiC, et au fibres dans une cohorte de travailleurs norvégiens de la production de SiC (Figure issue de la revue de Boffetta <i>et al.</i> (2017)).....	335
Figure 59 : Evolution annuelle de la prévalence des PRT en lien avec la silice cristalline	355

Figure 60 : Répartition des PRT par secteur d'activité (quelle que soit l'imputabilité et le type d'exposition)	356
Figure 61 : Nombre de PRT selon l'imputabilité et la pathologie	357
Figure 62 : Nombre de PRT selon le type d'exposition et la pathologie	358

1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise

1.1 Contexte

Dans le cadre des travaux du groupe « Emergence » du RNV3P (Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles), un signalement de risque de silicose grave liée à l'usage de pierres reconstituées contenant de forts pourcentages de silice cristalline ($\geq 85\%$), a été transmis aux ministères concernés.

En effet, plusieurs publications décrivent dans différents pays, et notamment en Israël, en Espagne, en Italie et aux Etats-Unis des cas de silicoses graves liées à l'usage de pierres reconstituées (quartz + résine) utilisées pour la fabrication de plans de travail de cuisine et revêtements de salles de bains (« artificial stone »). Les travailleurs concernés sont ceux qui découpent le matériel et/ou le produisent et/ou l'installent chez des particuliers, particulièrement quand la découpe se fait à sec. Ces silicoses peuvent concerner des travailleurs très jeunes et les temps de latence peuvent être plus courts que ceux qui sont couramment observés pour une silicose.

Aux Etats-Unis, le NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) et l'OSHA (Occupational Safety and Health Administration) ont publié en Février 2015 un bulletin d'« alerte » concernant l'exposition à la silice des travailleurs durant la découpe de plans de travail manufacturés, suite à l'identification de plusieurs cas de silicose concernant ces travailleurs.

Bien que les principales pathologies liées aux expositions professionnelles à la silice soient connues et indemnisées au titre de la reconnaissance en pathologie professionnelle, ces cas de silicoses (dont certaines ont justifié des greffes pulmonaires) constituent un signal qui doit interroger sur les nouvelles expositions liées à l'utilisation de nouveaux matériaux, de nouveaux produits et en particulier ceux contenant des taux importants de silice. L'Anses a récemment été interrogée sur le développement croissant de l'utilisation de litières pour chat contenant de la silice et les risques associés pour les particuliers mais également et surtout pour les professionnels qui les fabriquent ou les utilisent dans le cadre de leur activité professionnelle.

La silice cristalline a été classée en tant que substance cancérigène avérée pour l'homme (groupe 1 du CIRC) pour les cancers broncho-pulmonaires. A la date de l'autosaisine, elle n'avait pas été classée au niveau européen (règlement CE n° 1278/2008, Classification, Labelling and Packaging « CLP »).

Les données de l'enquête SUMER 2010 indiquent que l'exposition à la silice cristalline concerne, en France, environ 294 900 salariés.

Des valeurs limites d'exposition professionnelle réglementaires sur 8h (VLEP 8h) sont fixées par le Code du travail (article R. 4412-149) : pour le quartz à 0,1 mg.m, pour la cristobalite et la tridymite à 0,05 mg.m.

Les silicoses liées aux travaux exposant à l'inhalation des poussières renfermant de la silice cristalline peuvent être reconnues en tant que maladies professionnelles au titre du régime général (tableau n° 25) ou du régime agricole (tableau n° 22).

Enfin, des travaux récents semblent indiquer que les particules de silice pourraient être impliquées dans le déclenchement d'autres affections que la silicose et les cancers broncho-pulmonaires, à savoir : des maladies inflammatoires systémiques (lupus érythémateux disséminé, sclérodermie systémique progressive, polyarthrite rhumatoïde, voire sarcoïdose, etc.) ou d'autres pathologies (broncho-pneumopathie chronique obstructive, insuffisance rénale, etc.).

1.2 Objet de la saisine

L'objectif de la saisine est de réaliser une mise à jour des connaissances concernant les dangers, expositions et risques relatifs à la silice cristalline, afin de proposer des mesures de réduction des risques et de prévention.

L'expertise vise notamment à répondre aux questions suivantes :

- 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 ;
- 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 ;
- 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 ;
- Evaluer les expositions aux différentes formes de silice cristalline en réalisant une étude bibliographique des études disponibles ;
- 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 ;
- 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 ;
- 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.

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a confié au groupe de travail (GT) « Silice cristalline », rattaché au comité d'experts spécialisé (CES) « Evaluation des risques liés au lillieu aérien » l'instruction de cette saisine.

La réalisation des travaux s'est également appuyée sur les compétences de différentes unités de l'Anses notamment en charge de l'évaluation des risques liés à l'air et de l'évaluation des risques liés aux substances chimiques.

La réalisation de ces travaux s'est appuyée sur une synthèse et une analyse critique des données publiées dans la littérature (articles scientifiques, rapports institutionnels, normes d'analyse), et de données disponibles dans diverses bases de données :

- La base de données « carrières et matériaux » gérée par le bureau de recherches géologiques et minières (BRGM) en partenariat avec le Ministère de la transition écologique et solidaire. Cette base est consultable sur le site Mineralinfo (« <http://www.mineralinfo.fr/> ») ;
- La base de données COLCHIC, qui recense l'ensemble des données d'exposition professionnelle recueillies dans les entreprises françaises par les Caisse d'assurance retraite et de la santé au travail (CARSAT) et l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) ;

- La base de données SCOLA (Système de COLlecte des informations des organismes Accrédités), gérée par l'INRS, qui recense les résultats de mesures d'évaluation d'exposition professionnelle réalisées par les organismes accrédités dans le cadre du contrôle réglementaire des valeurs d'exposition aux agents chimiques ;
- La base de données du Réseau National de Vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P), gérée par l'Anses, dans laquelle sont enregistrées les données des consultations réalisées au sein des centres de consultation de pathologie professionnelle (données démographiques du patient, pathologies, expositions, secteur d'activité, profession) ;
- La base de données de la caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) sur les maladies professionnelles ;
- Les bases de données, gérées par la direction de l'animation de la recherche, des études et des statistiques (DARES), qui centralisent les résultats des enquêtes de Surveillance médicale des expositions aux Risques professionnels (SUMER) 2010 et 2017 ;
- La base R-nano qui recueille les déclarations de la détention de substances à l'état nanoparticulaire par les producteurs, importateurs et distributeurs français.

Les extractions des bases de données COLCHIC et SCOLA ont fait l'objet de rapports *ad hoc* réalisés par l'INRS. Les résultats ont été intégrés au rapport d'expertise collective.

La collecte des informations nécessaires à la réalisation de cette expertise s'est également appuyée sur des auditions des représentants de différentes fédérations professionnelles :

- A.St.A. World-Wide : Association mondiale des fabricants de pierres artificielles
- EUROSIL : Association des producteurs européens de silice
- FFB : fédération française du bâtiment
- FNTP : fédération nationale des travaux publics
- IMA Europe : Association européenne des minéraux industriels
- MIF : Minéraux Industriels France
- OPPBTP : Organisme Professionnel de Prévention du Bâtiment et des Travaux Publics
- SNED : Syndicat national des entreprises de la démolition
- UMGO : Union de la maçonnerie et du gros oeuvre
- UNICEM : Union nationale des industries de carrières et matériaux de construction
- USIRF : Union des Syndicats de l'Industrie Routière Française

Des marbriers des sociétés Pierres de Plan et Marbrerie des Yvelines ont également été auditionnés.

Le GT a également auditionné des experts et des personnalités extérieures susceptibles d'apporter des informations et des données complémentaires relatives, notamment, à la filière de la silice cristalline et à l'analyse de silice cristalline dans la fraction ultra-fine des particules. Les éléments pertinents transmis lors de ces auditions ont été intégrés dans les chapitres *ad hoc* du rapport.

Une consultation internationale des agences ou autorités nationales dans les domaines de la sécurité sanitaire et/ou du travail (Europe, Amérique du Nord, Australie) a été conduite pour recueillir des informations sur l'exposition de la population professionnelle et générale à la silice cristalline, sur l'évaluation des risques sanitaires (inter)nationaux, sur les maladies professionnelles et sur les recommandations existantes concernant les mesures préventives pour les travailleurs et la population générale.

Le questionnaire adressé à ces organismes et les réponses transmises sont présentés en Annexe 2 de ce document. Les éléments transmis lors de cette consultation sont également présentés dans les sections *ad-hoc* du rapport.

Les travaux d'expertise du groupe de travail ont été soumis régulièrement au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Le rapport produit par le groupe de travail tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) ».

La collecte des informations nécessaires à la réalisation de cette expertise s'est également appuyée sur les auditions de représentants.

Périmètres des travaux

La silice amorphe est exclue du champ de la saisine. Ainsi les dangers et effets sanitaires concernant la silice amorphe ne seront pas développés dans le présent rapport. Toutefois, à des fins didactiques et comparatives, certaines parties du rapport abordent la silice amorphe.

Au cours de l'expertise, les "travaux impliquant une exposition à des poussières de silice cristalline alvéolaire" ont été inscrits en tant que cancérogènes dans la Directive 2017/2398/CE. En complément, aucune utilisation par les consommateurs entraînant une exposition importante à la silice cristalline par inhalation n'a été identifiée. Ainsi, l'Anses n'a donc pas jugé pertinent de proposer une classification et un étiquetage au niveau européen.

1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'agence (www.anses.fr).

1.5 Démarche scientifique suivie

Le GT a structuré sa réflexion autour des questions répertoriées dans le tableau ci-dessous. Les méthodes et outils développés pour y répondre sont également présentés.

Les méthodologies déployées détaillées sont présentées dans les différentes parties du présent rapport d'expertise.

Tableau 1 : Démarche scientifique suivie

Question de la saisine	Méthode et outils déployés
Q1 : a) État des lieux des connaissances sur les dangers b) Niveau de preuve	<p>Identification et analyse critique de rapports institutionnels « socles » : CIRC, 2012, SWEA, 2014, OSHA, 2013</p> <p>Complétés au cours de l'expertise par : OSHA, 2016, ATSDR, 2017.</p> <p>Mise à jour des données via une analyse critique des revues publiées dans la littérature scientifique depuis la parution de ces rapports via une méthode standardisée de lecture (R-AMSTAR) adaptée pour la présente expertise.</p> <p>Revue narrative sur la base des articles originaux collectés jusqu'à la fin de l'expertise pour éclairer certaines questions, nouvelles ou peu documentées.</p>
Q2 : Étude faisabilité classification européenne	<p>Au cours de l'expertise, les "travaux impliquant une exposition à des poussières de silice cristalline alvéolaire" ont été inscrits en tant que cancérigènes dans la Directive 2017/2398/CE. En complément, aucune utilisation par les consommateurs entraînant une exposition importante à la silice cristalline par inhalation n'a été identifiée. Ainsi, l'Anses n'a donc pas jugé pertinent de proposer une classification et un étiquetage au niveau européen.</p>
Q3 : Etude de filières	<p>Elaboration d'un questionnaire</p> <p>Réalisation d'auditions</p> <p>Analyse du Mémento « silice industrielle » du BRGM (BRGM, 2016)</p>
Q4 : Evaluation des expositions	<p>Analyse données d'expositions issues des bases de données COLCHIC et SCOLA</p> <p>Revue complémentaire de la littérature</p> <p>Analyse des données de prévalence disponibles, notamment des enquêtes SUMER 2010 et 2017</p> <p>Caractérisation de l'exposition professionnelle</p>
Q5 : Identification pratiques/usages les plus exposants pour les professionnels	<p>Synthèse des informations obtenues lors du traitement des questions 3 et 4.</p>
Q6 : Etat des lieux des principales dispositions réglementaires de prévention, de protection et de réparations	<p>Elaboration d'un questionnaire</p> <p>Consultation Internationale</p> <p>Revue littérature</p>
Q7 : EQRS	<p>Au vu des données recueillies et analysées, le GT a mis en perspective les niveaux d'expositions en France avec les évaluations de risques existantes.</p>

2 Informations générales sur la silice

2.1 Les différentes formes de silice

La silice, ou dioxyde de silicium – formule SiO_2 – représente plus de 60 % en masse de l'écorce terrestre. Elle existe à l'état libre sous forme cristalline ou amorphe. Outre son occurrence naturelle, ce minéral très dur, blanc en poussière ou transparent en masse peut également être d'origine industrielle.

La silice peut ainsi se présenter sous différentes variétés naturelles ou synthétiques, avec notamment huit formes cristallines (par exemple le quartz, la cristobalite et la tridymite – les plus abondantes), mais également des formes microcristallines (comme la calcédoine) ou encore des variétés amorphes (Cf. Figure 1).

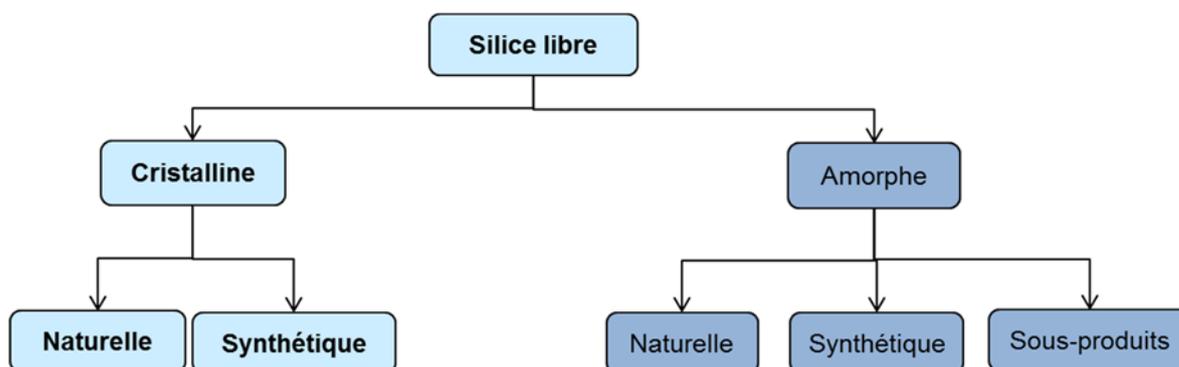


Figure 1 : Formes de silice

Le Tableau 2 présente les sources des différentes formes principales de silice.

Tableau 2 : Source des différentes formes de silice (source INRS, 2007)

source		Silice Amorphe	Silice Cristalline
Naturelle	Minérale	-	Quartz α
		-	Quartz (CAS 14808-60-7)
		-	Cristobalite (CAS 14464-46-1)
		-	Tridymite (CAS 15468-32-3)
Naturelle	Biogénique	Diatomite (<i>Kieselguhr</i> , CAS 61790-53-2) Teneur en silice cristalline < 3%	
		Diatomite calcinée (<i>calcined</i> , CAS 91053-39-3) Teneur en silice cristalline 0 – 40 %	
		Diatomite calcinée par flux (<i>Flux-Calcined</i> , CAS 68855-54-9) Teneur en silice cristalline : jusqu'à 70%	
Synthétique	Synthèse	Silice pyrogénée (<i>Fumed (pyrogenic) silica</i> , CAS 112945-52-5)	
		Gel de silice (<i>Silica gel</i> , CAS 112926-00-8)	
		Silice précipitée (<i>precipitated Silica</i> , CAS 112926-00-8)	
		Silice colloïdales	
		Silice fondue / Silice à l'arc	
	Synthétique	Sous produit	Fumées de silice (<i>Silica fume</i> , CAS 69012-64-2) : transformation partielle en cristobalite
Silice fondue (<i>fused silica</i> , CAS 60676-86-0)			

2.2 Silice cristalline

La silice cristalline comprend plusieurs variétés, dont les principales sont le quartz, la cristobalite et la tridymite.

À l'état naturel, la silice cristalline, et notamment le quartz, est présente dans de nombreuses roches (grès, granite, sable, etc.) à des concentrations variables. Le sable est constitué quasi exclusivement de quartz, parfois associé à des silicates, des micas, etc.

Le quartz alpha est la forme thermodynamiquement stable dans les conditions ambiantes et représente la très large majorité de la silice cristalline naturelle. Les autres formes sont toutes métastables, mais la transition du quartz se poursuit seulement à l'échelle géologique. Les transitions alpha-beta sont par contre réversibles et presque immédiates.

Le quartz est donc présent dans de nombreux produits comme le ciment, les différents types de béton, les mortiers, les enduits de façade et est utilisé dans de nombreux domaines (Cf. chapitre 3).

La cristobalite est beaucoup plus rare que le quartz dans la nature. Seules certaines roches volcaniques et certaines météorites sont susceptibles d'en contenir. La cristobalite se forme également lorsque le quartz est chauffé, notamment lors de la production et l'utilisation de matériaux réfractaires et lors de la cuisson/calcination de la silice amorphe. Elle se distingue par sa blancheur, sa luminosité et sa stabilité mécanique. Elle est notamment utilisée comme pigment pour les couleurs ou marquage en extérieur (peintures et revêtements muraux). Sa remarquable stabilité mécanique, associée à son inertie chimique en fait un des constituants des céramiques dentaires.

La tridymite est une des formes assez rares de silice cristalline. Elle est employée comme agent isolant, agent de filtration pour l'eau ou revêtement de four.

Les autres formes de silice cristalline comme la coésite et la stishovite sont deux formes de silice cristalline très rares qui ne peuvent s'observer que dans des conditions extrêmement particulières que l'on ne retrouve pas en milieu professionnel (Cf. Figure 2).

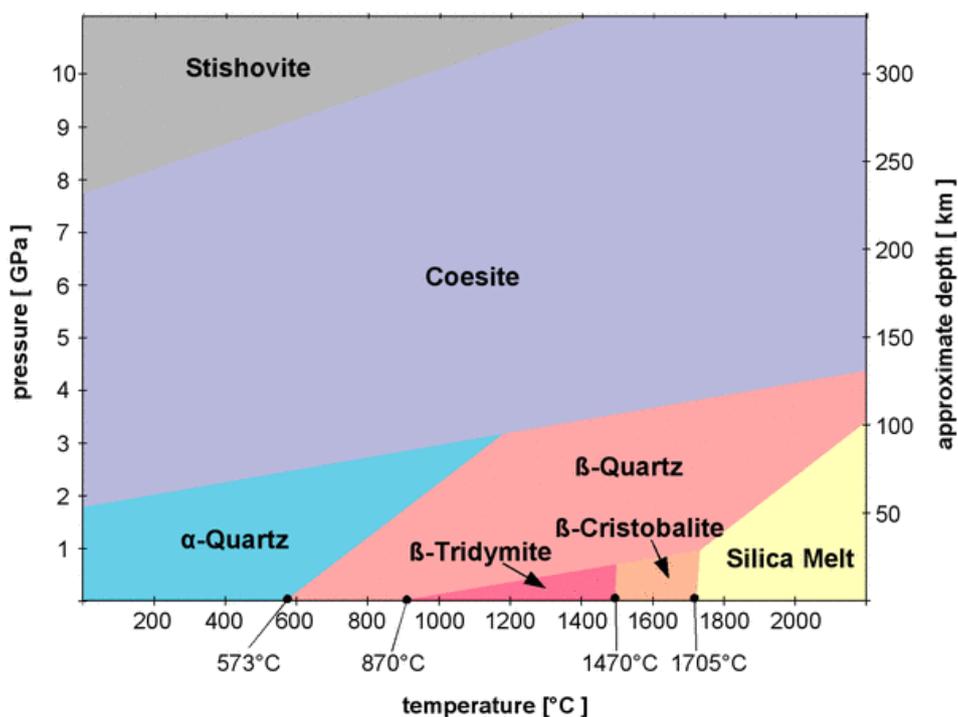


Figure 2 : Diagramme d'équilibre de SiO₂ en fonction de la température et de la pression (source : http://www.quartzpage.de/gen_mod.html, consulté en mai 2017)

2.3 Silice amorphe

Les silices amorphes sont généralement d'origine synthétique, à l'exception de la terre de diatomée.

2.3.1 Silice amorphe synthétique

Il est possible de distinguer plusieurs familles de silices amorphes de synthèse en fonction de leur mode de préparation.

- Silices formées en milieu aqueux : silices précipitées, gel de silice, silices colloïdales ;
- Silices formées par chauffage : pyrogénées, fumées de silice ;
- Refroidissement de la silice fondue : Silice vitreuse / verre de silice / verre de « quartz ».

2.3.2 Silice amorphe naturelle : La terre de diatomées

Les diatomées sont des restes squelettiques d'algues aquatiques unicellulaires microscopiques.

Les diatomées vivantes ont la capacité unique d'absorber les formes hydrosolubles de silice de leur environnement naturel pour former un squelette hautement poreux mais rigide de silice. Au cours des siècles, leurs restes squelettiques se sont installés pour former des dépôts sur les océans préhistoriques et les planchers lacustres, dont certains ont ensuite été exposés lorsque les lits océaniques ont augmenté et que les lacs se sont évaporés. Dans de rares cas, ces dépôts de diatomite se sont formés dans une épaisseur et une pureté suffisantes pour être exploités pour de nombreuses utilisations bénéfiques. Des milliers d'espèces de diatomées différentes existent, chaque espèce laisse derrière elle un squelette unique et complexe, et chaque dépôt peut contenir un mélange différent d'espèces.

La terre de diatomées - également connue sous le nom de diatomite et de kieselguhr - est un minéral non métallique composé des restes squelettiques des diatomées.

La terre de diatomées produite naturellement est composée principalement de silice amorphe et peut contenir de la silice cristalline naturelle, typiquement sous forme de quartz, en faible quantité.

Le minerai de diatomite est extrait et ensuite transformé pour être utilisé dans diverses applications (absorbants, aide à la filtration, charges et additifs fonctionnels, supports pour ingrédients actifs dans différents produits). Il existe 3 qualités de diatomites selon la transformation subie :

- **grade naturel** : Les produits de qualité naturelle sont séchés à des températures relativement basses, puis classés pour produire une variété de produits de taille particulière - des poudres de quelques microns de granulométrie de taille à centimètre. Ces produits de qualité naturelle se composent principalement de silice amorphe, mais peuvent contenir de faibles pourcentages (généralement moins de 3%) de silice cristalline naturelle. Les classes naturelles sont utilisées pour une très large gamme d'applications telles que les charges, les additifs fonctionnels, les insecticides naturels, les additifs alimentaires pour animaux, les substrats de catalyseurs, les absorbants, les modifications du sol et les produits de filtration fine. La couleur de ces notes peut varier du blanc au chamois en passant par le rouge.
- **grade calciné** : Les produits calcinés sont produits par calcination ou frittage à des températures plus élevées, généralement autour de 1000 ° C, puis classés pour produire une variété de produits granulés. Pendant la calcination, une partie de la silice amorphe peut subir une transformation minéralogique physique pour former de la silice cristalline, principalement sous forme de cristobalite. En conséquence, la diatomite calcinée peut contenir de 0 à 40% de silice cristalline. Les diatomites calcinées sont les plus couramment utilisées pour les applications de filtration fine (haute clarté) et sont généralement colorées orange ou rose.
- **grade calciné par flux** : Les produits calcinés par flux sont produits par calcination à des températures élevées, en présence d'un agent fluxant tel que le carbonate de sodium, puis classés pour produire une variété de produits granulés. Certains dépôts de terres de diatomées contiennent des agents fluxants naturels. Pendant la calcination du flux, le fluxant aide à fusionner les diatomées ensemble, ce qui augmente considérablement la taille des

particules du produit. Comme pour les grades calcinés, une partie de la silice amorphe subit une transformation en silice cristalline dans le procédé. Les diatomites calcinées par flux peuvent contenir jusqu'à 70% de silice cristalline. Ces grades sont utilisés pour une grande variété de filtration, de remplissage et d'additifs fonctionnels. Ils peuvent varier en couleur de l'orange clair ou du rose clair au blanc brillant.

(source : IDPA, 2017)

3 Etude de filière : Secteurs d'activité potentiellement concernés par des expositions à la silice cristalline en France

3.1 Généralités, méthode de travail et objectifs

Parmi les questions à instruire dans le cadre de ces travaux d'expertise, figure la conduite d'une étude de filière dont l'objectif initial est d'identifier les différents usages de la silice cristalline depuis son extraction jusqu'à la production et la commercialisation de produits en contenant, principalement pour les professionnels mais également les consommateurs.

In fine cette étude doit aboutir à :

- Identifier les différents secteurs d'activité en lien avec la silice ;
- Identifier les usages émergents ;
- Obtenir des informations sur les mesures de prévention mises en place par les différents secteurs ;
- Obtenir des informations sur les mesures d'exposition potentiellement réalisées par les organismes auditionnés, dont les activités se déroulent dans les secteurs d'activité potentiellement exposant à la silice cristalline.

La silice cristalline étant naturellement présente dans la croûte terrestre, tout matériau extrait du sol peut contenir de la silice cristalline à des teneurs variables. Les premiers secteurs d'activité concernés par la problématique sont donc les industries extractives, puis les secteurs utilisateurs et transformateurs des matériaux extraits. La Figure 3 schématise de manière globale la filière.

Par ailleurs, toute activité nécessitant une manipulation, transformation, découpe, etc. sur des matériaux manufacturés à partir de ces matériaux naturels, est potentiellement exposante à la silice cristalline. Il est en de même pour toute intervention en milieu naturel avec manipulation des sols (Cf. Figure 4).

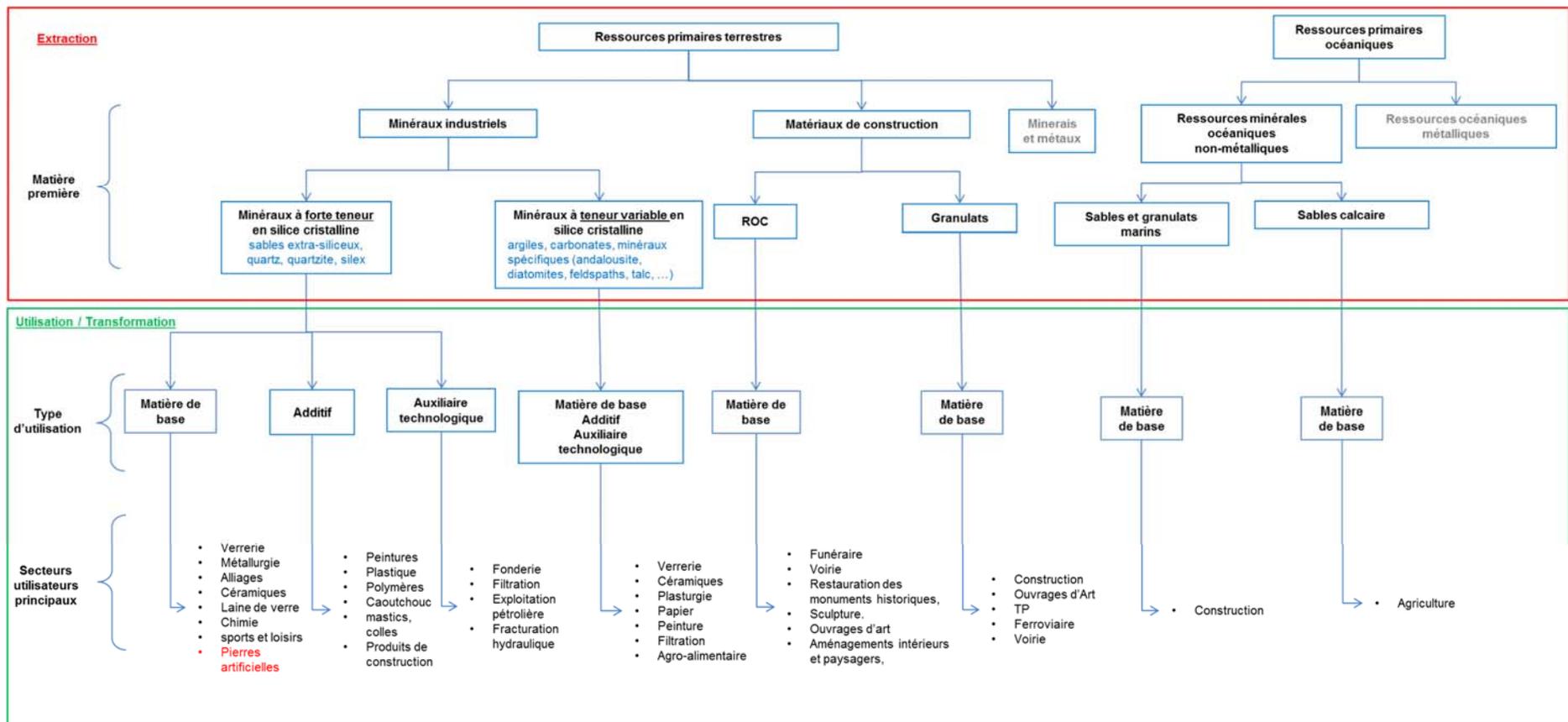


Figure 3 : Schéma global de la filière

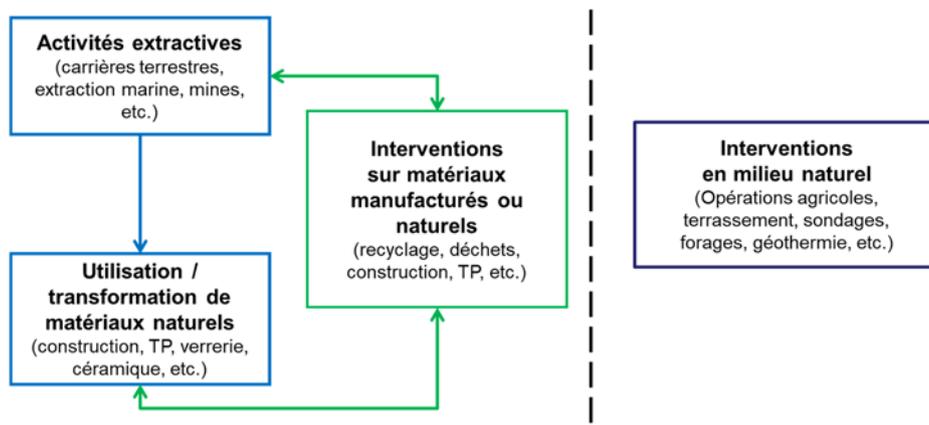


Figure 4 : Schéma des situations d'exposition à la silice cristalline

Parmi les matériaux extraits, sont distingués d'une part les matériaux de construction et d'autre part les minéraux industriels. Parmi ces derniers, certains sont spécifiquement exploités pour leur forte teneur en silice cristalline.

Afin de documenter la filière, l'Anses a réalisé des auditions auprès des principaux acteurs des secteurs concernés soit par ordre alphabétique :

- A.St.A. World-Wide : Association mondiale des fabricants de pierres artificielles
- Eurosil : Association des producteurs européens de silice
- FFB : fédération française du bâtiment
- FNTP : fédération nationale des travaux publics
- IMA Europe : Association européenne des minéraux industriels
- MIF : Minéraux Industriels France
- OPPBTP : Organisme Professionnel de Prévention du Bâtiment et des Travaux Publics
- SNEC : Syndicat National de l'Équipement de la Cuisine
- SNED : syndicat national des entreprises de la démolition
- UNICEM : Union nationale des industries de carrières et matériaux de construction
- USIRF : Union des Syndicats de l'Industrie Routière Française

ainsi que des marbriers tels que Pierres de Plan et les marbreries des Yvelines.

Un questionnaire a été élaboré pour initier les discussions et recueillir des données sur les usages, la filière et les expositions des travailleurs (Cf. Annexe 2).

L'Anses s'est également appuyée sur :

- le memento « silice industrielle » établi par le BRGM (BRGM, 2016), qui dresse un panorama, sur le plan national, de l'activité extractive des matériaux siliceux destinés à l'industrie (à l'exclusion des granulats siliceux, sables et graviers pour le BTP), et un état des lieux des nombreuses filières industrielles utilisant la silice sous toutes ses formes, ainsi que le silicium métal et ses alliages.
- Les données du portail Mineralinfo qui est l'outil de diffusion de l'information publique du réseau national concernant les matières premières minérales primaires et secondaires non énergétiques. Il rassemble l'administration publique, les entreprises, les fédérations professionnelles et les organismes techniques (<http://mineralinfo.fr>).
- L'étude de filière réalisée dans le cadre de l'expertise collective de l'Anses relative aux particules minérales allongées - Identification des sources d'émission et proposition de protocoles de caractérisation et de mesures (Anses, 2017a).

La base r-nano a été consultée le 28 février 2017, afin d'identifier si des substances à l'état nanoparticulaires contenant de la silice cristalline ont été déclarées par les fabricants. La base r-nano ne contenait pas de déclarations sur la silice cristalline en 2016.

3.2 Extraction

3.2.1 Panorama global de l'industrie extractive

3.2.1.1 Carrières

Il existe 25 000 carrières d'extraction de minéraux en Europe (Eurosil) dont environ 4200 en France, pour une production annuelle de 400 millions de tonnes (mineralinfo.fr) qui sont réparties en trois grands domaines d'activités :

- Les granulats : environ 3200 carrières en activités/2700 sites d'extractions en activité ;
- Les roches ornementales et pierres de construction (ROC) : environ 500 carrières en activité ;
- Les roches ou minéraux industriels : environ 496 carrières en activité ;

(source : Mineralinfo.fr, chiffres de l'année 2015).

La figure ci-dessous permet de visualiser la répartition des carrières d'extraction et des carrières d'extraction de minéraux industriels.

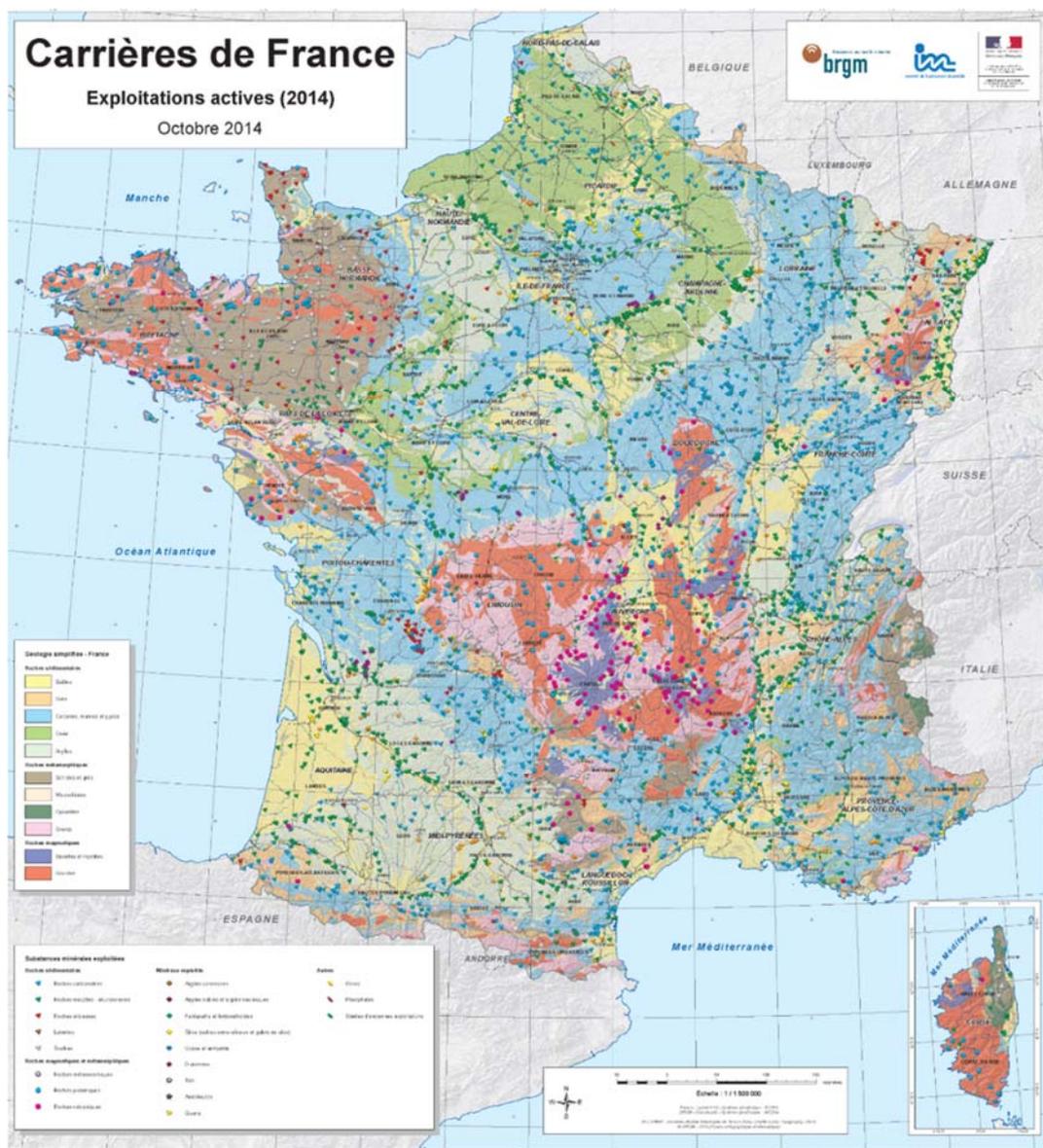


Figure 5 : Carte de France représentant la répartition des carrières actives en 2014 (mineralinfo.fr)

L'exploitation des carrières comprend l'extraction des matériaux et leurs premières transformations. Elle peut se faire soit à ciel ouvert, soit en souterrain. Sur le plan national, l'extraction et la transformation des matériaux de carrières génèrent un chiffre d'affaires proche de 14 milliards d'euros pour 500 millions de tonnes commercialisées et 60 000 emplois directs (Anses, 2017a).

La réglementation s'appliquant aux carrières relève principalement de la réglementation relative aux ICPE (Code de l'environnement). L'exploitation des carrières est soumise à une autorisation préfectorale pour une durée déterminée. Cette réglementation intègre la remise en état de chaque site dans un objectif de réhabilitation qui prend en considération la biodiversité et les paysages. La production des matériaux variés répondant à des marchés divers nécessite de traiter les enjeux d'accessibilité à la ressource. Ces enjeux sont déterminés par la diversité géologique du territoire.

3.2.1.2 Mines

En France métropolitaine, environ 450 concessions valides sont recensées dont une vingtaine est actuellement exploitée (Figure 6, Figure 7).

C'est le sel qui concentre l'activité en métropole avec 200 concessions minières, dont une vingtaine est en activité. En 2015 plus de 4,4 millions de tonnes de sel ont été extraites du sous-sol, la majeure partie de la production s'effectue par dissolution excepté 160 000 tonnes extraites par travaux miniers souterrains. Les autres concessions en activité exploitent la bauxite (deux exploitants dans l'Hérault), les schistes bitumineux (une mine) et la fluorine (un projet de mine en développement). La France produit un peu de tantale, du niobium et de l'étain dans une carrière à Echassières (Allier) qui dispose d'une autorisation spéciale.

L'activité minière aurifère légale en Guyane est soutenue, avec 34 permis d'exploitation valides en 2015. La production d'or est de l'ordre de 1 à 2 tonnes par an, ce qui représente un chiffre d'affaires d'environ 40 millions d'euros (IEDOM, 2017).

En Nouvelle-Calédonie les activités minières relèvent du gouvernement de Nouvelle-Calédonie. Avec 12 millions de tonnes de réserves minières de nickel, la Nouvelle Calédonie se situe au deuxième rang mondial derrière l'Australie (20 millions de tonnes). Seul le nickel et le cobalt qui lui est lié y sont exploités à l'heure actuelle. L'île possède des ressources en chrome, mais son exploitation n'a jamais repris depuis la fermeture de la mine souterraine de Tiébaghi en 1991. La Nouvelle-Calédonie dispose d'autres ressources minières, mais en quantités trop faibles pour envisager une valorisation industrielle.

(source : portail mineralinfo.fr)

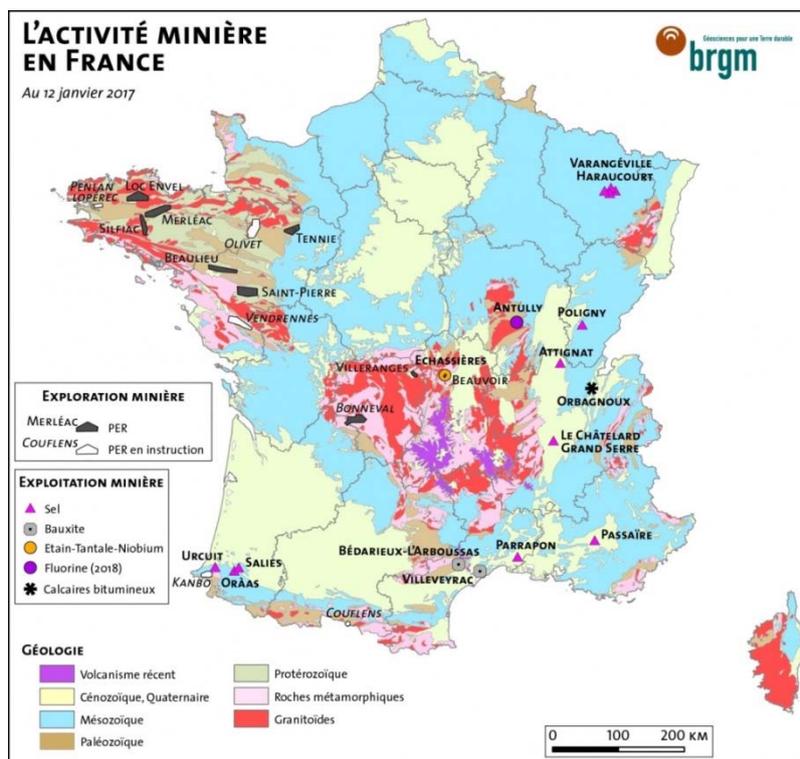


Figure 6 : Activité minière en France métropolitaine et en Corse (source mineralinfo¹)

¹ <http://www.mineralinfo.fr/page/mines-0>, 05/04/17



Figure 7 : Activité minière en France (Panoramine.fr)

3.2.1.3 Granulats marins

La France possède de grandes ressources en granulats marins exploitées en complément des granulats terrestres.

Deux types de granulats marins sont distingués :

- Sables calcaires, ou sables coquilliers, principalement constitués de morceaux de coquillages marins ou d'eau douce. Leur richesse en carbonate de calcium en fait un très bon matériau pour l'amendement des sols ;
- Sables et graviers de nature siliceuse qui sont des matériaux complémentaires à ceux extraits à terre pour la construction et principalement pour la réalisation d'ouvrages en béton. Ils sont une ressource de proximité pour l'approvisionnement des zones littorales fortement consommatrices de matériaux pour la construction, et de plus en plus déficitaires en ressources terrestres équivalentes.

Cependant, toutes les ressources identifiées ne sont pas exploitables ou intéressantes du point de vue de leur qualité (granulométrie, composition, ...) qui peut varier selon les gisements et au sein d'un même gisement (Mineralinfo.fr).

Les sables calcaires sont utilisés essentiellement en agriculture à des fins d'amendement de sols acides.

Toujours selon le portail Mineralinfo, la totalité des granulats marins extraits représenterait 2% de la consommation française en granulats.

La répartition géographique des exploitations de granulats marins en France est présentée en Figure 8.

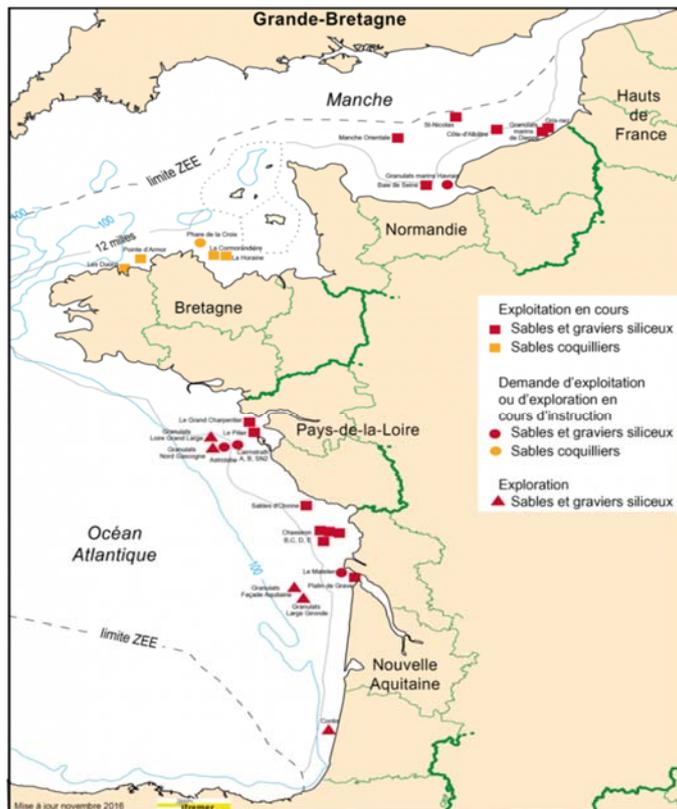


Figure 8 : Répartition géographique des exploitations de granulats marins en France (Mineralinfo.fr)

Les travaux de recherche ou d'exploitation de matériaux marins (substances marines non visées à l'article L 111-1 du Code minier) sont subordonnés à l'obtention de trois actes administratifs : le titre minier (permis exclusif de recherche, concession ou permis exclusif d'exploitation en outre-mer) qui est un acte ministériel, l'autorisation d'ouverture de travaux attribuée par arrêté préfectoral et selon les cas, l'autorisation d'occupation du domaine maritime délivrée par le préfet.

Le dossier d'autorisation d'ouverture de travaux d'exploration ou d'extraction de matériaux marins requiert notamment une étude d'impact. Son contenu doit être proportionné à la sensibilité environnementale de la zone susceptible d'être affectée par le projet, à l'importance et la nature des travaux, ouvrages et aménagements projetés et à leurs incidences prévisibles sur l'environnement ou la santé humaine. Le contenu de l'étude est détaillé dans la section 1, chapitre II, titre II du Livre Ier de la partie réglementaire du Code de l'environnement (Mineralinfo.fr).

3.2.2 Minéraux industriels

Par définition, les minéraux industriels désignent des roches ou des minéraux non métalliques utilisés, sous forme brute ou le plus souvent transformés, comme matières premières, additifs fonctionnels ou auxiliaires technologiques dans une gamme très étendue d'industries manufacturières. Leur transformation nécessite souvent des investissements importants et peut faire appel à des procédés industriels complexes (calcination, flottation, traitements de surface...). Ces savoir-faire techniques confèrent à ces produits issus du sous-sol une plus grande valeur ajoutée pour des usages très diversifiés dans l'industrie, le BTP, le génie civil et l'agriculture.

Le terme « minéraux industriels », comprend : les argiles, les feldspaths, le kaolin, l'andalousite, le mica, le talc, la silice cristalline (quartz/silice/cristobalite) et la diatomite (MIF (mi-France.fr ; consulté le 02/10/2017))

Dans le domaine industriel, les roches et minéraux industriels sont plus spécifiquement utilisés soit comme :

- Matières premières indispensables à la fabrication de certains produits, comme par exemple :
 - Le quartz, les carbonates, le feldspath et le kaolin, sous certaines conditions de pureté, pour la fabrication du verre ou de la céramique ;
 - Les calcaires pour la production de ciment ou de chaux ;
 - Les argiles plastiques pour la fabrication de produits céramiques ;
 - Les grès siliceux de haute pureté pour la fabrication de silicium ;
 - Les sables extra-siliceux pour la fabrication de produits verriers ;
 - Le gypse pour la production de produits plâtriers...
- Additifs fonctionnels entrant dans la composition d'un produit manufacturé pour apporter certaines propriétés, en modifier d'autres au cours de son procédé de fabrication ou lui conférer des propriétés d'usage, comme par exemple :
 - Les carbonates de calcium dans les plastiques pour la blancheur et la résistance aux UV ;
 - Le kaolin sous forme naturelle ou calcinée pour diminuer et contrôler le retrait à la cuisson d'une pièce céramique sanitaire ;
 - Le talc pour le glaçage du papier.
- Auxiliaire technologique : Eléments nécessaires à la mise en œuvre d'un procédé de fabrication : dans ces conditions, les minéraux n'entrent pas directement dans le processus de fabrication du produit fini, mais sont nécessaires à la mise en œuvre du procédé de fabrication, comme par exemple :
 - Les moules de fonderie en sable extra-siliceux ;
 - Les supports de cuisson en matériaux réfractaires ;
 - La diatomite pour la filtration de liquides alimentaires (bière, vin...) (d'après l'audition de MIF, 2016).

Un certain nombre des produits de l'industrie des minéraux industriels sont composés de silice. La silice est généralement sous forme cristalline, mais elle peut également se trouver sous forme amorphe. La silice cristalline est dure, chimiquement inerte et possède un point de fusion élevé. Ces différentes qualités sont très prisées pour diverses utilisations industrielles, principalement par les industries du verre, la fonderie, la construction, la céramique et les industries chimiques. Cent quarante cinq millions de tonnes de minéraux industriels sont extraits chaque année en Europe. Les minéraux industriels peuvent contenir des quantités variables de silice cristalline (Cf. Tableau 3). Certains sont spécifiquement exploités pour leur teneur élevée en silice cristalline.

Tableau 3 : Teneur approximative en silice cristalline de différents minéraux industriels et roches (ces valeurs peuvent varier) (INSHT, 2010)

Minéraux, roches	Pourcentage de silice cristalline
quartzite	> 95%
Silex-grès -sable siliceux	>90%
Graviers	> 80%
Schistes	40-60%
Ardoise	< 40%

Granite	20-45% (typiquement 30%)
Argiles	5-50%
Diatomite naturelle	5-30%
Dolérite	< 15%
Minerais de fer	7-15%
Basalte et marbre	< 5%
Calcaire	< 1%

Les minéraux industriels sont produits par 300 sociétés ou groupes exploitant environ 810 mines et carrières ainsi que 830 usines dans 18 États-membres de l'Union européenne (UE) dont la Bulgarie, la Roumanie et la Croatie mais également en Suisse, en Norvège, en Turquie. L'industrie des minéraux industriels emploie environ 100 000 personnes dans l'UE (EU-NEPSI, 2016).

La carte des carrières de roches et minéraux industriels de France proposée ci-dessous présente les carrières autorisées sur le territoire français et permet de localiser et d'identifier par type de substance les 496 sites en activité en France métropolitaine en 2015.

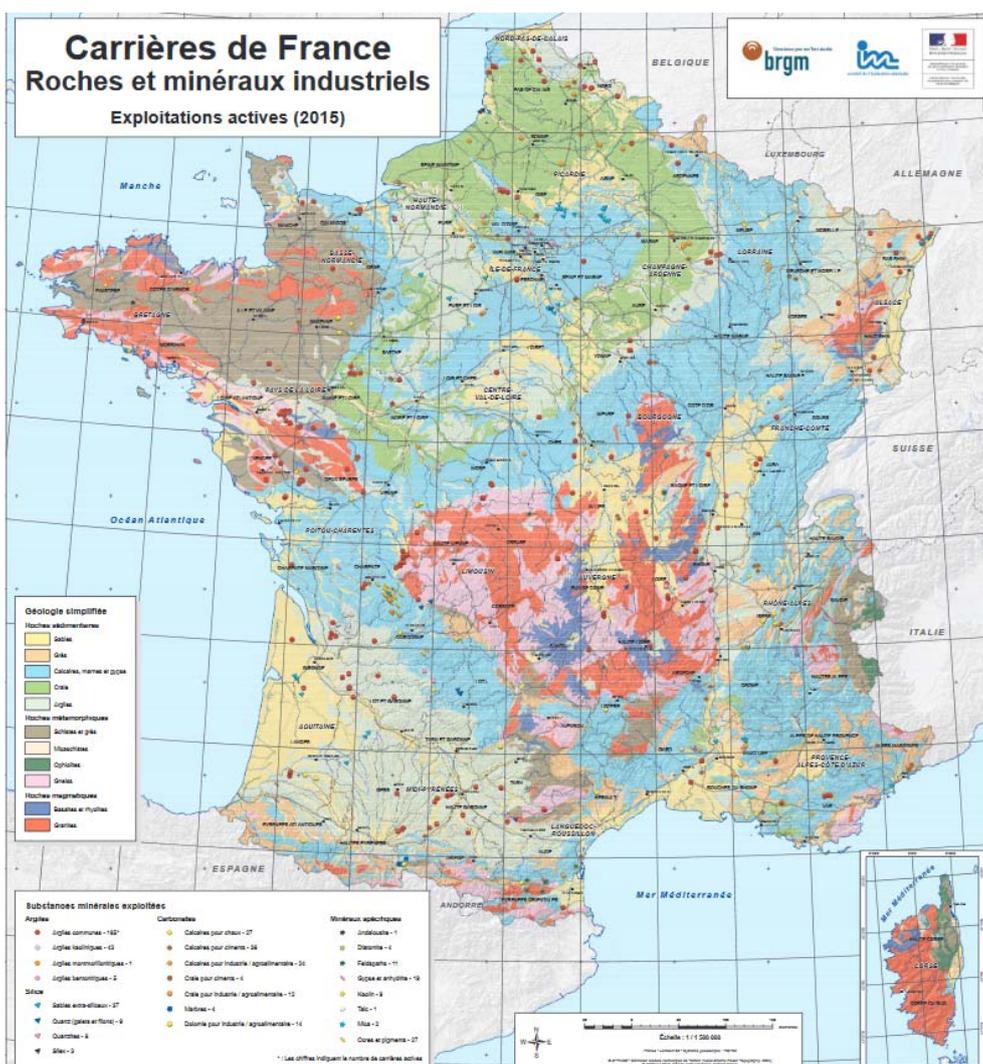


Figure 9 : Répartition des carrières d'extraction de roches et minéraux industriels en France actives en 2015 (mineralinfo.fr)

De manière générale, trois grandes familles de roches et minéraux industriels sont extraits des carrières en France métropolitaine : les argiles, les carbonates et la silice. Une dizaine d'autres minéraux sont également extraits, dont le gypse, le kaolin, les feldspaths et la diatomite. Seize millions de tonnes sont extraites de carrières (dont 9 millions par les principaux exploitants des minéraux suivants impliquant 2500 emplois directs : silice, argiles calcinées, kaolins, micas, talcs, feldspath et andalousite).

3.2.2.1 Roches et minéraux exploités pour leur forte teneur en silice cristalline

Les roches et minéraux exploités pour leur forte teneur en silice cristalline (> 90%) sont regroupés sous le terme « silice industrielle ». il s'agit des :

- Sables extra-siliceux ;
- Le quartz ;
- Les quartzites et les silex.

La France est un important producteur de silice industrielle (sables siliceux, galets de quartz et de silex, quartzites) au niveau mondial (6e producteur de sables siliceux et 5e de silicium métal au monde (BRGM, 2016). La Figure 10 présente la localisation des exploitations de silice industrielle.

Plus de 8 millions de tonnes de quartz et cristobalite ont été extraits en France en 2014, dont 6,3 millions de tonnes de sables siliceux. Ce volume était relativement stable entre 2011 et 2014 (d'après l'audition de MIF, 2016 et BRGM, 2016) (Cf Tableau 4).

Tableau 4 : production et principaux usages de la silice industrielle (BRGM, 2016)

Matières minérales	Production annuelle (Millions de tonnes/an)	Principaux usages	Zones de production
Sables siliceux haute pureté (>98%)	6,3	Usages industriels (5,5 M t/an) verrière (tous types de verres) : 1,8 Mt; fonderie : 0,45 Mt (8 %) ; - céramiques/réfractaires : 0,071 Mt (1,3 %) ; - BTP, sols sportifs : 2,48 Mt (45 %) ; - chimie : 0,022 Mt (0,04 %) ; - autres utilisations : 0,58 Mt	Grands gisements du Bassin parisien (Beauchamp et Fontainebleau), ainsi que du Bassin aquitain, et de divers gisements du sud-est et d'Alsace.
Galets de quartz	≈ 0,65	dont 40 % à hautes teneurs en silice, destinés dans ce cas à l'électrometallurgie pour la production de silicium métal et d'alliages à base de silicium	Dordogne et dans le Lot
Quartzites à hautes teneurs en silice	0,1	électrometallurgie	Allier et Gard
Quartz filonien pur	0,025	usages industriels variés	Puy-de-Dôme
Galets de silex	0,33	usages très variés : granulats pour BTP, charges industrielles sous forme crue ou calcinée, etc.. Environ 40% à usage industriel	Baie de Somme Cordon littoral

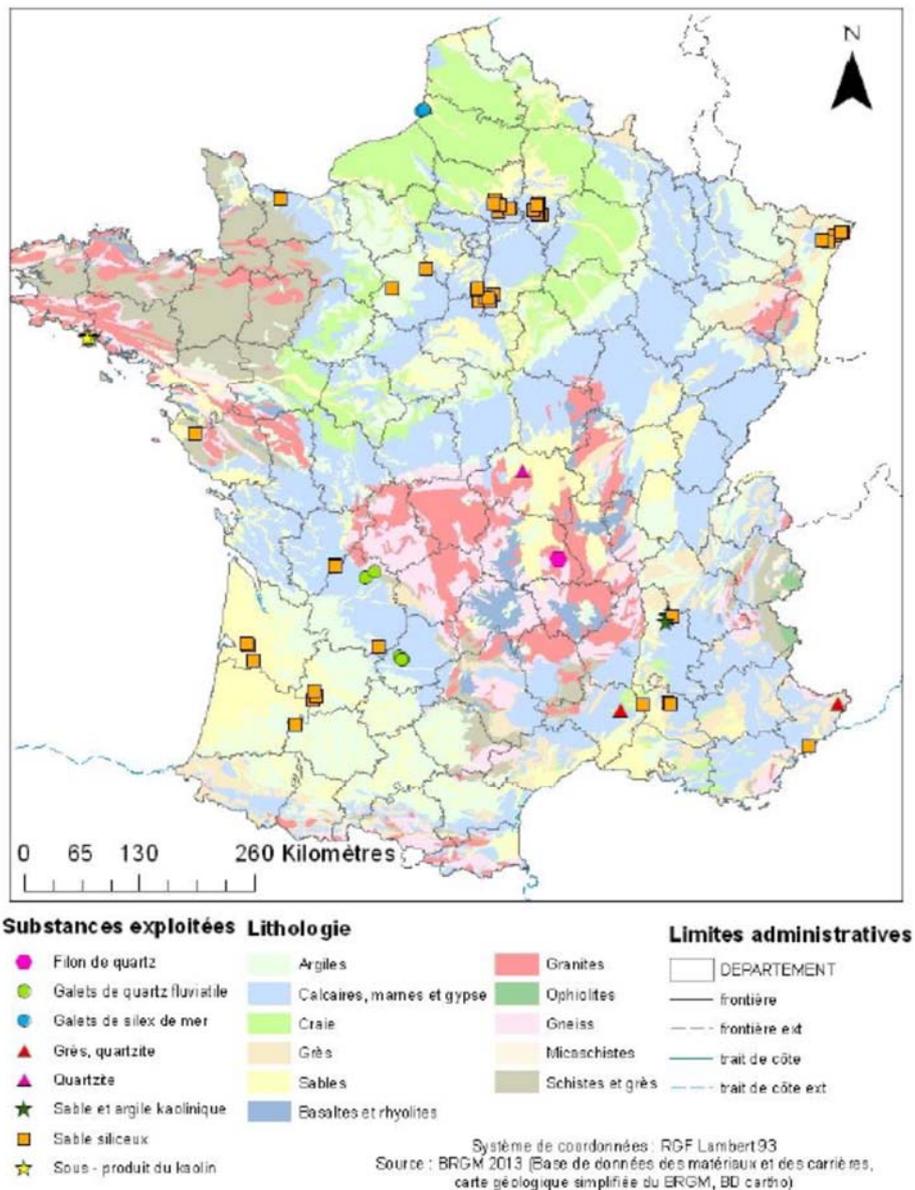


Figure 10 : Carte des des exploitations de silice industrielle (BRGM, 2016)

D'après le BRGM, les importations et exportations de silice industrielle concernent essentiellement les sables siliceux. La France en a importé 966 000 tonnes en 2014 et en a exporté 611 000 tonnes (BRGM, 2016, Tableau 5).

Tableau 5 : Importation et exportation de silice industrielle (d'après BRGM, 2016)

	Importation	Exportation
Sables siliceux	Provenance : Belgique, Grande-Bretagne, Allemagne 966 kt en 2014 (+ 58 % par rapport à 2012)	Destination : Allemagne, Italie, Suisse 611 kt en 2014 (+ 5% par rapport à 2012)
Galets de quartz, quartz massif, quartzites	Provenance : Espagne et Norvège au total : 94,4 kt (2012), 47 kt (2013), 157,1 kt (2014) - 172,7 kt (2015)	Destination : Norvège 28,4 kt (2012), 23,4 kt (2013), 454 t (2014), 38,8 kt (2015).
	(NB : nomenclature « quartz autres que les sables naturels » incluent probablement d'autres matériaux que les galets (quartz filonien, quartzites...) qui doivent être destinés à d'autres industries que l'électrometallurgie	
Galets de silex extraits en baie de Somme et produits dérivés	importations de produits analogues semblent sans objet, statistiques douanières ne font pas de distinction entre les silex bruts et les produits « traités thermiquement »	Destination : Allemagne, Belgique, Pays-Bas, Grande-Bretagne 80 kt/an de galet qualité industrielle (produits concassés, et sous forme de produits calcinés concassés ou micronisés (cristobalite pour charges peinture, céramiques, granulats pour enrobés routiers et bétons haute-performance)

3.2.2.2 Autres minéraux industriels

Sont inclus dans l'expression « autres minéraux industriels », les minéraux suivants :

- Argiles,
- Carbonates,
- Minéraux spécifiques (andalousite, diatomite, feldspath, talc...)

L'argile fine est un minéral rare que l'on trouve dans très peu d'endroits du monde. Les argiles fines sont d'origine sédimentaire et contiennent généralement trois minéraux dominants : kaolinite, mica, et quartz. Au niveau international, les gisements d'argile fine de qualité supérieure sont beaucoup plus rares que ceux de kaolin. Les meilleurs gisements actuellement connus et exploités commercialement se trouvent au sud-ouest de l'Angleterre, dans la région du Westerwald en Allemagne, dans plusieurs bassins en France (exemple : Erbrais, Angevilliers, Les Eyzies, Saint Victor...), à l'Est de l'Ukraine, aux alentours de Donetsk, et dans des régions au sud des États-Unis. D'autres gisements importants ont été identifiés en Thaïlande, en Indonésie et en Chine. L'argile fine est extraite à l'aide d'une pelle rétrocaveuse travaillant en gradins découpés dans la carrière pour accéder aux couches d'argile. Des sélections d'argiles brutes particulières sont soigneusement mélangées suivant des recettes prédéterminées pour obtenir un produit possédant une plage cohérente et prévisible de caractéristiques et de comportement. La première étape du traitement consiste alors à déchiqueter (ou morceler) l'argile mélangée en fragments plus petits et plus réguliers, environ de la taille d'une balle de golf. Une quantité importante d'argile mélangée est commercialisée sous cette forme déchiquetée. Le traitement ultérieur par séchage et broyage fournit des argiles fines en poudre et le traitement par calcination fournit des chamottes. Les fabricants de céramiques (particulièrement dans le secteur des sanitaires) ont bénéficié du développement d'argiles fines et de chamottes raffinées offrant des performances améliorées et des coûts de production réduits. Les argiles raffinées sont disponibles sous forme de "nouilles" et de suspensions épaissies (ima-europe.eu).

Les feldspaths sont de loin les minéraux les plus abondants dans la croûte terrestre et forment environ 60% des roches de la planète. La plupart des gisements européens fournissent du feldspath potassique ou sodique, ainsi que des feldspaths mixtes. Les feldspaths sont principalement utilisés dans l'industrie pour leur teneur en alumine et en alcalis. Parmi les nombreuses roches dans lesquelles ils sont présents, les feldspaths sont particulièrement abondants dans les roches ignées telles que le granit, qui contient jusqu'à 50 ou 70% de feldspaths alcalins. Le granit est toutefois rarement exploité pour sa teneur en feldspath. Plusieurs roches géologiquement liées au granit sont plutôt utilisées comme source de feldspath : le feldspath commercial est principalement exploité à partir de gisements de pegmatites ou de sables feldspathiques (ima-europe.eu).

Les minerais de talc sont hydrophobes et chimiquement inertes. Ils diffèrent également par leur composition minéralogique (c'est-à-dire le type et la quantité de minéraux associés présents). Ils peuvent être classés en deux grands types de gisements : talc-chlorite et talc-carbonate. Les gisements de talc-chlorite sont essentiellement constitués de talc (parfois jusqu'à 100%) et de chlorite, qui est un silicate de magnésium et d'aluminium hydraté. La chlorite est lamellaire, douce et organophile comme le talc, tout en étant plus hydrophile. Les gisements de talc-carbonate sont principalement composés de talc, de carbonate et de traces de chlorite. Le carbonate est essentiellement de la magnésite (carbonate de magnésium) ou de la dolomite (carbonate de magnésium et de calcium). Les minerais de talc-carbonate sont traités pour en séparer les minéraux associés et obtenir un concentré de talc pur (ima-europe.eu).

Comme indiqué précédemment, la terre de diatomée ou diatomite est une poudre non métallique, minérale, composée de squelettes fossilisés de plantes aquatiques microscopiques appelées diatomées (avec des tailles variant entre 5 µm et 100 µm). Les dépôts de diatomite sont catégorisés selon leur origine (eau douce ou eau salée). La diatomite possède un large spectre d'usage du fait de sa composition chimique et sa structure physique. En raison de son haut degré de porosité, de sa faible densité et de son inertie, elle peut être utilisée comme agent de filtration dans le secteur agroalimentaire, pharmaceutique ou chimique. Elle est également utilisée comme additif fonctionnel afin de conférer au produit fini certaines propriétés (luminosité, renforcement, abrasion, etc.) dans de nombreux secteurs comme la peinture, les plastiques, le papier, les prothèses dentaires, etc. Compte tenu de sa structure irrégulière et de sa forte porosité, elle est aussi utilisée en tant que vecteur de substances actives et diluants, notamment pour les pesticides et les catalyseurs. Du fait de sa grande capacité d'absorption, elle est utilisée comme absorbants pour le nettoyage des déchets dangereux, d'huile et de graisse par exemple, ainsi que pour les amendements de sol (ima-europe.eu). La diatomite peut contenir de la silice cristalline à des concentrations variant de 5 à 30 %. (d'après l'audition de MIF, 2016). La diatomite calcinée à l'aide de fondants peut contenir jusqu'à 60% de cristobalite (INRS, 2007).

Le volume annuel de minéraux industriels extraits est présenté Tableau 6. La silice cristalline (quartz, cristobalite) représente environ 8 millions de tonnes.

Tableau 6 : Volumes des minéraux industriels (chiffres issus de l'audition MIF, 2016)

Minéral	Tonnage 2011	Tonnage 2012	Tonnage 2013	Tonnage 2014
Argiles & Chamottes	500 223	501 500	490 000	485 300
Feldspath	536 000	524 000	520 000	490 000
Kaolin	182 077	179 200	167 000	170 200
Andalousite	70 000	71 000	65 000	60 000
Mica	15 537	14 860	14 400	13 900
Talc	363 207	36 500	365 300	374 200
Quartz, silice, cristobalite	8 309 459	8 250 600	8 190 700	8 170 300

3.2.3 Matériaux de construction

3.2.3.1 Granulats

Les granulats sont des fragments de roches destinés à être utilisés dans des ouvrages de travaux publics, du génie civil et du bâtiment. Ils entrent, pour la plupart, dans la constitution des chaussées et des bétons. Les granulats se classent en différentes familles :

- Les granulats de roches meubles issues des roches alluvionnaires, exploitées principalement dans les fonds de vallées en dehors de l'espace de mobilité des cours d'eau ;
- Les granulats de roches massives issus des roches volcaniques (basalte, rhyolite, ...) ; plutoniques (granite, diorite, ...), sédimentaires (calcaires, grès, ...) et métamorphiques (gneiss, schiste, ...) ; ces matériaux sont généralement exploités par abattage à l'explosif, puis fragmentés pour obtenir les différentes granulométries souhaitées ;
- Les granulats de recyclage et artificiels (bétons et enrobés recyclés, laitiers de hauts fourneaux, ...).

Leur nature, leur taille (de 0 à 125 mm) et leur forme (arrondie ou anguleuse) diffèrent en fonction des gisements, des techniques de production et des types d'utilisations. (Anses ; 2017).

Selon l'Unicem, les granulats sont constitués d'un ensemble de grains minéraux qui selon leur dimension se situent dans une des 7 familles suivantes : Fillers, Sablons, Sables, Graves, Gravillons, Ballast, Enrochements (Cf. Tableau 7).

Tableau 7 : Dimension des granulats les plus utilisés (d'après l'audition de l'UNICEM, 2016)

Familles	Dimensions	Caractéristiques
Fillers	O/D	D<2mm avec au moins 85% de passants à 1,25mm et 70% de passants à 0,063mm
Sables	O/D	D=0 et D ≤4mm
Graves	O/D	D≥6,3mm
Gravillons	d/D	d≥2mm et D≤ 633mm
Ballasts	d/D	D= 31,5mm et D = 50 ou 63 mm

d : dimension inférieure du granulat
D : dimension supérieure du granulat

En 2016, la base de données « carrières et matériaux » du BRGM recensait 3 200 carrières de granulats en activité en France métropolitaine et dans les départements et régions d'outre-mer (DROM), parmi lesquelles :

- Deux tiers de carrières de roches massives issues de roches volcaniques (basalte, rhyolite...), plutoniques (granite, diorite...), sédimentaires (calcaire, grès...), et métamorphiques (gneiss, schiste...). La Figure 11 illustre l'activité d'une carrière de roches massives ;
- Un tiers de carrières de roches alluvionnaires, exploitées principalement dans les fonds de vallées en dehors de l'espace de mobilité des cours d'eau. La proportion de carrières alluvionnaires diminue chaque année (Anses, 2017a). La Figure 12 illustre l'activité d'une carrière de roches alluvionnaires.

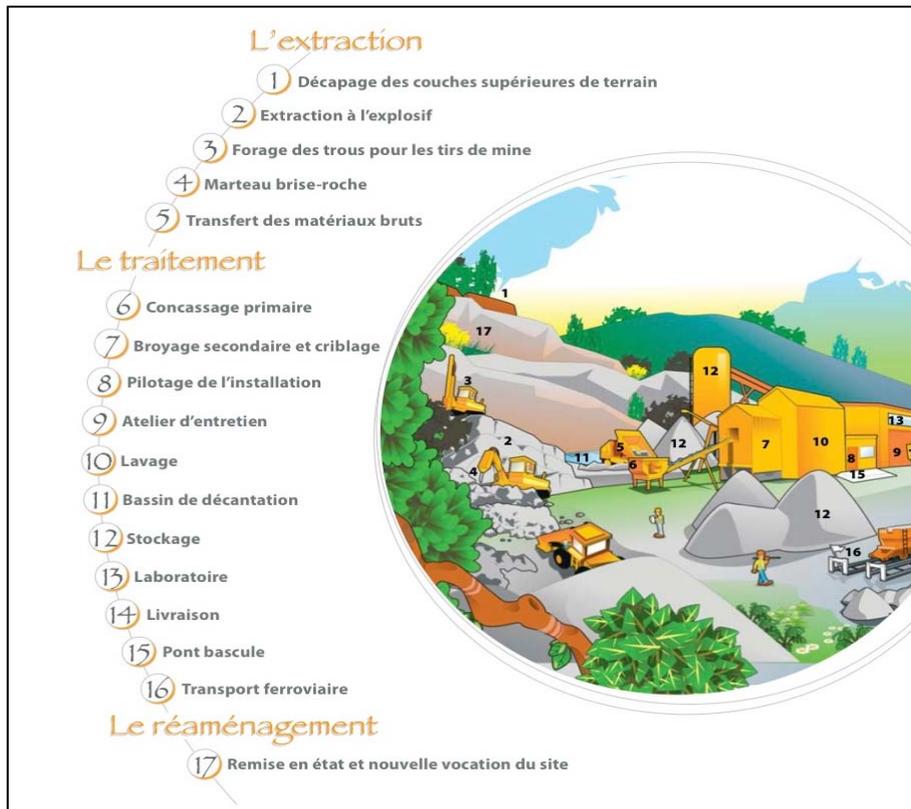


Figure 11 : Représentation schématique de l'activité d'une carrière de roches massives (Anses, 2017a)

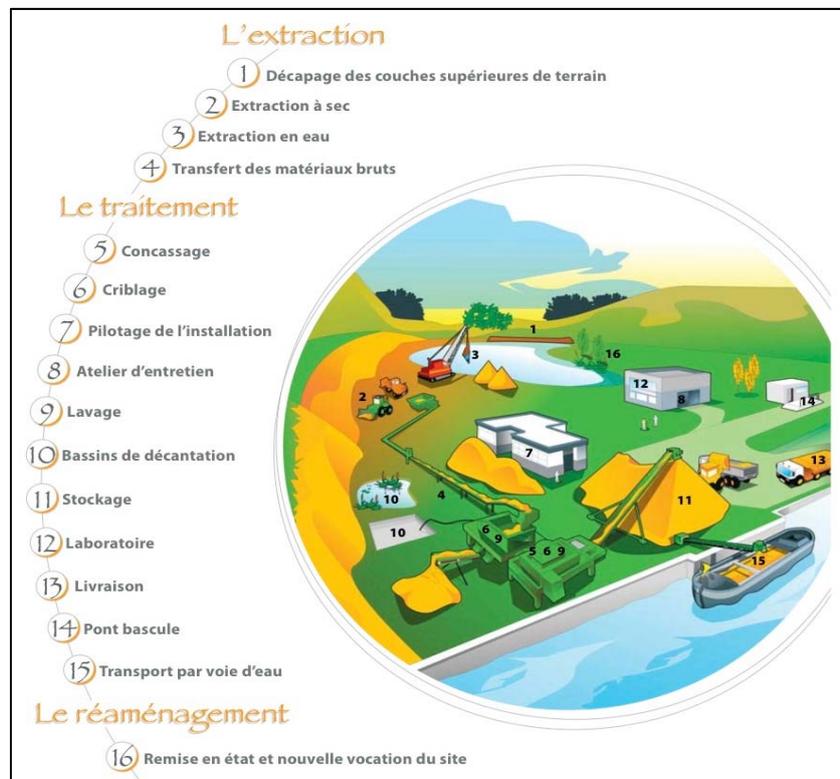


Figure 12 : Représentation schématique de l'activité d'une carrière de roches meubles (Anses, 2017a)

D'après les auditions réalisées, les granulats de roches meubles semblent principalement, mais pas exclusivement, destinés à la production des bétons. Les granulats de roches massives sont quant à eux destinés à tous les usages des chantiers de construction.

Ces carrières sont réparties uniformément sur l'ensemble du territoire national pour répondre aux besoins d'accessibilité à la ressource.

À noter cependant que certaines régions comme l'Île-de-France ne disposent pas d'un nombre suffisant de sites d'extraction pour répondre à ses propres besoins de consommation de matériaux, ce qui justifie l'importation de granulats depuis d'autres régions.

La répartition des effectifs de l'industrie des carrières et des matériaux de construction, représentant d'après les auditions réalisées plus de 20 000 travailleurs, est la suivante :

- 37,5% : granulats ;
- 22,2% : bétons prêts à l'emploi ;
- 15,9% : pierres de construction ;
- 8,2% : gypse, produits en plâtre ;
- 12,4% : matériaux de construction divers ;
- 3,7 % : produits pour l'industrie (UNICEM, 2016).

Les carrières qualifiées de mixtes sont celles dont les produits ne sont pas uniquement destinés à la production de granulats. Les produits sont donc à destination de l'industrie, de l'agriculture ou des roches ornementales (Anses, 2016).

En 2014, le volume de granulats produit en France s'élevait à 349 millions de tonnes, dont 199 millions de tonnes de roches massives et 127 millions de roches alluvionnaires ; le développement du recyclage venant compléter l'offre (23 millions de tonnes). La production nationale en 2013 et 2014 de granulats par type de roche exploitée est présentée en détail dans le tableau ci-dessous.

Figure 13 : Production de granulats en France entre 2013 et 2016 (UNICEM *et al.*, 2016, UNICEM *et al.*, 2017, UNICEM et UNPG, 2018)

Production nationale de granulats (en millions de tonnes)	2013	2014	2015	2016
Roches meubles	134,7	126,6	117,9	120,4
<i>Alluvionnaires</i>	107,2	100,6	94,2	96
<i>Granulats marins</i>	7,5	7,0	6,5	6
<i>Autres sables</i>	20,0	19,0	17,2	18,4
Roches massives	205,6	199,0	184,4	184
<i>Roches calcaires</i>	98,6	95,7	90,5	90,8
<i>Roches éruptives</i>	107,0	103,3	93,9	93,2
Total Granulats natuels	340,3	325,6	302,3	304,4
Recyclage	24,8	26,1	25,3	25,7
<i>Matériaux de démolition</i>	20,3	21,4	20,9	21,4
<i>Autres</i>	4,5	4,7	4,4	4,3
Total	365,1	327,6	327,6	330,1

Les granulats de recyclage autres que les matériaux de démolition sont des matériaux issus de sous-produits industriels. Les industries de la houille, les hauts-fourneaux et les aciéries, ainsi que

les usines d'incinération des ordures ménagères produisent ainsi des déchets qui sont valorisés à travers la production de granulats artificiels.

À titre d'information, la figure ci-dessous présente l'évolution annuelle depuis le milieu des années 1990 de la production de granulats en France.

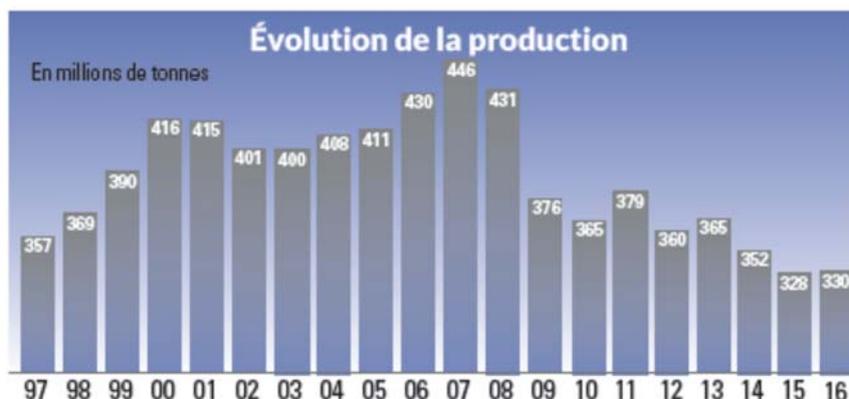


Figure 14 : Evolution de la production (UNICEM et UNPG, 2018)

En France, les besoins annuels en granulats sont estimés à 442 millions de tonnes dont :

- 340 millions de tonnes viennent des carrières ;
- 20 millions de tonnes viennent de plateformes de recyclage ;
- 5 millions de tonnes viennent de l'industrie ;
- 77 millions de tonnes sont issues de la déconstruction BTP (Anses, 2017a).

Le cycle d'utilisation des granulats est présenté sur la figure ci-après.

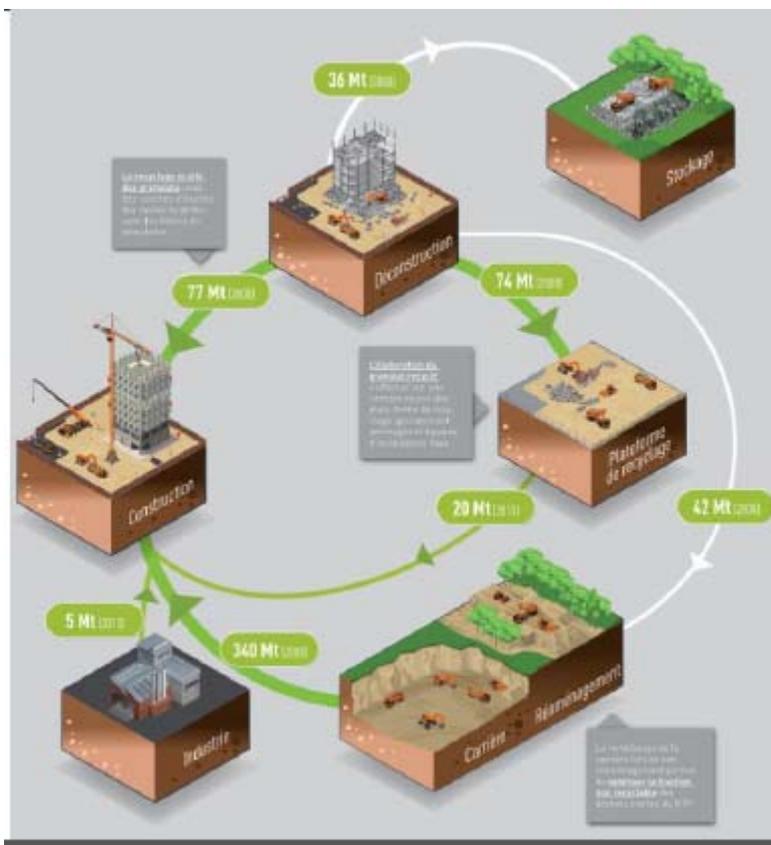


Figure 15 : Cycle d'utilisation des granulats (d'après l'audition UNICEM, 2016)

Il est rappelé que les granulats sont des matériaux d'intérêt local, pour des raisons économiques (matériau à faible valeur ajoutée, coût des transports) et environnementales. Le rayon d'action d'une carrière est de 50 km en moyenne par route (qui est le moyen de transport privilégié pour les granulats). Il peut y avoir certaines exceptions nécessitant le transport de granulats sur de plus longues distances :

- Zones sans carrières ou dont les besoins excèdent la production locale, quelle qu'elle soit (par exemple Paris) ;
- La fabrication de certains revêtements nécessitant des caractéristiques spécifiques au niveau de l'adhérence de surface ou de résistance à l'usure, par exemple. En effet, les usages des granulats peuvent être spécifiques du gisement en fonction des caractéristiques recherchées (granulométrie, résistance au feu pour la fabrication de bétons destinés à la construction de tunnels, par exemple) (d'après l'audition UNICEM, 2016).

3.2.3.2 ROC

Les Roches ornementales (ROC) sont des roches naturelles utilisées en structures, architecture et décoration pour la construction et l'aménagement des bâtiments et des ouvrages d'art, pour la voirie, le funéraire, les aménagements intérieurs et paysagers, pour la restauration des monuments historiques et la sculpture (UNICEM, 2016).

Le secteur des ROC représente environ 710 entreprises, réparties sur toute la France, employant 6 000 collaborateurs directs (UNICEM et SNROC, 2018).

Il existe six catégories définies de pierres qui sont généralement distinguées dans la filière des ROC : les pierres calcaires, les marbres, les granits et les roches similaires, les grès de construction, les laves, et les ardoises qui incluent en premier lieu des schistes. Les ROC extraites en France sont principalement des pierres calcaires (70 %) et des granits (26 %) (UNICEM et al, 2016).

Il existe approximativement 500 sites d'extraction de ROC en activité en France. En 2016, les productions de ces sites sont réparties par type de roches exploitées de la façon suivante (UNICEM et SNROC, 2018):

- Des pierres calcaires et des marbres : 325 001 m³, (soit environ 715 000 tonnes en considérant une masse volumique de 2,2 tonnes par m³) ;
- Des granits : 108 587 m³ (soit environ 272 000 tonnes en considérant une masse volumique de 2,5 tonnes par m³) ;
- Des grès : 16 292 m³ (soit environ 41 000 tonnes en considérant une masse volumique de 2,5 tonnes par m³).

Les volumes de production autorisée sont répartis comme suit (BRGM, 2014) :

- Près de 60 % des exploitations sont autorisées à extraire annuellement des quantités inférieures à 10 000 t (soit moins de 4000 m³ en prenant une densité de roche de 2,5).
- 37 % des carrières sont autorisées à extraire plus de 10 000 t de matériaux par an.

À noter que pour certaines exploitations « mixtes » (extraction de ROC et d'autres matériaux), notamment celles extrayant les volumes les plus importants de matériaux, les volumes de ROC extraits peuvent ne représenter qu'une part marginale des matériaux extraits.

Sur la période 2001-2012, les importations ont augmenté de 38,3 % et les exportations ont diminué de 36,6 % (cette dégradation du commerce extérieur concerne principalement les produits finis) (BRGM, 2014). Les importations concernent le secteur funéraire et la voirie (pavés) (Anses, 2017a).

Du fait de la spécificité des ROC extraites des carrières en France, il est possible de retracer l'origine des matériaux utilisés sur les chantiers. Les carrières de roches ornementales doivent passer des essais de caractérisation (compression, porosité...) tous les 2 ans ; ils sont réalisés par le centre technique des matériaux d'ornementation et des laboratoires accrédités. Il n'y a pas de marquage

NF mais un marquage CE, sous système auto-déclaratif. Tout comme les granulats, le marquage CE des ROC est obligatoire depuis 2004.

En revanche, il est beaucoup plus difficile de disposer d'informations sur les contrôles réalisés sur les matériaux importés (Anses, 2017a). De ce fait, la filière de la pierre française a mis en place ces dernières années différentes actions visant à assurer l'évaluation environnementale des produits, la traçabilité et l'origine des pierres (« carte d'identité ») ou la mise en place d'une indication géographique (BRGM, 2014).

La pierre naturelle est à la fois un produit de proximité qui reste limité à une commercialisation régionale et un produit d'exportation pouvant voyager sur des distances élevées.

3.2.4 Exploitation des fonds marins

Les ressources marines potentielles en granulats se composent principalement de matériaux d'origine alluvionnaire (sables et graviers siliceux), et de matériaux calcaires.

➤ Sables et graviers alluvionnaires

Les sables et graviers se sont accumulés à la faveur de processus continentaux ou marins.

Dans le premier cas, il s'agit le plus souvent d'alluvions. Ils résultent de l'altération et de l'érosion de roches, puis de leur transport et dépôt dans les vallées d'un ancien réseau fluvial, creusé au cours des phases de régressions (périodes glaciaires) du Quaternaire, lorsque le plateau continental était émergé.

Dans le second cas, ce sont des dunes hydrauliques, d'importance variable, dues à la houle et aux courants de marée qui ont redistribué (« remanié ») une partie des sédiments. Dans les régions à hydrodynamisme fort, les fonds sont composés de graviers et galets dans lesquels vivent des organismes dont les restes calcaires sont, à la mort de l'animal, repris par les courants et déposés dans des zones de moindre énergie. Ces accumulations prennent la forme de dunes et sont essentiellement calcaires (Mineral Info, consulté le 02/10/2017).

La production de granulats marins était de 6 millions de tonnes en 2016, et ne représente que 2% de la production nationale de granulats (Figure 16). Cette part peut augmenter de façon significative dans les départements côtiers (12%) ou dans les régions à façades maritimes (19%) (UNICEM et UNPG, 2018, Mineralinfo.fr, consulté le 02/10/2017).

➤ Sables calcaires

Les fonds marins renferment aussi des gisements parfois considérables de matériaux calcaires, essentiellement composés de sables coquilliers (restes de coquilles brisées, de granulométrie variable), et de restes d'algues (le maërl, par exemple, est constitué par le squelette calcaire d'algues à croissance très lente). Conformément au Grenelle de l'environnement, le maërl n'est plus exploité en France depuis septembre 2013.

Ces matériaux sont utilisés essentiellement en agriculture, à des fins d'amendement de sols acides, comme précédemment indiqué (Mineralinfo, consulté le 02/10/2017).

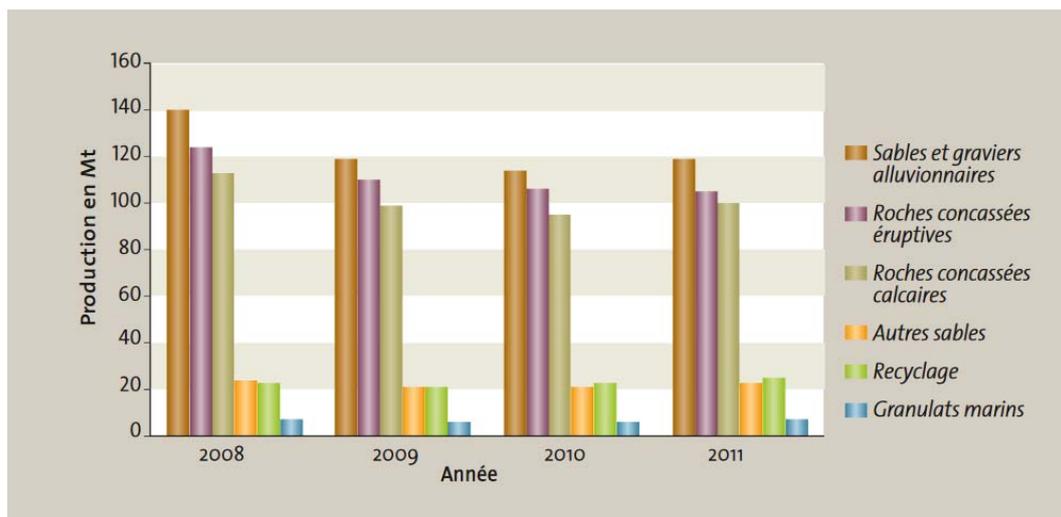


Figure 16 : Evolution de la production française de granulats entre 2008 et 2011 (mineralinfo², consulté le 02/10/2017)

3.2.5 Les minerais métalliques

Une grande variété de minerais métalliques sont extraits en Europe et pour certains, comme le mercure, l'argent, le plomb, le tungstène, le zinc, le chrome, le cuivre, le fer, l'or, le cobalt, la bauxite, l'antimoine, le manganèse, le nickel et le titane, l'Union européenne est un producteur relativement important. Dans certains cas, les producteurs européens se classent parmi les dix principaux producteurs mondiaux.

Les minerais métalliques sont produits dans 12 États-membres de l'Union européenne dont la Roumanie et la Bulgarie ainsi qu'en Norvège, en Turquie, au Kosovo et en Serbie. En Europe, cette section de l'industrie minière et des minéraux emploie environ 23 000 personnes (EU-NEPSI, 2016).

Les minerais métalliques peuvent contenir des quantités variables de silice cristalline.

3.3 Utilisation

3.3.1 Minéraux industriels

3.3.1.1 Minéraux exploités pour leur forte teneur en silice cristalline

Les principales filières industrielles utilisant les minéraux industriels à forte teneur en silice cristalline sont décrites dans le « memento Silice industrielle » établi par le BRGM (BRGM, 2016) dans lequel, à savoir :

- La verrerie (verres creux, verres plats, verres techniques pour optique, ampoules, fibre de verre, cristallerie) ;
- La fonderie (réalisation de moules de toutes tailles pour couler les métaux) ;
- L'électrometallurgie (élaboration du silicium métal, du ferrosilicium, du silicomanganèse, du carbure de silicium et autres alliages), de réfractaires, d'abrasifs ;
- Les céramiques fines, céramiques techniques, composants électriques, céramiques sanitaires... ;
- Les dérivés chimiques (silice colloïdales, gel de silice, silice précipitée, silicone...) ;

² http://www.mineralinfo.fr/sites/default/files/upload/documents/geosciences_brgm_augris-simplet.pdf

- Les charges minérales (pour plastiques, peintures, résines, caoutchouc...) sous forme de silice naturelle ou de silice précipitée.

Lors de leur audition, les associations EUROSIL et IMA, ont précisé pour différentes filières industrielles le type d'utilisation de la silice cristalline (Cf. Tableau).

Tableau 8 : Secteurs utilisateurs de minéraux industriels (d'après l'audition d'EUROSIL et IMA, 2016)

Secteur utilisateur	Type d'utilisation
Verre	Matière première – transformée
Céramique/réfractaires /tuiles et briques)	Matière première – transformée
Ciment	Matière première – partiellement transformée
Applications dentaires	Matière de charge – incorporée dans la matrice
Papier	Matière de charge – incorporée dans la matrice
Plastiques	Matière de charge – incorporée dans la matrice
Peintures, vernis, adhésifs	Matière de charge – incorporée dans la matrice
Caoutchouc	Matière de charge – incorporée dans la matrice
Litière pour chat	Matière première – pas de transformation
Ingénierie civile	Auxiliaire technologique
Alimentaire (humaine et animale)	Ingrédients, additifs, auxiliaires technologiques
Fluide de forage	Auxiliaire technologique
Fonderie	Auxiliaire technologique
Cosmétiques/pharmacie	Excipient ou substances actives – incorporée
Agriculture	Epandage

Les volumes de vente des produits contenant de la silice cristalline indiquent que dans les secteurs où la silice cristalline est un composant non transformé du produit final (ex : ciment, peinture), 52 000 emplois sont concernés en Europe pour 3 500 entreprises. Quatre mille sept cents entreprises sont impliquées dans les secteurs où la silice cristalline est utilisée en tant qu'auxiliaire technologique ou est transformée (ex : verre, fonderie...), soit environ 60 000 emplois (d'après l'audition d'EUROSIL, 2016).

La silice cristalline n'est généralement pas transformée chez les utilisateurs, mais entre dans un process industriel le plus souvent automatisé. Cependant et notamment dans le bâtiment, l'utilisateur final professionnel peut être exposé par le biais de découpes, de ponçages, de meulages, etc.

Selon EUROSIL, il n'y a pas réellement d'usages émergents de la silice cristalline qui s'ajouteraient à ceux listés ci-dessus. Cependant, il est noté que la silice est un composant essentiel des pierres artificielles (ou pierres agglomérées) dont l'usage en France est en croissance actuellement.

La granulométrie de la silice cristalline et des minéraux industriels tels qu'ils sont approvisionnés et utilisés est précisée dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Granulométrie de la silice cristalline et des minéraux industriels tels qu'ils sont approvisionnés et utilisés (d'après l'audition d'EUROSIL, 2016)

Minéral	Granulométrie du minéral tel qu'approvisionné
Silice cristalline (quartz et cristobalite)	Ultra-fin, fin, moyen, grossier
Sable, graviers et granulats	Grossier
Pierres ornementales	Très grossier
Minéraux à haute teneur en silice cristalline (Feldspath, Kaolin et argile, Diatomée calcinée avec flux, Diatomée calcinée, Mica, Andalousite)	Ultra-fin, fin, moyen, grossier
Minéraux à faible teneur en silice cristalline (Talc, Bentonite, Carbonate de calcium, Diatomée naturelle, Sepiolite, Magnésite)	Ultra-fin, fin, moyen, grossier
grossier > 63 microns - moyen: 20-63 microns - fin: 5-20 microns - ultra fin: < 5 microns	

3.3.1.1.1 Matière première

La France est un acteur de premier plan à l'échelle mondiale pour la production et la valorisation de ces roches et minéraux industriels.

Sont présentés par la suite quelques exemples de secteurs d'activité et procédés utilisant la silice cristalline en tant que matière première.

➤ Industrie du verre :

Le dioxyde de silicium est le principal oxyde qui compose le verre. La silice cristalline est donc l'ingrédient majeur pour presque tous les types de verre : le verre creux (bouteilles et pots), le verre plat (vitres, miroirs, pare-brise), la vaisselle (verres, récipients, carafes), le verre d'éclairage (ampoules, tubes fluorescents), les écrans plats de TV et d'ordinateurs, le verre optique, etc. Les fibres de verre, utilisées surtout pour renforcer les matériaux composites ou dans les tissus décoratifs, sont fabriquées à partir de farine de silice. La fibre optique est utilisée pour la transmission des données numériques. La laine de verre est utilisée pour l'isolation des bâtiments. À noter que l'industrie verrière française se situe au 3^{ème} rang mondial par ses exportations.

Dans le secteur du verre, une fois la silice fondue, celle-ci devient amorphe. Une exposition à la silice cristalline est donc possible jusqu'au process de fusion.

La Figure 17 illustre le procédé de fabrication de verre plat et la Figure 18 le procédé de production de verre creux.

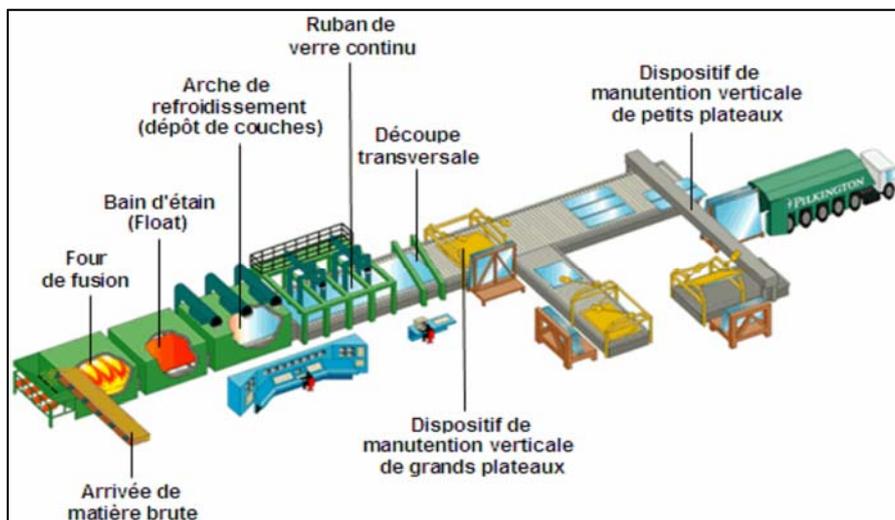


Figure 17 : Procédé de production de verre plat (d'après l'audition de MIF, 2016)

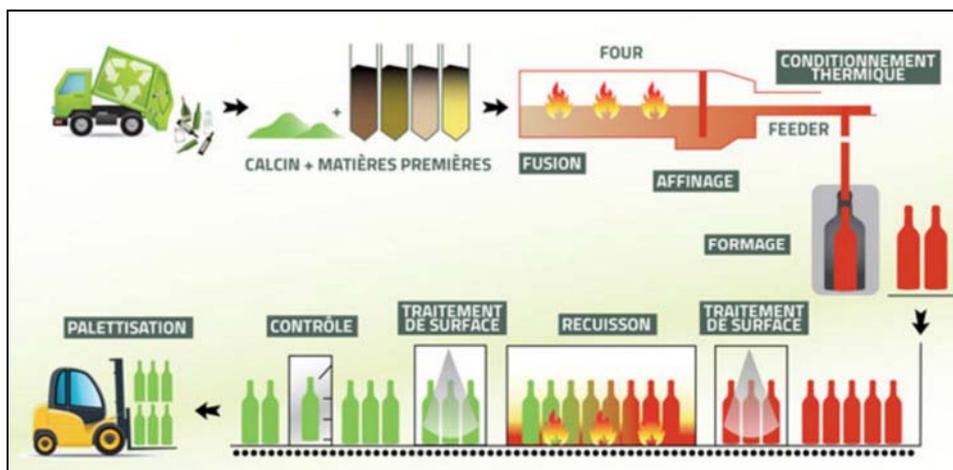


Figure 18 : Procédé de production de verre creux (d'après l'audition de MIF, 2016)

Plus de 1 000 sociétés produisent du verre dans l'Union européenne. L'industrie verrière est présente dans tous les pays européens, et emploie plus de 230 000 personnes dans l'UE. Après la fonte de la matière première, il n'y a plus de silice cristalline (EU-NEPSI, 2016).

➤ Industrie de la céramique

L'industrie de la céramique emploie la silice principalement en tant qu'ingrédient de base, et des argiles comme constituant principal des glaçures³. Les principaux produits céramiques contenant de la silice sont la vaisselle, la vaisselle décorative, les sanitaires, le carrelage, les briques, les tuiles, les matériaux réfractaires, ... Environ 2 000 entreprises produisent de la céramique dans l'UE. On estime à 234 000 le nombre de personnes employées par l'industrie céramique dans l'UE. Elle est présente dans presque tous les pays membres de l'UE (EU-NEPSI, 2016).

³ Glaçure aussi appelée émail est un enduit vitrifiable posé à la surface d'une céramique afin de la durcir, de la rendre imperméable ou de la décorer.

Dans le domaine de la céramique, la silice utilisée sous forme de farine entre dans la composition de nombreux produits de la vie quotidienne tels que la vaisselle, les céramiques sanitaires, les objets décoratifs, les carrelages, les céramiques à haute technologie et les prothèses dentaires (couronne dentaire). Cette farine de silice est un constituant important des émaux céramiques mais également des briques réfractaires, et des revêtements de creuset.

Dans le secteur de la céramique, une exposition à la silice cristalline est possible y compris jusqu'à l'étape de polissage.



Figure 19 : Procédé de production de la céramique sanitaire (d'après l'audition de MIF, 2016)

➤ Laine minérale

La laine minérale possède une gamme unique de propriétés, combinant une résistance thermique élevée à une stabilité à long terme. Elle est composée de verre fondu, de pierre ou de laitier, tournée en une structure fibreuse réunissant des propriétés thermiques, ininflammables et acoustiques, essentielles à l'isolation thermique et acoustique et à la protection contre les incendies des bâtiments domestiques, commerciaux et industriels.

Ces propriétés sont dues à la structure - un matelas de fibres qui empêchent le mouvement d'air - et à la composition chimique de la laine minérale.

Parmi les laines minérales, la laine de verre est concernée par la silice cristalline puisqu'elle est fabriquée à l'aide de sable et de verre recyclé (calcin). La laine de roche est moins concernée puisqu'elle est élaborée à partir de basalte, matériau contenant généralement moins de 5% de silice cristalline.

Après la fonte de la matière première, la silice cristalline devient amorphe..

L'industrie de la laine minérale est présente dans tous les pays européens et emploie plus de 20 000 personnes dans l'UE (EU-NEPSI, 2016).

➤ Industrie métallurgique

Le quartz est utilisé comme matière première dans la production de silicium métal et de ferrosilicium. Le silicium métal sert à fabriquer des alliages à base d'aluminium, de cuivre et de nickel. Le ferrosilicium est l'un des composants des alliages de fer et d'acier. L'industrie électrométallurgique française est la 3^{ème} productrice mondiale de silicium métal et la 4^{ème} productrice mondiale de ferrosilicium (EU-NEPSI, 2016).

➤ Sports et loisirs

Le sable de silice est utilisé pour les terrains d'équitation, ainsi que pour l'aménagement de champs de courses résistants aux conditions climatiques. Il est également utilisé pour la réalisation de couches d'enracinement et comme matériau de drainage pour les terrains de sports (football, rugby, ...) et pour les terrains de golf.

➤ Chimie

Le sable de cristobalite et le quartz de pureté élevée sont utilisés pour fabriquer des produits chimiques à base de silicium, comme le silicate de sodium, le gel de silice, les silicones, le tétrachlorure de silicium, les silanes et le silicium pur. Le silicium pur est utilisé pour les puces électroniques en informatique. Les produits à base de silicium sont employés dans la production de détergents, de produits pharmaceutiques et cosmétiques (EU-NEPSI, 2016).

Le Tableau 10 présente les effectifs par filière en 2013. Le bâtiment est le secteur avec le plus grand nombre de salariés, suivi du secteur des travaux publics et de la plasturgie.

Tableau 10 : Effectifs par filière (d'après l'audition de MIF, 2016)

Industries	Effectifs (2013)
Verrerie	20 000
Céramique	7 000
Plasturgie	211 000
Papier	80 000
Peintures & vernis	14 500
Fonderie	41 000
Caoutchouc	27 000
Bâtiment	1 114 200
Travaux publics	259 150

3.3.1.1.2 *Additif*

Ci-dessous trois exemples de secteurs qui utilisent la silice cristalline en tant qu'additif :

➤ Peintures et plastiques, polymères, caoutchoucs, mastics et colles

La silice cristalline, sous forme de quartz et de cristobalite, est utilisée à l'état de farine comme charge de renforcement dans tous ces produits. Elle apporte une résistance à l'abrasion et à l'attaque chimique. Elle est utilisée par exemple dans les peintures de haute résistance pour des applications maritimes (EU-NEPSI, 2016).

➤ Filtration de l'eau

Les sables de silice d'une certaine granulométrie sont utilisés comme filtre dans le traitement des eaux usées pour séparer les matières solides.

➤ Agriculture

En agriculture, cultures maraîchères, horticulture et sylviculture, la silice industrielle est utilisée pour l'amendement des sols ou vecteur d'engrais. Elle est également utilisée comme additifs en alimentation animale (Bonnet, 2010). Les granulats peuvent également être utilisés de façon plus anecdotique en agriculture, pour le maraîchage par exemple (Anses, 2017a).

3.3.1.1.3 Auxiliaire technologique

➤ Fonderie

La fonderie est un secteur utilisant la silice cristalline en tant qu'auxiliaire technologique. L'industrie de la fonderie produit des moulages en métal ferreux, non ferreux ou en acier, obtenus en versant le métal en fusion dans des moules constitués de sable de silice lié et de résine (Figure 20). La silice cristalline est utilisée pour ses propriétés mécaniques et thermiques car son point de fusion est supérieur à celui du fer, du cuivre et de l'aluminium (La température de vitrification de la silice pure est de 1 700°C). La granulométrie du sable utilisée est comprise en moyenne entre 200 et 400 µm et contient 1 à 10% de fines (<80 µm) (Torralba, 2017).

L'industrie de la fonderie fournit en grande partie l'industrie automobile, le génie mécanique, etc. C'est une branche industrielle composée principalement de petites et moyennes entreprises : environ 4 000 fonderies employant 300 000 personnes sont implantées dans l'Union européenne (EU-NEPSI, 2016).

Les farines de silice et de cristobalite sont également les principaux composants utilisés en moulage de précision pour la réalisation de produits dans divers secteurs tels que la joaillerie, les prothèses dentaires et les turbines d'avions.

Dans le secteur de la fonderie, le sable utilisé pour réaliser les moules peut être réutilisé plusieurs fois. L'augmentation du taux de régénération des sables et l'optimisation des procédés de noyautage et de moulage, ainsi que la réduction des pertes par grenailage, décochage et transports du sable ont permis au secteur d'utiliser de moins en moins de sable : 1,5 million de tonnes dans les années 1990 contre 400 000 - 500 000 tonnes actuellement.

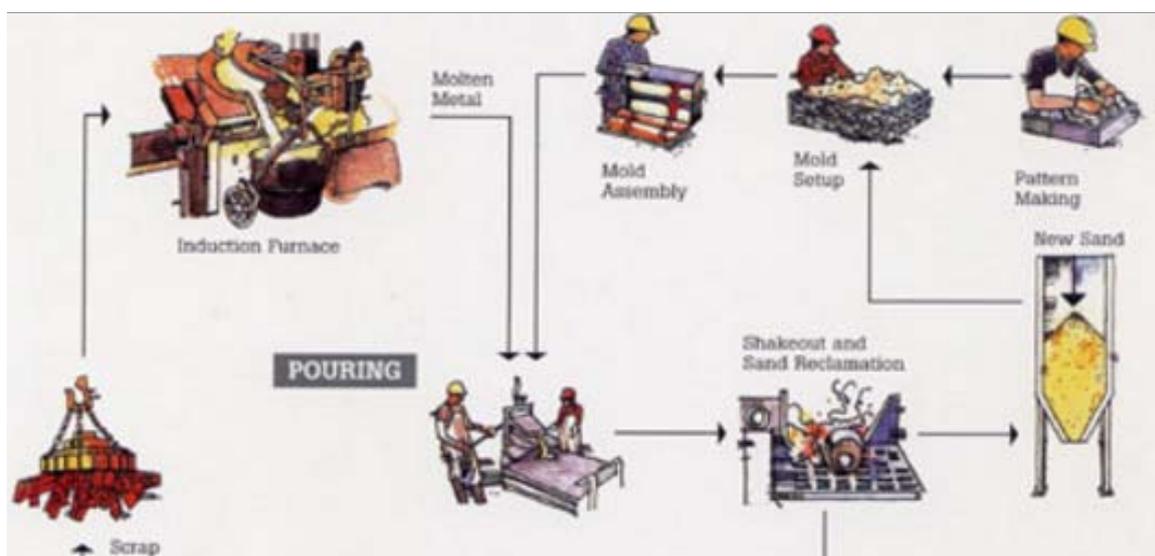


Figure 20 : Procédé pour les fonderies à sable (d'après l'audition de MIF, 2016)

➤ Application dans l'exploitation pétrolière

Le sable de silice à granularité élevée et à grains sphériques est injecté dans les puits de pétrole pour améliorer la perméabilité et la récupération du pétrole dans les champs pétrolifères. Un tel usage de sable comme produit de soutènement s'est développé dans l'extraction d'hydrocarbures par fracturation hydraulique (exploitation des gisements de gaz de schiste en Amérique du nord, en particulier).

3.3.1.2 Autres minéraux industriels

Les argiles fines sont utilisées dans de nombreuses industries, et constituent plus particulièrement un composant vital pour la fabrication de céramiques. Associées aux kaolins blancs mais peu plastiques, elles permettent d'obtenir la cohésion nécessaire au façonnage des pièces céramiques. Les argiles fines brutes possèdent une vaste plage de couleurs dû au fait de leur origine sédimentaire. Beaucoup d'entre elles sont toutefois appréciées par l'industrie des céramiques pour leurs propriétés de blancheur après cuisson, qui sont déterminées par leur teneur en oxydes métalliques. Pour les applications réfractaires, les argiles fines et chamottes à haute teneur en alumine sont la base de la composition des réfractaires silico- alumineux. Les argiles fines peuvent donc être utilisées dans les applications suivantes : appareils sanitaires, vaisselle (pour assurer une plasticité élevée et une bonne blancheur après cuisson en combinaison avec du kaolin, du feldspath et du quartz), carrelages de sols et muraux (notamment pour les propriétés de plasticité et de cohésion), émaux.... (IMA-Europe, 2016b).

Le feldspath est l'ingrédient le plus important dans la fabrication des céramiques, après l'argile. Il intervient dans les utilisations suivantes : carrelage (pour abaisser la température de vitrification d'un noyau céramique pendant la cuisson), le verre, les frites et émaux, les abrasifs doux, l'uréthane, les électrodes de soudage (production de l'acier) et leur enrobage, la mousse de latex, les agrégats pour revêtement routier, comme charges et agents d'allongement dans plusieurs applications telles que les peintures, les plastiques et le caoutchouc.... (IMA-Europe, 2016a).

Les propriétés du talc (lamellarité, douceur, hydrophobie, organophilie, inertie et composition minéralogique) remplissent des fonctions spécifiques dans de nombreuses industries. Ainsi le talc peut être utilisé en agriculture et secteur alimentaire (comme agent anti-collant, dispersant, lubrifiant), dans les céramiques, les peintures, le papier couchés et non couchés, les plastiques, le caoutchouc, le traitement des eaux usées (IMA-Europe, 2016d).

Le mica est un minéral pouvant contenir, selon son origine, une grande variété de minéraux additionnels tels que le quartz, le feldspath, le kaolin ou le pyroxène. Selon la composition de ce minéral, la valeur industrielle du minéral peut varier. Le mica pourra être utilisé dans l'automobile, dans les fibres de ciment, dans les extincteurs, dans les plastiques, le forage.... (IMA-Europe, 2016c).

3.3.2 Matériaux de construction

3.3.2.1 Granulats

Lors de son audition, la FNTF a indiqué que les granulats constituaient la principale matière première utilisée dans les chantiers à hauteur de 369 millions de tonnes par an. Les granulats sont principalement utilisés dans les ouvrages de génie civil, les voiries et réseaux routiers (VRD) (79 %). Le reste est utilisé dans les bâtiments (21 %).

Les utilisations des granulats par nature d'emploi sont présentées dans la figure ci-dessous (d'après l'audition de l'UNICEM, 2016).

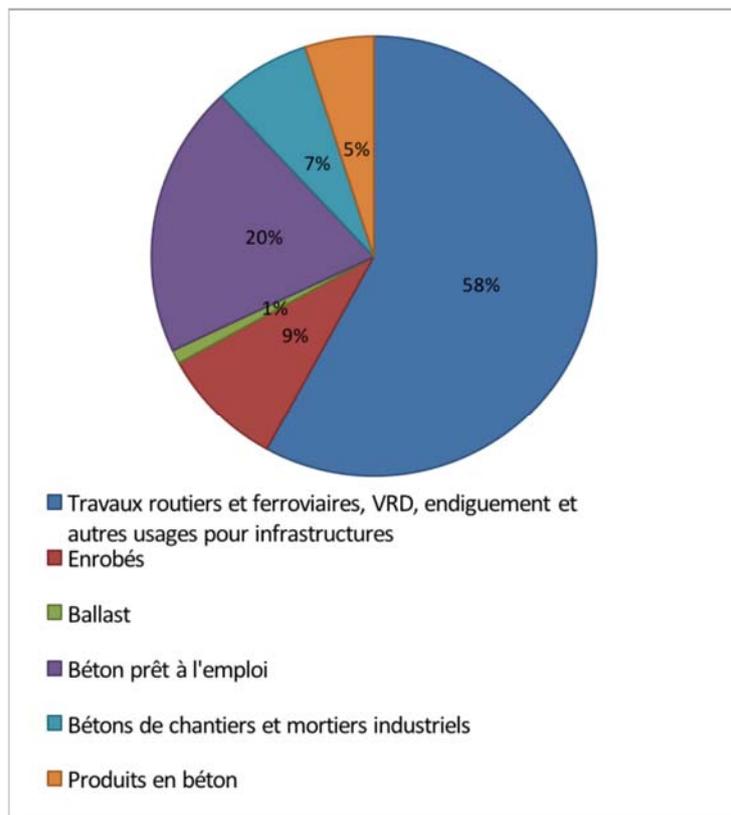


Figure 21 : Usage des granulats par nature d'emploi (d'après l'audition de l'UNICEM, 2016)

Différentes classes granulométriques peuvent être distinguées en fonction de l'utilisation des granulats :

- 0-10 mm pour les enrobés ;
- 0-20 mm pour les produits béton ;
- 0-150 mm pour les autres marchés (e.g. travaux publics, grave de bitume).

Les usages des granulats peuvent être spécifiques du gisement en fonction des caractéristiques recherchées (granulométrie, résistance au feu pour la fabrication de bétons destinés à la construction de tunnels, par exemple).

3.3.2.1.1 Les travaux publics (TP)

Le secteur des travaux publics (TP) couvre un champ très large de domaines et de métiers. La répartition des secteurs des travaux publics est présentée dans le tableau ci-dessous :

Tableau 11 : Répartition des types de TP et effectifs (audition FNTP, 2016)

Type de TP	Répartition par type (%)	Répartition des effectifs (N)
Travaux routiers	36,9	86 000
Canalisations (eau, gaz)	16,7	41 000
Terrassements	17,1	45 000
Travaux électriques	13,7	40 000
Ouvrages d'art	8,3	22 000
Fondations spéciales	2,8	5 500
Travaux de voies ferrées	2,2	7 000
Travaux souterrains	1,1	350
Travaux maritimes	1,0	2 000
Travaux de génie agricole	0,2	250

Ce secteur comprend 8 000 entreprises adhérentes de la FNTP, dont 90 % sont des entreprises de moins de 50 salariés. Ces entreprises emploient 260 000 salariés et 30 000 intérimaires en équivalent temps plein. Deux-tiers de ces salariés sont des ouvriers.

Les chantiers de travaux publics sont donc des petits chantiers (petites opérations) couvrant un maillage très fin sur le territoire. Beaucoup d'opérations sont donc réalisées au quotidien et nécessitent une mobilisation constante d'équipes sur le terrain.

D'après les auditions réalisées (FNTP, USIRF, 2016), plus de 600 000 chantiers sont réalisés annuellement correspondant à une durée moyenne du chantier de 2 à 3 jours (exemple de Paris ou de Lille : plus de 15 000 interventions par an). Quelle que soit la typologie des chantiers (chantiers-réseaux, chantiers-branchements, interventions de sécurité opérations de maintenance du réseau) la majorité des travaux de terrassements est confiée à des prestataires.

Outre les terrassements sur les chaussées ou les trottoirs, des travaux peuvent être conduits dans des bâtiments tertiaires ou d'habitation (à titre d'exemple : percements de cloisons, pose d'équipements et traversées de cloisons dans les colonnes montantes ou maintenance des équipements en place) (Anses, 2017a).

Outre les granulats (sable, gravillons, enrochement, ballast...), les chantiers de travaux publics utilisent les terres naturelles, les mortiers (ciment, sable), le béton (gravillons, mortiers), les pavés (roches naturelles ou béton), les parpaings....

Lors de l'audition de la FNTP et de l'USIRF, plusieurs process utilisés dans les travaux routiers, ont été qualifiés de potentiellement émissifs à savoir :

- Pour la mise en œuvre des matériaux :
 - le transport, le rabotage, le sciage, le décroûtage, le malaxage, le stockage.
- Pour la démolition et le retraitement en place :
 - Le transport, le rabotage, Le sciage/burinage, le décroûtage, le malaxage, le concassage, le stockage.
- Pour les canalisations :
 - Le transport de matériaux, le sciage/burinage, le rabotage/décroûtage, l'ouverture de fouille, le malaxage, le remblayage de fouille/de tranchées, le stockage.

Il peut être également noté que le nettoyage au laser (nettoyeurs industriels) des surfaces peut engendrer l'émission de silice cristalline.

3.3.2.1.2 L'industrie routière

Un enrobé routier est constitué de granulats de différentes tailles et de liant bitumineux. Il est appliqué en une ou plusieurs couches pour constituer la chaussée des routes.

Il existe peu de chaussées bétonnées en France, à savoir d'après les auditions : aucune sur le réseau départemental et 1% du réseau autoroutier, soit environ 200 ou 300 km sur le million de kilomètres du réseau routier français. Le béton est utilisé pour des opérations d'aménagements urbains, mais qui représentent quelques pourcentages de la surface revêtue de l'ordre de 2% *a priori*.

La répartition des travaux routiers est la suivante :

- Travaux neufs : 30 % ;
- Travaux d'entretien et grosses réparations : 70 % (Anses, 2017).

Les volumes de la production française d'enrobés et de bitume routier sont présentés ci-dessous (USIRF, 2015) :

Tableau 12 : Production française d'enrobés et de bitumes routiers (USIRF, 2015)

	2013	2014	2015
Production d'enrobés (en millions de tonnes)	35,4	31,9	31,5
Bitume routier (en millions de tonnes)	2,69	2,43	2,40
Production de liants bitumineux (en millions de tonnes)	1,06	1,02	1,01
Centrales d'enrobages fixes (en unités)	434	430	423
Centrales d'enrobage mobile (en unités)	62	57	46
Total centrales (en unités)	496	487	469
Usines d'émulsion (en unités)	101	98	96

Le volume de déchets inertes issus des routes et voiries est estimé à 20 millions de tonnes par an, dont (d'après les auditions de la FNTP et de l'USIRF, 2016) :

- 9 millions de tonnes d'enrobés et produits à base de bitume ne contenant pas de goudron ;
- 11 millions de tonnes d'autres matériaux de démolition de chaussées.

Les granulats issus de ces matériaux peuvent être recyclés pour la fabrication de nouveaux enrobés routiers.

3.3.2.1.3 Les bétons

Le béton est un matériau de construction formé par un mélange de ciment, de granulats et d'eau, éventuellement complété par des adjuvants et des additifs.

Il convient de distinguer deux types de bétons selon que le mélange est :

- Mis en place sur le chantier : béton prêt à l'emploi (BPE). Il s'agit de béton frais préparé dans une centrale à béton, généralement extérieure au site de construction. Il est livré sur le chantier, dans des camions-toupie, malaxé et prêt à être coulé. Cette solution représente plus de 70% du béton utilisé. Le BPE est principalement utilisé pour les ouvrages de volume important impossible à réaliser par d'autres moyens (fondations, poutres de forte section, massifs...), pour les ouvrages courants dont la réalisation sur chantier est d'un moindre coût (murs banchés, dalles pleines, poteaux...) ou pour des ouvrages comportant peu d'éléments

répétitifs, pour les liaisons et la solidarisation en béton de produits préfabriqués (Infociment, 2016) ;

- Préfabriqué en usine ou sur un site à proximité de l'ouvrage, hors de son emplacement définitif : produits en béton préfabriqués. L'industrie des produits en béton préfabriqués est principalement axée sur deux domaines : les composants standardisés ne nécessitant pas de moyens de manutention trop lourds (blocs, poutrelles, tuiles, pavés, tuyaux, éléments de voirie etc.) et des éléments en béton apparent dont la finition et la qualité exigées sont très difficilement réalisables sur chantier (Infociment, 2016).

Le béton peut adopter des formes très diverses parce qu'il est moulable ; il durcit progressivement pour former finalement un monolithe. La formulation du béton et sa production répondent à des normes de fabrication. Selon sa formulation, sa mise en œuvre et ses traitements de surface, ses performances et son aspect peuvent considérablement varier.

Les principaux types de bétons (BPE et produits en bétons préfabriqués), sont les suivants (Anses, 2017a; Infociment, 2016) :

- Les bétons traditionnels, les plus utilisés en BPE et en préfabrication ;
- Les bétons secs, également très utilisés (blocs béton ou « parpaings », pavés, dalles, bordures etc.) Ils peuvent monter assez haut en résistance, c'est la composition du squelette granulaire qui leur confère une grande part de cette propriété (nb : les bétons contenant peu d'eau sont plus résistants mais difficiles à manipuler sans recours à des adjuvants) ;
- Les bétons auto-plaçants sont mis en œuvre en usine mais aussi sur chantier sans vibration. Il s'agit de matériaux à démoulage différé (on les laisse durcir en moule ou en coffrage). Ils offrent de nombreux avantages (réduction des délais, gain de productivité etc.) et sont utilisés pour des applications variées dans le bâtiment ou le génie civil : éléments de mur, planchers, poteaux, poutres, regards, etc. ;
- Les bétons à hautes performances, plus compacts, qui se caractérisent par une durabilité accrue et une haute résistance ;
- Les bétons fibrés contiennent des constituants spécifiques : fibres métalliques, et/ou polymères etc. Ces bétons présentent en général une meilleure résistance à la traction, une amélioration des résistances mécaniques, une bonne maîtrise de la fissuration, une amélioration en matière de plasticité, de moulage et d'aspect de surface ;
- Les autres bétons aux propriétés variées : bétons lavés, utilisés pour leurs caractéristiques esthétiques, où les granulats peuvent être à nu (le béton est coulé puis lavé pour mettre les granulats à nu). Ce type de béton est moins utilisé. Il existe également des bétons avec des surfaces polies en usine.

La figure ci-dessous illustre la répartition de différents types de bétons en fonction de leur fluidité et de leur résistance à la compression (Anses, 2017a).

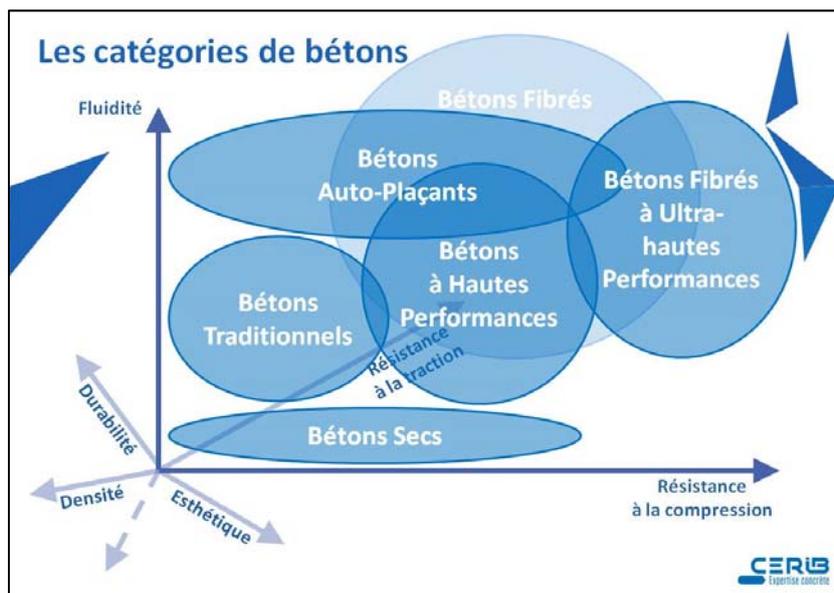


Figure 22 : Répartition des types de béton en fonction de leur fluidité et de leur résistance à la compression

La répartition des différents constituants du béton est présentée dans le tableau ci dessous (Anses, 2017a).

Tableau 13 : Composition type des bétons

Constituants	Proportion en masse (%) (Ordre de grandeur)	Proportion en volume (%) (Ordre de grandeur)
Granulats	75-85	60-70
Ciment	8-18	7-14
Eau	5,5-9	14-22
Air	-	1-6
Addition minérale	-	1-5
Adjuvant	-	< 2
Fibres	-	< 2
Pigments	-	< 2

Il peut être ajouté au ciment des additifs minéraux : silice cristalline, calcaire, cendres, etc. pour lui conférer des propriétés particulières.

Les granulats utilisés dans les bétons peuvent être des gravillons, des sables ou des fillers (granulats de diamètre encore plus fin que les sables (<80 µm pour la plupart). De façon générale, plus le béton doit être résistant à la traction, et plus le diamètre des granulats utilisés a tendance à diminuer.

Les principales caractéristiques techniques des granulats selon les performances techniques attendues pour le béton sont :

- La granularité des coupures constituant le squelette ;
- La teneur en fines (passant au tamis à 0,063 mm) ;
- L'absorption d'eau ;
- La masse volumique ;
- La résistance mécanique ;
- L'aplatissement (lié à la forme des granulats) ;

- La teneur en chlorures, sulfates, alcalins actifs ;
- La régularité des caractéristiques techniques.

En effet, la minéralogie des roches exploitées par les carrières a un impact sur la résistance des granulats. Les caractéristiques « résistance mécanique » et « aplatissement » peuvent fournir des indications sur l'origine géologique des granulats. Les bétons auto-plaçants, par exemple, sont fabriqués dans la majorité des cas à partir de granulats roulés (ex : alluvionnaires) ou semi-concassés, plutôt qu'exclusivement concassés afin de faciliter l'écoulement du béton.

Les différentes catégories de béton sont définies dans la norme NF EN 206, et son complément national NF EN 206 / CN dans lequel sont ajoutés des contrôles supplémentaires sur les bétons. L'utilisateur de béton formule ses besoins au fabricant (utilisation du béton, conditions de cure, dimensions de la structure, actions dues à l'environnement auxquelles la structure sera exposée, durée d'utilisation prévue du projet, exigences sur les granulats apparents ou les bétons talochés etc.) qui lui livre un produit conforme à ses exigences (Anses, 2017a).

La production de BPE de 2010 à 2014 est présentée dans le Tableau 14 (d'après l'audition de l'UNICEM, 2016).

Tableau 14 : Production de BPE en France entre 2010 et 2014 (d'après l'audition de l'UNICEM, 2016)

	2010	2011	2012	2013	2014
Millions de m ³	37,5	41,6	39,4	38,7	37,0
Evolution annuelle en %	+ 0,9	+ 11	- 5,3	- 1,7	- 4,6

Le béton prêt à l'emploi est utilisé pour 30% dans les travaux publics (voiries, réseaux, génie civil, ouvrages d'art) et 70% dans le bâtiment (maisons individuelles, logements collectifs, et autres bâtiments neufs).

La production annuelle de produits en béton préfabriqués est de plus de 20 millions de tonnes. Les exportations concernent surtout les produits à forte valeur ajoutée (essentiellement vers les pays frontaliers). Les importations représentent environ 10 % du chiffre d'affaires et concernent surtout les produits de sol, de planchers, etc. (pays frontaliers, niveaux constants). Les entreprises de béton préfabriqué sont réparties équitablement sur tout le territoire. En 2013, l'industrie du béton (usines fixes, adhérentes ou non de la FIB) comprenait 822 établissements et 550 entreprises (certaines entreprises ayant plusieurs sites de production). Quatre-vingt-dix-neuf pourcent de ces entreprises sont des PME, comprenant en moyenne une vingtaine d'employés par site de production (industrie très mécanisée, ne nécessitant pas beaucoup d'employés) (Anses, 2017a).

Les produits préfabriqués en béton sont destinés au secteur du bâtiment (62%) et au secteur du génie civil et des travaux publics (38 %).

Il est possible, pour une même entreprise, de fabriquer une multitude de produits en béton préfabriqués :

- Bâtiments : blocs, clôtures, éléments architecturaux, escaliers, planchers, tuiles, etc. ;
- Voirie et Assainissement : bordures, pavages, dalles, tuyaux, regards, etc. ;
- Génie civil : éléments pour les ponts, ouvrages, cadres etc. ;
- Produits divers.

Le processus de démolition d'un ouvrage se fait en plusieurs étapes (Anses, 2017a) :

1/ La dépollution du bâtiment, qui consiste à déposer, par des moyens manuels ou mécaniques l'ensemble des polluants composant le bâtiment (amiante, plomb...) ;

2/ Le curage, qui consiste à déposer, par des moyens manuels ou mécaniques, puis à trier l'ensemble des éléments de second œuvre (huisseries, plafonds, planchers, sanitaires...). A l'issue de cette étape, le bâtiment peut être réhabilité ou démoli ;

3/ La démolition à proprement parler, qui consiste à détruire, par des moyens techniques, tout ou partie d'un bâtiment. Cette étape s'accompagne d'un tri des déchets inertes (béton, briques...) en vue de leur valorisation.

Cette démolition peut être :

- Manuelle : opérations de curage ;
- Par sciage-carottage : pour créer des ouvertures, dans un objectif de réhabilitation ;
- Mécanique, par curage lourd ;
- À l'aide de pelles de grandes hauteurs ;
- À l'aide d'explosifs ;
- Par vérinage, en créant une rupture physique entre les étages pour que l'immeuble s'effondre.

Les volumes de déchets sur chantier sont répartis comme suit :

- 1% de déchets dangereux (amiante, plomb, etc.). Ces déchets sont envoyés pour enfouissement dans des centres dédiés ou sont expédiés dans des filières d'inertage (vitrification pour l'amiante) ;
- 10% de déchets non dangereux (plâtre, bois, métaux, fenêtres, etc.). Ces déchets de second œuvre sont issus des opérations de curage et sont triés sur chantier en vue de leur valorisation par des filières dédiées ;
- 90% de déchets inertes (gravats : parpaings, briques, roches naturelles, bétons etc.). Ces déchets sont ensuite le plus souvent concassés sur site (économie de transport). Ils peuvent également être concassés sur des plateformes de tri ou envoyés sur des sites de stockage de déchets inertes (cette dernière solution concerne surtout les gravats qui sont plus difficilement valorisables du fait de leur nature – présence de sulfates, métaux lourds...).

3.3.2.1.4 Les briques

Lors de son audition, la FNTF a indiqué que les briques peuvent être utilisées dans les travaux publics. Les briques/tuiles/céramiques et ardoises représenteraient un million de tonnes de déchets inertes issus des chantiers de TP.

De même, la FFB indique que les briques, peuvent être utilisées dans les chantiers de constructions neuves et faire l'objet de découpes ponctuelles soit par perçage, sciage ou carottage.

3.3.2.1.5 Recyclage

Les granulats recyclés sont utilisés en voirie, principalement pour la fabrication d'enrobés routiers ou pour le réaménagement des carrières. Actuellement, les granulats recyclés ne sont pas ou peu utilisés pour la fabrication de nouveaux bétons comme cela peut être le cas dans d'autres pays. Le projet Recybéton, en cours, doit apporter des solutions techniques pour la fabrication de bétons recyclés. Ce projet s'inscrit dans un contexte d'économie circulaire et d'engagement de la France à augmenter la proportion de granulats recyclés pour participer à l'objectif de 70 % de recyclage des déchets de la construction au sens large. Ce projet, compte 47 partenaires (maître d'ouvrage, maîtres d'œuvre publics et privés, entreprises de BTP, bureaux d'études, ingénieries, industries productrices de matières premières ou de composants de la construction, laboratoires publics ou privés, universités et écoles d'ingénieurs, compagnies d'assurance, fédérations et syndicats) coordonné par l'IREX (Institut pour la recherche appliquée et l'expérimentation en génie civil). C'est un projet de recherche et développement collaboratif se déroulant sur 4 à 5 ans à partir de février 2012. Le budget global est de l'ordre de 4,7 M€ dont une partie est financée dans le cadre du Projet National RECYBETON soutenu par le Ministère de l'Environnement, de l'Energie et de la Mer et l'autre dans le cadre du projet ECOREB (Eco-construction par le recyclage du béton) soutenu par l'Agence Nationale pour la Recherche (ANR).

Le recyclage des déchets du BTP sur des plateformes dédiées, soit en carrière, soit sur des sites spécifiques, permet de valoriser les matériaux récupérables (béton, matériaux de construction, enrobés). Les volumes ainsi traités sont en constante augmentation pour atteindre les objectifs volontaires ou législatifs (Loi du 17 août 2015) de recyclage dans l'esprit de l'économie circulaire.

Il est précisé que les 20 millions de tonnes issues des plateformes de recyclage sont principalement des granulats provenant des bétons de démolition et de la déconstruction routière. Les quantités résultant de l'addition des 74 millions de tonnes arrivant sur les plateformes de recyclage et des 20 millions de tonnes recyclées en granulats sont éliminées en Installation de stockage de déchets inertes (ISDI) ou valorisées en remblaiement de carrières. Enfin, il y a également des matériaux réutilisés directement sur ou à proximité immédiate des chantiers de déconstruction (77 millions de tonnes). Le recyclage des déchets du BTP a commencé il y a 40 ans environ.

Les objectifs communautaires fixés à l'article 11 § 2-b de la Directive 2008/98/CE du 19 novembre 2008) précisent que : « D'ici 2020, la préparation en vue du réemploi, le recyclage et les autres formules de valorisation de matière, y compris les opérations de remblayage qui utilisent des déchets au lieu d'autres matériaux, des déchets non dangereux de construction et de démolition, à l'exclusion des matériaux géologiques naturels définis dans la catégorie 17 05 04 de la liste des déchets, passent à un minimum de 70 % en poids. ».

Plusieurs établissements ont également des activités de travaux publics et peuvent avoir accès à des matériaux à valoriser (bétons, matériaux de construction, enrobés routiers). Les déchets du BTP peuvent être recyclés sur place, si besoin pour un nouveau chantier, transportés sur un autre chantier ou transportés vers des plateformes de recyclage en carrières (Figure 23). Les déchets inertes ultimes (matériaux sans valeur ajoutée) sont utilisés pour les réaménagements de carrières ou d'anciens sites. Les déchets des enrobés routiers doivent être envoyés sur une plateforme spécifique pour être traités en ISDI. Si les enrobés contiennent du chrysotile, ils sont envoyés dans des centres de stockage spéciaux. Il existe des obligations très spécifiques d'enfouissement de ces déchets et de contrôle des sites d'enfouissement (Anses, 2017a).

Le recyclage des déchets des TP se fait sur des plateformes dédiées, soit en carrières, soit sur des sites spécifiques et permet de valoriser les matériaux récupérables. Les déchets inertes issus des chantiers de TP représentent 210 millions de tonnes par an (d'après l'audition de la FNTP et de l'USIRF, 2016) dont 14 millions de tonnes de bétons (et graves traitées aux liants hydrauliques).

Sur ces 210 millions de tonnes :

- 147 millions de tonnes sont triées, réutilisées, recyclées ;
- 36 millions de tonnes vont en réaménagement en carrières ;
- 34 millions de tonnes sont stockées.



Figure 23 : Schéma de la filière recyclage des déchets de BTP (d'après l'audition de la FNTP et de l'USIRF, 2016)

Sur les chantiers, il existe un recyclage des déchets inertes (terre, béton, gravat) mais il est difficile de quantifier chaque type de déchets. Pour les chantiers TP, les déchets sont essentiellement inertes et vont directement dans la filière de tri et de recyclage et/ou de stockage et remblaiement de carrière. Pour un chantier concernant le bâtiment, si le tri n'est pas possible sur chantier, les déchets inertes vont être mélangés à des déchets non dangereux (DND) (cartons, bois, etc). Ils seront dirigés vers un centre de tri (manuel ou mécanisé) ou en installations de stockage de déchets non dangereux (ISDND). La zone de chalandise des filières de recyclage est faible avec une implantation proche des centres de production des déchets (distance de l'ordre de 20 km). L'importation et l'exportation de déchets inertes sur les zones transfrontalières est possible (cadrage par un règlement de 2006 sur les mouvements transfrontaliers des déchets, http://www.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/note_TTD_taille_OK_BPGD-13-144-1.pdf).

Cette pratique est peu répandue et concerne plutôt l'exportation (vers Suisse, Belgique, Allemagne).

Dans le secteur de la démolition, 24 millions de tonnes de matériaux de construction sont recyclés chaque année dont 8 millions de tonnes directement sur chantiers, et 16 millions de tonnes sur des plateformes de recyclage. Actuellement, une faible partie des granulats issus des déchets de béton de chantier est concassée et criblée afin de produire des granulats principalement à usage des chantiers routiers. En France, ces granulats provenant de bétons de déconstruction ne sont actuellement pas ou peu recyclés pour la formulation de nouveaux bétons, comme cela peut être le cas dans d'autres pays d'Europe (e.g. Allemagne). Cela est lié au fait qu'il est difficile de maîtriser parfaitement la composition des bétons recyclés.

3.3.2.2 ROC

Ces roches sont utilisées dans tous les domaines de la construction, des aménagements urbains, de la décoration, de la restauration et de l'art funéraire.

Les acteurs associés à ces usages sont : les maçons, les marbriers de décoration, les marbriers funéraires, les tailleurs de pierre, les graveurs, les entreprises du patrimoine. Au total, 25 000 personnes dépendent directement du travail de ces roches.

Toutes ROC confondues, la répartition de la production française en 2014 par secteur utilisateur est la suivante : bâtiments (44 %), funéraire (37 %), autres (19 %, dont voirie 10 %) (d'après l'audition de l'UNICEM, 2016). Les répartitions par secteurs utilisateurs pour les pierres calcaires et marbres, les granits et roches similaires et les grès sont présentées en Figure 24 (BRGM, 2014).

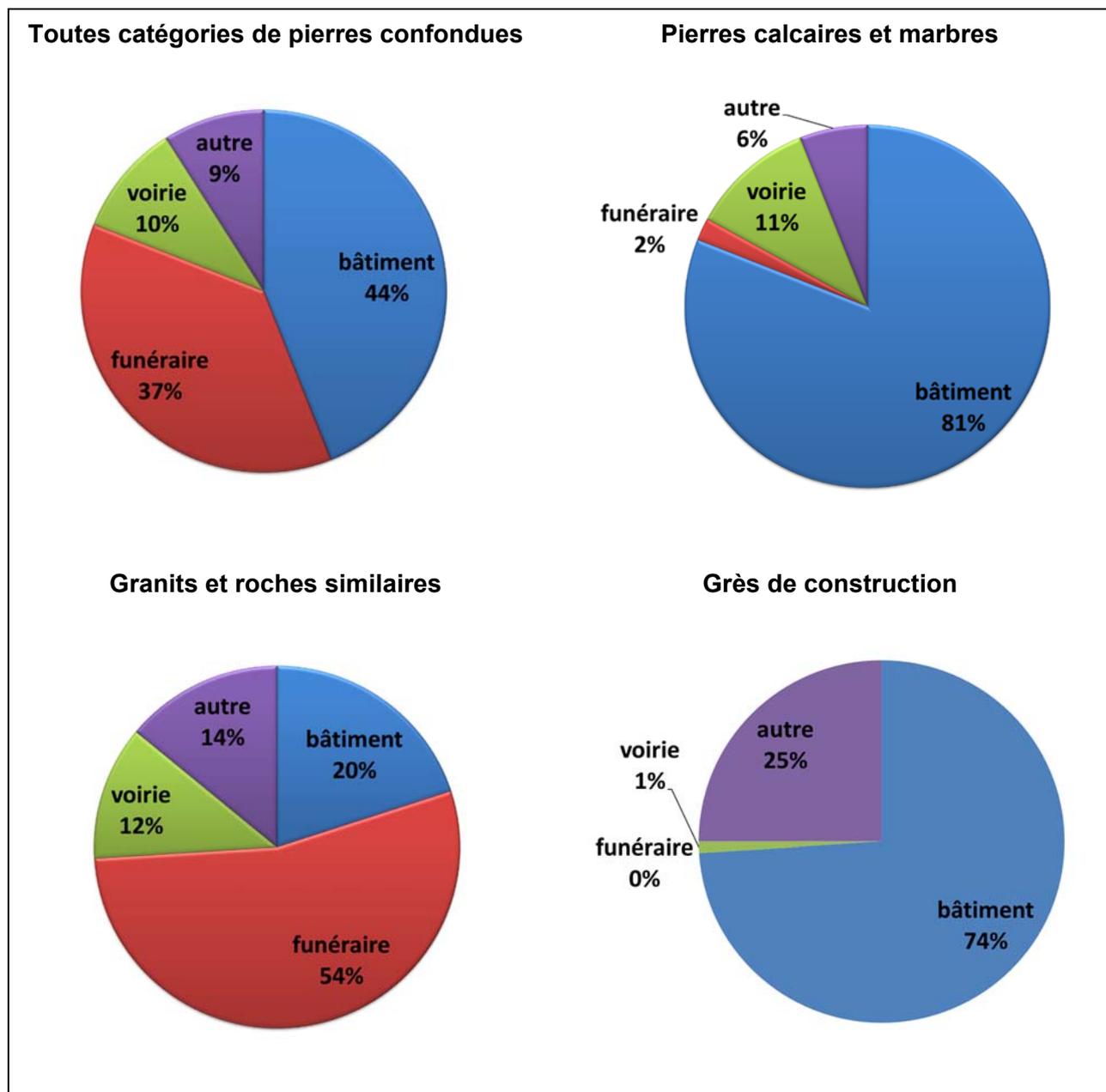


Figure 24 : Secteurs utilisateurs des ROC, toutes catégories confondues et principales catégories de pierres (% du chiffre d'affaire total de chaque sous-branche) (BRGM, 2014)

3.3.3 Granulats et sables marins

En France, la part des matériaux marins dans la production totale de granulats reste faible, de l'ordre de 2 %. L'exploitation des sables marins est relativement ancienne. Les matériaux sous-marins extraits actuellement en France sont les sables siliceux et les sables calcaires ou coquilliers. Les granulats siliceux sont destinés au secteur du bâtiment et travaux publics (BTP), et les sables calcaires à des fins d'amendement de sols (mineralinfo.fr, consulté en janvier 2018).

3.3.4 Pierres artificielles

Selon les industriels auditionnés, les pierres dites artificielles sont fabriquées selon le procédé suivant :

- Mélange d'environ 90% de quartz avec de la résine et des colorants/pigments (2 à 5%) sous forme de poudre ;
- Pressage sous vide puis cuisson (la température varie selon le fabricant mais oscille aux alentours des 90°C) ;
- Séchage à l'air libre ;
- Puis découpe en « tranches » et polissage, pour créer ensuite des plans de travail et les parements qui peuvent être utilisés sur les sols et les murs.

Le procédé de fabrication est automatisé et sous atmosphère humide. Peu d'opérateurs sont présents sur la ligne de fabrication.

Les plans de travail sont importés en France sous la forme de tranches de dimensions de 3*3,40 m sur 3 cm d'épaisseur. Ces tranches sont entreposées puis usinées par des marbriers aux dimensions souhaitées par les consommateurs.

Toujours selon les industriels (marbriers), les cuisinistes installent les plans en pierres dites artificielles chez les particuliers mais ne retravaillent pas ces plans. Aucune découpe n'est réalisée sur site. Seuls les marbriers réalisent quelques coupes, de façon marginale, avant la pose chez le particulier.

Généralement, les cuisinistes sont des revendeurs de plans en pierre dite « artificielle » ou « reconstituée »⁴ et se les procurent auprès des marbriers.

Ainsi, d'après les auditions menées, aucune fabrication de plans de travail en pierres artificielles n'a lieu en France.

Le quartz utilisé dans la fabrication des pierres dites artificielles peut provenir de différents pays selon la granulométrie choisie. En effet, la granulométrie du quartz influencera le type de « rendu » des tranches de pierres dites artificielles. Selon les audition, le diamètre maximum du quartz est de 8 mm.

Certains marbriers utilisent l'appellation « quartz de synthèse » comme synonyme de pierres artificielles.

Les pierres artificielles peuvent également être utilisées dans le domaine de l'aménagement paysager. Une thèse réalisée en Bretagne en 2017 (Bedouet, 2017) a mis en évidence, la réalisation de découpes par les paysagistes sur site de pierre artificielles (érodage du béton, réalisation d'enrobé). La découpe de pierres artificielles, toujours selon Bedouet (2017), est, dans le cadre de cette utilisation, très occasionnelle. Ces découpes de pierres artificielles, sont réalisées à sec ou à l'humide. Les aspirations des poussières émises par ces découpes sont peu fréquentes. Des masques sont proposés aux employés réalisant ces découpes mais ne sont pas forcément portés.

3.3.5 Opérations exposantes

Lors de son audition, EUROSIL indique que les opérations exposantes dans les secteurs du ciment, du verre, de la fonderie, de la céramique et du béton sont les suivantes :

- Pour la production de béton :
 - Le transport dont le transport de matières premières ;
 - Le concassage et le broyage dont le broyeur à cru ;
 - L'emballage ;
 - L'entretien et nettoyage.
- Lors de la fabrication du verre :

⁴ Certains marbriers utilisent l'appellation « quartz de synthèse » comme synonyme de pierres artificielles

- Le stockage de matière première ;
- La préparation d'une composition ;
- Le chargement et transport ;
- L'enfournement ;
- Les filtres ;
- Les opérations de nettoyage, de démontage et de réparation.
- Lors de la production de pièces en fonderie :
 - Le stockage et transport du sable ;
 - La préparation du sable ;
 - Le noyautage et moulage ;
 - La fusion ;
 - Le démoulage, le décochage et l'ébarbage.
- Lors du traitement des céramiques :
 - La fourniture, déchargement, transport, stockage ;
 - La préparation de matériaux pour mise en forme et application de glaçure ;
 - La mise en forme ;
 - Le séchage, la glaçure, la cuisson ;
 - Le traitement ultérieur, l'entretien et nettoyage.

Il peut également être noté que le nettoyage de façade (par sablage ou par nettoyeur haute pression) est une tâche exposante.

3.4 Intervention en milieu naturel

Les agriculteurs qui peuvent être exposés à la silice par les actions menées sur les sols siliceux, comme par exemple le labourage. Ces actions peuvent générer des poussières de silice qui peuvent être inhalées.

Il en est de même pour toutes activités réalisées en milieu naturel, dès lors qu'elles conduisent à une manipulation des sols : par exemple opérations de terrassement ou percement de tunnels.

3.5 Récapitulatif des secteurs d'activité et des tâches exposantes à la silice

Le tableau ci-dessous résume les principaux secteurs d'activité et des tâches exposantes à la silice cristalline.

Tableau 15 : Principaux secteurs d'activité et des tâches exposantes à la silice cristalline

Secteurs d'activité/industrie	Tâches exposantes	Source de la silice
Agriculture	Labour, Récolte, utilisation des engins	Sol
Mines et opérations liées à l'extraction minière	Extraction et opérations mécaniques sur le minerai, Activités secondaires (chargement et déchargement des camions...)	Matériau extrait, minerais et roches associées
Carrières de roches siliceuses	Opérations mécaniques sur le matériau extrait : extraction, traitement, taille... Activités secondaires (chargement et déchargement des camions) Expositions d'ambiance	Grès, granit, flint, sable, gravier, ardoise, terre de diatomée
Construction/BTP	Décapage abrasif au jet de sable, fabrication béton et macadam, construction de tunnel et autoroute, excavation, opérations mécaniques du béton, maçonnerie, démolition	Sable, béton, pierre, brique, parpaing, mortier, plaster, roche, sol,
Verrerie (dont fibre de verre)	Préparation des matières premières, polissage et gravure sur verre au sable, réparation.	Sable, quartz broyé, matériaux réfractaires
Cimenterie	Préparation des matières premières, chargement/déchargement ciment	Matière première (argile, sable, calcaire, terre de diatomée), ciment
Abrasifs/ sables industriels	Production de produits abrasifs, production de carbonate de silicium, ensacage	Sable
Céramiques (dont briques, potterie, porcelaine, réfractaires, émaux)	Mélangeage, moulage, finition, cuisson, préparation des matières premières, glaçage, émail	Matières premières (argile, kaolin, feldspath), sable, terre de diatomée, silex, schiste argileux
Fer and réparation de fours industriels en briques réfractaires	Démolition des parois du four, découpe de briques neuves	Matériaux réfractaires
Silicone et silicone ferreux	Manutention de matières premières	Sable
Fonderies et Métaux	Décapage abrasif ; fonderie (fabrication de moules, démoulage et nettoyage) ; ébarbage ...	Sable, minerai, matériaux réfractaires
Construction navale	Décapage abrasif	Sable
Caoutchouc et plastiques	Manutention de matières premières	Charges (terre de diatomée, farine de silice...)
Peintures	Manutention de matières premières	Charges (terre de diatomée, farine de silice...)
Cosmétiques et savons	Poudre à récurer, savons abrasifs	Farine de silice
Asphaltes et feutre de toiture	Remplissage et application de granulés	Sables et aggrégats, terre de diatomée
Produits chimiques pour l'agriculture	Broyage de matières premières, manutention	Minerais et roche de phosphate
Bijouterie	Coupes, boyrages, polissage, fabrication de moules, démoulage et nettoyage pièces moulées	Pierres semi précieuses, abrasifs, matériaux réfractaires, sable
Matériaux dentaires	Sablage, Polissage, fabrication de moules, démoulage et nettoyage pièces moulées	matériaux réfractaires, sable, ponce, abrasifs
Réparation automobile	Décapage abrasif	Sable
Boiler scaling	Chaudière à charbon	Cendres
Taille de pierres siliceuses (sculpture...)	Taille, polissage	Pierres (plus ou moins siliceuses)

4 Histoire et sociologie de la connaissance des risques sanitaires associés aux expositions à la silice cristalline

4.1 Introduction / Un jalon dans la longue histoire des interrogations sur la dangerosité de la silice cristalline

Le 16 novembre 2015, s'appuyant sur le code de la santé publique et notamment sur son article L. 1313-3 qui lui confère le pouvoir de se saisir de toute question relative à la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, l'Anses prononçait une autosaisine. Par la décision n° 2015-11-415, l'Agence pointait la nécessité de faire mener un travail d'expertise chargé de « [mettre] à jour des connaissances concernant les dangers, expositions et risques relatifs à la silice cristalline », ainsi que de formuler « des propositions de mesures de réduction des risques et de prévention ». Trois ans plus tard et après appel à expertise, cette autosaisine est à l'origine du présent rapport.

Rappeler le moment et le contenu général de cette autosaisine ne consiste pas en une auto-citation gratuite, dans ce chapitre qui constitue une partie du rapport lui-même. Cette autosaisine, plutôt que d'être examinée pour elle-même, peut en effet être considérée comme un repère temporel qui se place et fait sens dans une chronologie plus large des interrogations sur les risques occasionnés par la silice cristalline pour la santé. C'est ainsi que la traite ce chapitre, en développant un point de vue de sociologie, d'histoire sociale et d'histoire des sciences sur la mission confiée au « Groupe de Travail Silice cristalline » (GT Silice cristalline).

Le travail d'expertise qui, entre 2016 et 2019, a fait suite à l'autosaisine de l'Anses pour produire le présent rapport, s'inscrit dans un temps beaucoup plus long : celui des **questions relatives aux risques sanitaires de la silice cristalline, formulées depuis plusieurs siècles et essentiellement formalisées, depuis l'entre-deux-guerres du 20^e siècle surtout, dans le cadre de la protection sociale relative au travail.**

En quoi cette mission de « mise à jour » des connaissances confiée au GT Silice cristalline diffère-t-elle de celle que pourrait mener un autre groupe de travail préparant une synthèse d'expertise pour l'Anses sur à peu près tout autre agent toxique possible ? Que des connaissances scientifiques existent et soient datées de leur période de production, qu'elles nécessitent des mises à jour régulières n'a rien d'original. Alors, **pourquoi insister sur le caractère et la profondeur historique de la question des risques sanitaires associés spécifiquement à la silice cristalline ?**

Pour répondre, passons tout d'abord rapidement en revue (sans exhaustivité) quelques-uns des problèmes à examiner pour évaluer les risques associés à la silice cristalline...

- 1) Peut-on mettre en évidence des relations doses-effets qui rendraient compte d'effets causaux quantifiés des expositions à la silice cristalline ? Et, plus largement : comment retracer de manière pertinente et exacte la totalité des expositions à la silice cristalline cumulées sur le cours d'une vie (en contextes professionnel et extra-professionnel), pour pouvoir établir – si possible par des études prospectives – des relations causales spécifiques entre la survenue d'une maladie (silicose ou autre maladie) et l'ensemble des paramètres qui caractérisent des expositions : durée cumulée, intensité, ancienneté des expositions, granulométrie des particules... et toute autre caractéristique des expositions qui pourrait se révéler déterminante ? Entre autres questions, sur ce dernier point : faut-il s'interroger également sur les dangers possibles pour la santé d'autres formes physico-chimiques de la silice qui, comme la silice amorphe, peuvent exister à l'état naturel ou résulter de processus industriels de transformation ?
- 2) Dans les conséquences présumées des expositions à la silice cristalline, peut-on faire la part entre celles qui relèveraient spécifiquement d'une étiologie des maladies « de la silice » et

celles qui, de manière plus complexe, mettraient en jeu des effets cocktails entre la silice cristalline et un ou plusieurs autres toxiques auxquels les personnes auraient pu être simultanément/concurremment exposées au cours de leur vie ?

- 3) Même une fois identifiée une maladie reliée par un lien causal spécifique aux expositions (aériennes) à la silice cristalline, comment démêler les causalités dans les comorbidités éventuelles ? En l'espèce, une silicose est-elle un médiateur nécessaire au développement d'un cancer bronchopulmonaire, ou bien la silice cristalline peut-elle, y compris sans diagnostic de silicose, être l'agent causal du cancer bronchopulmonaire d'un patient ? Et il en va de même pour expliquer la fréquence de la comorbidité entre tuberculose et silicose : cette relative fréquence s'explique-t-elle par une antécédence causale d'une maladie sur l'autre (ou vice-versa), ou bien la silice cristalline, par son action sur l'immunité, participe-t-elle conjointement et directement de l'incidence de chacune des deux maladies ?
- 4) Quelle est ou quelle doit être la part que tiennent les normes internationales dans l'évaluation des risques sanitaires de la silice cristalline ? Par exemple, quelle portée accorder aux normes radiographiques que le Bureau International du Travail (BIT) a œuvré à diffuser à partir de 1958 ? Quels ont été à la fois leur apport et leurs limites dans la compréhension, la prise en charge et la prévention de la silicose dans le monde au moment de leur énonciation, et depuis ? Mais aussi : quelle traduction assurer des valeurs-limites d'exposition professionnelle (VLEP) entre les différentes réglementations nationales et le cadre transnational (notamment celui des directives européennes) ?
- 5) Dans la définition d'une maladie « professionnelle », quels rôles respectifs tiennent les arguments techniques – professionnellement fondés en expologie, médecine, ou épidémiologie, par exemple – et les arguments sociaux – experts ou profanes et qui soulèvent des interrogations sur la justice sociale ou encore l'efficacité de la gestion de la main-d'œuvre ? Et – question politique – qui ou quelle institution serait légitimement fondée à édicter la juste part qu'il conviendrait d'attribuer à chacun de ces deux registres pour qu'une maladie dite « professionnelle » soit « bien » définie ?

La plupart de ces questions peuvent contribuer à divers titres non seulement à **actualiser le savoir scientifique et technique sur les effets sanitaires de la silice cristalline**, mais aussi à les considérer **sous l'angle de la réglementation qui – entre autres aspects – permet de les comprendre comme des questions socialement négociées**. Et elles pourraient être transposées, telles quelles ou à peu près, à de nombreux autres terrains d'expertise sur lesquels des groupes de travail produisent et actualisent des connaissances pour l'Anses. Les questions traitées par le GT Silice cristalline possèdent de nombreux caractères communs avec ce que la sociologie de la connaissance décrit depuis deux ou trois décennies comme des « controverses sociotechniques » qui prennent place dans des « démocraties techniques » (Callon *et al.*, 2014). Et pour replacer le « risque silice » dans un registre commun à celui de la gestion des autres risques sanitaires, il faut d'ailleurs rappeler que, pour aborder ces questions, l'Anses promeut la pluridisciplinarité de l'expertise, soit en particulier la contribution que les sciences sociales peuvent apporter aux savoir sur les « sujets à fortes controverses »⁵ ...

Ce chapitre vise à mettre en lumière la manière dont, historiquement et socialement, se sont construites la perception et la prise en charge de ces risques par des collectifs parfois concurrents composés d'employeurs, de salariés, d'experts en épidémiologie, en médecine ou en métrologie des expositions. Certains des éléments exposés s'inscrivent ainsi dans le cadre général de la gestion des risques sanitaires et de la sécurité au travail, d'autres sont spécifiques à la silice cristalline.

⁵ <https://www.anses.fr/fr/content/les-sciences-sociales-%C3%A0-l%E2%80%99anses> (page consultée le 5 novembre 2018)

L'histoire du « cas silice » doit prendre en compte au moins deux dimensions très spécifiques:

- l'ubiquité sans égale de la silice cristalline et les problématiques qu'elle soulève ;
- le rôle fondateur de la silicose dans l'histoire des maladies professionnelles.

4.2 L'ubiquité de la silice cristalline

Le premier élément qui donne à l'histoire de l'évaluation des risques sanitaires associés à la silice cristalline un profil unique est aussi banal que le sable est répandu à la surface du globe : **la silice cristalline possède un caractère ubiquitaire hors norme.**

En conséquence directe, les expositions à la silice cristalline peuvent survenir à la fois dans des contextes professionnels et extra-professionnels.

Les activités manufacturières et les secteurs d'activité potentiellement exposants à la silice cristalline et aux silicates sont très nombreux (Cf chapitre 3), et les contextes dans lesquels surviennent des expositions ne sont pas limités au cadre professionnel. La silice cristalline est en effet présente dans l'air, l'eau et certains aliments, ainsi que dans des produits de consommation courante (ex : le talc, certaines litières pour chats, des masques d'argile à appliquer sur la peau...). Par ailleurs, certaines activités professionnelles (mines et carrières, chantiers de démolition et de travaux publics) peuvent contribuer à l'augmentation du bruit de fond en silice cristalline auquel est exposée la population générale à proximité de ces zones d'activité (Cf chapitre 10). Pour l'ensemble de ces raisons (proximité avec des activités professionnelles émissives en silice cristalline, silice comme composante de produits de consommation courante), la silice est présente dans le cadre extra-professionnel où elle a, même si la littérature est plus rare que pour les expositions au travail, fait aussi l'objet d'interrogations quant à ses possibles effets sur la santé. La littérature disponible évoque par exemple de possibles liens avec la survenue de maladies telles que la silicose ou la sarcoïdose (Vincent *et al.*, 2004, Drent *et al.*, 2012).

Toutefois, le pont entre les sphères professionnelle et extra-professionnelle n'est pas simple à établir. En effet, tant dans la littérature épidémiologique et clinique que dans la protection sociale telle qu'elle s'est construite depuis la fin du 19^e siècle⁶, une frontière entre ces deux sphères s'est édifiée, notamment incarnée institutionnellement par la séparation des branches « maladie » d'une part et « Accidents du travail-Maladies professionnelles » (AT-MP) d'autre part, dans les régimes de sécurité sociale en France (mais également dans d'autres pays). Même si tous les systèmes de protection sociale n'ont pas également rattaché au statut de travailleur (et de travailleur salarié) les droits à une protection sociale (systèmes beveridgiens ⁷ versus bismarckiens ⁸), l'histoire de la

⁶ Depuis la loi du 9 avril 1898 sur les accidents du travail, dans l'entre-deux-guerres avec notamment la loi du 25 octobre 1919 sur les maladies professionnelles, et à l'issue de la Seconde Guerre mondiale avec la création de la sécurité sociale en 1945 et la séparation financière des branches famille, vieillesse et maladie en 1967, avec affectation des risques professionnels à la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS).

⁷ Les systèmes beveridgiens, reposant sur les idées de l'économiste Beveridge, sont des systèmes assistanciers fondés sur l'universalité de la protection sociale par la couverture de toute la population (ouverture de droits individuels) et de tous les risques, l'uniformité des prestations, et l'unité de gestion étatique de l'ensemble de la protection sociale, celle-ci étant essentiellement financée par l'impôt.

⁸ Les systèmes bismarckiens, fondés sur la conception du chancelier Bismarck, sont des systèmes assurantiels dans lesquels la protection est fondée sur le travail et sur la capacité des individus à s'ouvrir des droits grâce à leur activité professionnelle. Cette protection est obligatoire, repose sur une participation financière des salariés et des employeurs (cotisations sociales), non proportionnelle aux risques – comme ce serait le cas dans une logique assurantielle pure – mais aux salaires, et est gérée par les salariés et les employeurs.

protection sociale, celle de la couverture du risque santé en particulier, est étroitement liée à la définition de la « question sociale », elle-même indissociable de l'émergence de la classe ouvrière et, plus largement, du salariat (Elbaum, 2008, Castel, 1995). Ainsi, la santé des travailleurs s'élaborant comme un champ scientifique et politique en soi, la santé « environnementale » est restée longtemps inexplorée ou, au mieux, définie – implicitement – par défaut (comme les déterminants de la santé *hors travail*). Il existe aujourd'hui des signes manifestant une pensée plus commune de la santé au travail et de la santé environnementale. Néanmoins la santé environnementale reste rarement appréhendée comme un cadre général et systématique d'analyse, dont la santé au travail serait à étudier à la fois comme une composante *parmi d'autres*, et une composante à comprendre *spécifiquement par rapport aux autres*.

En résumé, l'ubiquité du silicium et de la silice cristalline, qui fait des risques sanitaires associés aux expositions à la silice une question populationnelle, et donc de santé publique, soulève un problème scientifique et institutionnel difficile à résoudre. En outrepassant (au sens propre) la limite entre déterminants professionnels et environnementaux de la santé, **la silice pose la question de savoir comment trouver un cadre scientifique d'analyse commun, et des traductions institutionnelles unifiées, entre santé professionnelle et environnementale.**

Le caractère transversal de la présence de silice cristalline dans et hors des contextes professionnels **soulève par ailleurs la problématique des différences de mesures entre les domaines environnemental et professionnel, dans une perspective d'évaluation quantitative des risques sanitaires.** Elle est notamment due aux différences de niveaux de concentrations, généralement beaucoup plus faibles en milieu extra-professionnel. Il est nécessaire de disposer de dispositifs de prélèvements adaptés à chaque environnement, et de pouvoir évaluer la comparabilité des mesures ainsi réalisées, dont la méthodologie ne peut pas toujours être identique. Cette question n'est pas propre à la silice cristalline, mais elle est rendue particulièrement prégnante par l'ubiquité de la silice cristalline.

En 1996, l'EPA, a publié une étude dont l'objectif était d'évaluer quantitativement les risques pour la santé (hors effets cancérogènes) associés à des expositions à la silice cristalline et amorphe par voie aérienne, en recherchant la mise en évidence de possibles effets doses-réponses. Or cette étude est traversée tout du long par un problème qui se présente d'abord comme empirique. Les auteurs remarquent qu'il existe de nombreuses sources de données qui permettent de mener cette évaluation pour les expositions professionnelles, et ils les mobilisent. Mais ils se heurtent à l'impossibilité, en l'état contemporain des connaissances, de disposer de mesures d'émission de particules et d'exposition qui seraient représentatives des expositions hors cadre professionnel de la population générale.

C'est la très remarquable ubiquité de la silice qui justifie leur interrogation : il faudrait pouvoir connaître les niveaux ambiants moyens de silice (cristalline et amorphe) en population générale, et pouvoir qualifier la représentativité des données qui procureraient ces niveaux. Par des données recueillies en population générale, il faudrait en particulier pouvoir connaître des paramètres que l'on présume ou connaît comme associés à la cytotoxicité de la silice : la taille des particules, leurs propriétés physico-chimiques de surface, l'ancienneté de la fracturation du minéral qui a libéré ces particules. Des données disponibles tendent à laisser penser qu'en moyenne les expositions hors-travail mettent en jeu des particules moins toxiques parce que de plus grosse taille, résultant d'une fracturation moins récente, et prennent moins souvent la forme de pics d'exposition d'une intensité très marquée (*id.*, p. 8-5/8-8). Mais **la diversité des contextes d'expositions non-professionnelles reste largement un angle aveugle.** Et, plus largement, **les lacunes dans la représentativité des données d'exposition environnementale (hors-activités**

La description des systèmes reprend ici les « types idéaux » tels que généralement stylisés (<https://www.vie-publique.fr/decouverte-institutions/finances-publiques/protection-sociale/definition/systemes-bismarckien-beveridgien-protection-sociale-quelles-caracteristiques.html>, accédé le 19/03/2019). Les hybridations et les évolutions historiques des modèles de protection sociale offrent bien d'autres configurations, qui marient ces propriétés diversement et prennent diversement en compte certaines caractéristiques des assurés sociaux, par exemple le genre. Voir par exemple à ce sujet : (Gazier, Palier et Périvier 2014)

professionnelles) portent sur la fraction des particules atmosphériques qui se compose de silice.

Si depuis ces travaux quelques études ont mesuré des concentrations en silice cristalline dans l'air ambiant (Cf. chapitre 10), les expositions non-professionnelles continuent de poser, par la diversité de leurs paramètres, des défis importants pour fournir une mesure représentative de la teneur en silice cristalline des particules atmosphériques. Au total, quantifier le risque professionnel n'est pas simple, notamment parce qu'il convient de prendre en compte (et donc savoir reconnaître puis mesurer) les nombreux paramètres qui conditionnent la dangerosité des expositions à la silice. Mais des sources de données existent, qui fournissent des matériaux empiriques à confronter et discuter, y compris pour en pointer certaines limites. En revanche, une évaluation du risque généré par des expositions non-professionnelles à la silice cristalline doit non seulement compenser sa myopie (manque de données représentatives : par exemple estimations du pourcentage moyen de silice cristalline dans les particules de l'air ambiant), mais également faire des hypothèses (*par exemple* extrapolation des caractéristiques physico-chimiques des expositions extra-professionnelles à celles des expositions professionnelles). Ici, l'on touche à l'articulation entre un manque de données empiriques et **une difficulté théorique : celle qui consiste à ne pas savoir comment l'on pourrait édicter une règle de traduction de la norme du risque professionnel pour pouvoir exprimer celle du risque extra-professionnel.**

Ces deux difficultés, l'une de nature empirique et l'autre théorique, qui constituent comme les deux faces d'une même impasse, continuent de peser sur les études qui s'intéressent aux expositions extra-professionnelles à la silice cristalline. L'on peut ici en citer deux, qui se réfèrent d'ailleurs directement à la publication de l'EPA et aux difficultés méthodologiques et métrologiques qu'elle pointe à propos des expositions non-professionnelles. Ainsi, Glinda S. Cooper et Christine G. Parks notent qu'il faudrait pouvoir mesurer si le niveau moyen ambiant d'exposition à la silice cristalline – mais il est inconnu – peut jouer un rôle significatif dans la survenue du lupus systémique, dans un contexte où l'on se questionne par ailleurs sur le rôle que pourraient tenir, dans une maladie de l'auto-immunité comme celle-là, des pics d'exposition (Cooper *et al.*, 2004 p. 371). Ou encore, dans certaines situations où des travailleurs exposés à des concentrations aériennes importantes de silice cristalline sont bien identifiés, avec la détection d'une forte prévalence de silicoses provoquées par ces expositions professionnelles, il est possible de mesurer des empoussièrtements dépassant largement, dans le voisinage, les $5 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ de quartz dans l'air ambiant. C'est par exemple le cas en Inde, avec la production de crayons d'ardoise dans la région de Mansaur, dans le Madhya Pradesh au centre du pays, ou plus à l'est, dans le Gujarat, avec l'industrie de découpe, broyage et polissage d'agates à des fins décoratives ou pour la joaillerie (Bhagia, 2012). Les émissions de silice cristalline sont le fait de petites unités de production qui, dans le cas de la préparation des agates, se constituent pour partie d'une activité réalisée dans des ateliers à domicile, forte émettrice de quartz lorsque les perles d'agate sont polies sur des meules abrasives. Dans ces cas, du fait de la grande proximité des lieux d'émission de particules et des lieux de vie des résidents, la fraîcheur de la fracturation minérale associée aux niveaux élevés de contamination aérienne crée de manière à peu près certaine un risque accru pour la population générale. Mais l'auteur de l'article continue de pointer la difficulté à transposer les normes du risque : entre milieux professionnels, et milieux extra-professionnels empoussiérés par des émissions de silice d'origine professionnelle ou d'origine extra-professionnelle. Des réponses pourraient selon lui venir d'un système de surveillance qui quantifierait à la fois la concentration des PM_{10} , des $\text{PM}_{2,5}$ et des particules de silice alvéolaire (au sens d'une taille inférieure à 4 ou 5 μm) dans des environnements non-professionnels mais exposés à des émissions de particules de silice cristalline générées par des activités manufacturières, et dans des environnements non-professionnels où la présence de particules de silice cristalline provient de sources d'émission non-professionnelles.

4.3 Le rôle fondateur de la silicose dans l'histoire des maladies professionnelles

La silice cristalline, et les risques pour la santé associés aux expositions à la silice cristalline, sont également revêtus d'un statut particulier, du fait du statut unique de la maladie professionnelle qui historiquement a été reliée à la silice cristalline : la silicose. L'histoire de la silicose constitue d'une part **le fil rouge de l'histoire sociale des questions sanitaires soulevées dans le temps long à propos de la silice cristalline**, et d'autre part fournit **le modèle canonique de ce que sont, plus largement, les maladies professionnelles**. Dans l'histoire de la silicose, reconnue depuis 1930 comme « la » maladie de la silice cristalline, se concentrent en effet des questions autour desquelles, depuis lors, continuent de s'organiser le savoir sur les maladies professionnelles et leur prise en charge dans des systèmes de protection sociale : la définition d'une maladie par la négociation entre des arguments médicaux, légaux et financiers, et des partenaires aux intérêts potentiellement divergents (employeurs, salariés, États, organismes transnationaux) (Devinck *et al.*, 2009, Rosental, 2009) ; la conduite de ces négociations non seulement dans des cadres légaux et sociaux nationaux, mais aussi au sein d'arènes transnationales (Rosental, 2008, Lengwiler *et al.*, 2017) ; la production d'ignorance ou du moins la difficulté à fixer et diffuser les connaissances médicales et épidémiologiques acquises au fil du temps, phénomènes qu'étudie en histoire l'agnotologie (Proctor *et al.*, 2008, Jas, 2015, Girel, 2013) ; la sous-estimation de la prévalence de la maladie, le sous-enregistrement des cas et donc un accès minoré à la prise en charge sociale (Rosental *et al.*, 2007).

Pour signifier ce caractère exemplaire de la silicose, et le statut historique singulier des risques sanitaires liés aux expositions à la silice cristalline dans l'histoire de l'industrialisation, des maladies professionnelles, et des maladies tout court (variations historiques de la nosologie et de l'étiologie, plus généralement), Gerald Markowitz et David Rosner représentent la silicose comme le pendant, au 20^e siècle et pour les maladies non infectieuses, de ce que le choléra a été pour les maladies infectieuses au 19^e siècle (Markowitz *et al.*, 2017)⁹. Dans la silicose et dans le choléra s'incarnent, pour ces deux historiens américains spécialistes des maladies professionnelles, environnementales et de questions de santé publique, de larges pans du savoir social et scientifique de leur époque. **La silicose, spécifiquement, soulève de manière fondatrice les grandes interrogations sur le risque sanitaire dans les sociétés industrielles** (*id.*, p. 15) : qu'est-ce qu'une maladie provoquée par le travail industriel, et en quoi diffère-t-elle d'une maladie qui ne le serait pas ? Qui, des travailleurs, des gouvernements ou des employeurs, est responsable d'une telle maladie et doit en financer le coût ? Quel rôle les États doivent-ils endosser pour réglementer les conditions de travail ? Est-il normal ou acceptable que, dans une société industrielle, des maladies découlent de l'exercice d'une activité manufacturière ? Quels seuils fixer aux expositions à des produits toxiques et comment doit être arbitrée cette décision, et qui est légitime à la prendre ? Ce caractère structurant de la construction, dans le savoir médical et dans la protection sociale, des risques liés à la silice explique que, bien que n'étant pas, selon ces auteurs, une des toutes premières causes de décès au 20^e siècle, la silicose ait pu être désignée comme « king of occupational diseases »¹⁰.

Pour comprendre comment les risques associés à la silice cristalline condensent ainsi les interrogations scientifiques, techniques et sociales qui structurent les risques du travail pour la santé et l'organisation de la protection sociale contre la maladie, il faut cependant en développer une lecture plus approfondie dans le temps historique. **Depuis qu'a été formulée la définition médicolégal initiale de la silicose en 1930 à Johannesburg, plusieurs étapes se sont en effet**

⁹ « Silicosis, we argue, was to twentieth-century chronic, industrially related disease what cholera was to nineteenth-century infectious illness » (Markowitz *et al.*, 2017) p. 14.

¹⁰ En référence à : (McCord, 1940). Ce que les Français ont plutôt traduit, comme en témoigne cette remarque du Professeur Policard, par la silicose comme « reine » de toutes les maladies professionnelles. Ce qui ne peut manquer de nous faire penser, aussi, au statut heuristique très particulier du cancer, auquel Siddhartha Mukherjee prête une personnalité qui justifie d'en faire la « biographie » dans son ouvrage à succès (Mukherjee, 2013).

succédées, qui à elles toutes forment le tableau d'une histoire sociale de la silice cristalline et de ses effets sur la santé.

4.3.1 Quelques jalons de l'histoire mondiale de la reconnaissance des risques sanitaires liés à la silice cristalline depuis le début du 20^e siècle

Le tableau ci-dessous présente les principaux jalons de l'histoire mondiale de la reconnaissance des risques sanitaires liés à la silice cristalline depuis le début du 20^e siècle. Une version commentée de ce tableau est disponible en Annexe 3.

Tableau 16 : principaux jalons de l'histoire mondiale de la reconnaissance des risques sanitaires liés à la silice cristalline depuis le début du 20^e siècle

Date	Événement ou publication
1912	Loi sud-africaine sur l'indemnisation des mineurs atteints de silicose définie comme la « phtisie des mineurs » (« <i>miners' phthisis</i> »)
1915	Edgar Leigh Collis publie deux articles fondateurs sur la description de la silicose
1918	La loi britannique ouvre un droit à indemnisation de la silicose comme maladie professionnelle
1921	À une conférence tenue à Innsbruck (Autriche), le Syndicat international des tailleurs de pierre milite pour la reconnaissance de la silicose comme maladie professionnelle distincte de la tuberculose
1925	Première convention internationale du BIT sur les maladies professionnelles
1928	La législation britannique sur la silicose s'étend tout en restant restrictive sur les conditions d'indemnisation
1929	Ouverture de la reconnaissance légale à un droit d'indemnisation de la silicose en Allemagne
1929	La silicose devient indemnisable en Allemagne
1929	La Commission internationale permanente pour l'étude des maladies du travail (CIPEMT, devenue en 1931 Commission internationale permanente pour la médecine du travail, CIPMT) convoque une conférence sur la silicose à Lyon.
1930	Ouverture de la reconnaissance légale à un droit d'indemnisation de la silicose au Japon
13-27 août 1930	Conférence internationale sur la silicose, Johannesburg, co-organisée par la <i>Transvaal Chamber of Mines</i> (syndicat patronal des mines d'or sud-africaines) et le Bureau International du Travail (BIT), secrétariat de l'Organisation Internationale du Travail (OIT) créé en 1919 par le Traité de Versailles au sein de la Société des Nations (SDN)
1933	Article-clef publié par Edgar Leigh Collis et le statisticien Udney Yule
21 juin 1934	Convention internationale du travail C042, « convention (révisée) des maladies professionnelles » incluant la silicose dans son périmètre mais lui attribuant une définition « circulaire »
7 juin 1936	Sur proposition du ministère du Travail, de la Santé et de la Prévision de Front populaire, le Parlement républicain espagnol vote le caractère indemnisable de la silicose et de l'antracose comme maladies professionnelles
Mai 1937	Compromis qui évite au patronat minier belge d'accepter l'indemnisation de la silicose
Fin 1937	46 États des États-Unis ont ouvert des droits à indemnisation de la silicose
2 août 1945	« Ordonnance sur la silicose » publiée en France au Journal officiel ; applicable à partir du 2 février 1946
1950	Le rhumatologue belge Émile Colinet rapporte le cas d'une patiente âgée de 30 ans ayant développé un tableau de polyarthrite rhumatoïde dans les suites d'une exposition à la silice.
1953	Le médecin gallois Anthony Caplan compile plus d'une cinquantaine de cas de patients atteints de pneumoconioses, notamment de silicose, associée à un tableau de polyarthrite rhumatoïde.
1955	Loi sur la silicose au Japon en vue d'une indemnisation plus juste
1957	Erasmus établit sur les mineurs d'Afrique du Sud un lien entre expositions à la silice cristalline et sclérodémie systémique
1958	Adoption d'un standard de lecture de clichés radiographiques de la silicose. Visée diagnostique, à l'initiative du BIT
1964	Réforme belge de l'indemnisation des maladies professionnelles qui permet d'indemniser les mineurs pneumoconiotiques dans de nouvelles conditions

Date	Événement ou publication
Fin des années 70	Des liens entre la survenue d'un lupus systémique et l'exposition à la silice cristalline sont mis en évidence
1992	La « sclérodémie systémique progressive » (que l'on nommerait plutôt aujourd'hui « sclérodémie systémique ») est incluse dans le Tableau n° 25 du régime général
1993	La « sclérodémie systémique progressive » (que l'on nommerait plutôt aujourd'hui « sclérodémie systémique ») est incluse dans le Tableau n° 22 du régime agricole
1997	Le syndrome de Caplan-Colinet entre dans le Tableau n° 25 du régime général (décret n° 97-454) en France
1997	Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) classe la silice cristalline comme cancérigène du groupe 1
1998	Le syndrome de Caplan-Colinet entre dans le Tableau n° 22 du régime agricole (décret n° 98-483) en France
2000	Révision par le décret n° 2000-214 du 07/03/2000 du Tableau n° 25 avec inclusion de la sclérodémie systémique en tant que telle et non plus sous la forme d'une association avec une pneumoconiose
2008	Révision par le décret n°2008-832 du 22 août 2008 du Tableau n° 22 avec inclusion de la sclérodémie systémique en tant que telle et non plus sous la forme d'une association avec une pneumoconiose
2008	L'entrée du « lupus érythémateux disséminé » (plus communément désigné aujourd'hui comme « lupus systémique ») se fait dans le (seul) Tableau n° 22 du régime agricole (décret n°2008-832 du 22 août 2008).
2012-...	Travaux mettant en lumière une épidémie de silicoses et/ou de maladies auto-immunes sur des patients ayant travaillé des matériaux à haute teneur en silice cristalline (pierre artificielle utilisée pour installer des plans de travail dans les cuisines et, plus largement, à usage décoratif comme revêtement dans l'aménagement intérieur)
16 novembre 2015	Autosaisine de l'Anses dans l'objectif de « [mettre] à jour des connaissances concernant les dangers, expositions et risques relatifs à la silice cristalline », ainsi que de formuler « des propositions de mesures de réduction des risques et de prévention »
2016	Modification par l'OSHA de la valeur-limite d'exposition professionnelle (VLEP) à la fraction alvéolaire de la silice cristalline aux États-Unis
2017	Directive (UE) 2017/2398 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2017 modifiant la Directive 2004/37/CE concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes ou mutagènes au travail.

4.3.2 La Conférence de Johannesburg en 1930 : la silicose comme périmètre restreint des risques sanitaires associés à la silice cristalline ?

4.3.2.1 Contexte historique

4.3.2.1.1 *Un contexte historique exceptionnel, des enjeux socio-économiques puissants*

Du 13 au 27 août 1930, se tient une conférence internationale sur la silicose à Johannesburg (ILO, 1930), ville d'Afrique du sud qui doit sa naissance et sa très rapide croissance démographique, après 1886, à la découverte du gisement aurifère du Witwatersrand (Lageat, 1978). Les modalités d'organisation de cette conférence, improbables à première vue, expliquent en réalité largement le contenu des décisions qui y sont prises, de même que **leurs conséquences, jusqu'à aujourd'hui, dans la manière de définir les effets de la silice sur l'organisme et de faire de la silicose la maladie principale, sinon unique, qui manifeste ces effets**¹¹.

¹¹ Pour l'essentiel des éléments exposés ici sur la Conférence de Johannesburg et ses enjeux scientifiques et socio-économiques, nous nous appuyons sur les différents articles du numéro spécial introduit par (Rosental *et al.*, 2015). Certains des articles sont éventuellement signalés individuellement dans les pages suivantes.

L'improbabilité de la tenue de cette conférence tient à ce qu'elle est organisée par des acteurs aux intérêts qui ne convergent – pour le moins – pas de manière évidente : d'une part le BIT¹², ; d'autre part le syndicat patronal minier de la *Chamber of Mines* du Transvaal, province (aujourd'hui le Gauteng) qui tire sa richesse des gisements d'or des montagnes du Witwatersrand.

L'Afrique du sud a tôt légiféré (en 1912, première législation au niveau mondial) en vue de reconnaître la silicose comme maladie professionnelle et d'indemniser les mineurs sous condition de cessation d'activité. Un savoir médical précis sur cette maladie s'y est construit, en même temps qu'une pratique précoce, et internationalement reconnue comme experte, de la radiographie (Melling, 2010) , comme en témoigne la référence répétée que font les conférenciers, au cours de leur débats, au recueil de clichés que la firme Kodak a préparé pour la circonstance¹³. Le contexte réglementaire est différent ailleurs, et la silicose a difficilement (ou pas du tout) fait son chemin dans la protection sociale. Elle a par exemple été reconnue comme maladie professionnelle au Royaume-Uni en 1918, mais hors les mines de charbon, qui n'entreront dans le champ de la réparation que dix ans plus tard, avec des conditions drastiques. Autre exemple : en France, la reconnaissance de la silicose comme maladie professionnelle est encore fort éloignée, puisqu'elle attendra le 2 août 1945 pour voir le jour¹⁴, et sera appliquée à partir du 2 février 1946.

Une Conférence, organisée en 1929 à Lyon par le BIT, à l'initiative de la Commission internationale permanente pour l'étude des maladies du travail¹⁵, avait échoué. Elle avait pour objectif de faire émerger un consensus sur l'origine non infectieuse de la silicose (hors tuberculose).

La Conférence de Johannesburg en 1930, première du genre que le BIT organise hors d'Europe depuis sa création en 1919, convie des spécialistes de diverses disciplines, considérés comme les plus compétents à l'échelle internationale, à travailler pendant deux semaines pour définir collectivement les contours nosologiques de la silicose¹⁶, rassembler le savoir disponible sur cette maladie, et en proposer des règles d'indemnisation. L'événement est motivé par le souci des systèmes de protection sociale, peu à peu mis en place dans les pays industrialisés, de conjuguer des impératifs utilitaristes de productivité et la préservation de la santé des travailleurs. À cela, s'ajoutent des préoccupations nationales : il s'agit de trouver des solutions techniques, économiques et sociales rendant soutenable pour la main-d'œuvre locale l'exploitation des ressources minières. Autant dire que **le cadre de l'expertise sur la silicose se trouve sous l'influence d'enjeux socio-économiques puissants**.

À Johannesburg, Luigi Carozzi, directeur du service d'hygiène industrielle du BIT, et Alexander J. Orenstein, superintendant médical des mines du Rand, ont convié de nombreux experts, selon une liste approuvée par les gouvernements concernés. Ces experts sont médecins, représentant différentes spécialités, biologistes, hygiénistes industriels, mais aussi actuaire. Chacun a fourni des

¹² Secrétariat de l'Organisation Internationale du Travail (OIT) créé en 1919 par le Traité de Versailles au sein de la Société des Nations (SDN) pour que ces organismes servent ensemble des objectifs de paix en même temps que de justice sociale (Cayet 2010)

¹³ *Atlas of the pathology and radiography of silicosis: prepared for and presented to members of the International Congress on Silicosis, Johannesburg, August, 1930 / by Kodak(South Africa) Limited*. Que l'on peut trouver aujourd'hui au moins à la Bibliothèque nationale australienne et, semble-t-il, à la bibliothèque du National Institute of Occupational Health de Johannesburg, pour ce qui concerne l'exemplaire personnel d'AJ Orenstein.

(<https://www.wits.ac.za/media/migration/files/cs-38933-fix/migrated-pdf/pdfs-4/Adler%20June%202014%20Bulletin.pdf>)

¹⁴ Ordonnance n°45-1724 du 2 août 1945 relative aux réparations dues aux victimes de la silicose considérée comme maladie professionnelle

¹⁵ CIPEMT, devenue en 1931 Commission internationale permanente pour la médecine du travail, CIPMT.

¹⁶ En rappelant que la « silicose » est réputée avoir été ainsi désignée pour la première fois, comme entité nosologique autonome, par Achille Visconti en 1870 dans le registre des décès de l'Ospedale Maggiore de Milan (Rosental 2016) p. 4 (Rovida 1871).

rapports préliminaires, qui constituent autant d'éléments à discuter en séance pour définir la silicose. C'est ce à quoi permettent aujourd'hui d'accéder les actes de la Conférence, que l'on trouve en ligne (ILO, 1930), et qui contiennent à la fois ces rapports préparatoires et le fruit des débats qui se sont tenus en août 1930 en Afrique du sud.

Des experts ont été délibérément écartés de ce sommet mondial de la silicose. C'est en particulier le cas de spécialistes français, qui à Lyon en 1929 avaient refusé de reconnaître la spécificité de la silicose comme maladie professionnelle, en tendant à réduire celle-ci à un effet secondaire de la tuberculose. Une personne en particulier brille par son absence : le Britannique Edgar Leigh Collis, second inspecteur médical des usines de Sa Majesté, qui a été évincé de la conférence pour des raisons opposées (Melling *et al.*, 2012) p. 117. Auteur de travaux qui éclairent les effets de la silice cristalline sur l'appareil respiratoire dans de nombreux métiers (mineurs, maçons, tailleurs de pierre, ouvriers affectés au meulage, broyage...), il a une vision jugée trop extensive des dégâts sanitaires qu'elle suscite et de leur conjonction possible avec le bacille tuberculeux. Nous reviendrons plus loin dans ce chapitre sur l'apport de Collis et sur les questions cruciales qu'il pose à propos de la construction historique du risque « silice ». Enfin, la voix des représentants des salariés est réduite à la portion congrue, supplantée par l'expertise technique (*Ibid.*) p. 118.

4.3.2.1.2 La prégnance du contexte sud-africain sur la définition de la silicose

Une manière de décrire les enjeux socio-économiques dans lesquels se trouve prise la définition fondatrice de la silicose consiste à **prêter une attention précise au contexte sud-africain de la première moitié du 20^e siècle**, et à ce qu'en des termes contemporains – anachroniques pour l'entre-deux-guerres –, nous nommerions des inégalités sociales de santé, du fait particulièrement d'une racisation¹⁷ ou d'une racialisation de la gestion de la main-d'œuvre.

Les compagnies minières sud-africaines souhaitent garder longtemps en activité, et productifs, leurs personnels qualifiés, en particulier leurs contremaîtres d'origine britannique. Même si ces travailleurs d'origine européenne sont généralement exposés beaucoup moins souvent et de manière moins intense aux dangers de la mine (l'inhalation de poussière de silice cristalline entre autres) que la main-d'œuvre noire et métisse, le caractère silicogène du travail au fond dans les mines sud-africaines est patent. La teneur en silice des filons aurifères est généralement très élevée, et l'exploitation se fait de plus en plus, au fil du 20^e siècle, via des techniques d'extraction (dynamitage, mécanisation des instruments de forage et de percussion des minerais) génératrices de poussières fines et abondantes. Pour éviter le *turnover* de cette main-d'œuvre qualifiée, et au moins – en termes utilitaristes – repousser le moment où sa productivité déclinera du fait de la maladie (ou des maladies : tuberculose et silicose), les entreprises minières doivent lui assurer une meilleure protection contre le risque et, si la maladie survient, pouvoir garantir une indemnisation qui paraîtra juste.

Tout autre est la gestion de la main-d'œuvre noire et métisse (« coloured people ») non qualifiée, affectée aux postes les plus exposés aux dangers des poussières. La forte prévalence de la tuberculose fournit motif à attribuer à cette seule pathologie la mauvaise santé des travailleurs – même lorsque ceux-ci sont aussi affectés par la silicose – et à les renvoyer rapidement, sans indemnisation, vers leurs terres natales. Ce traitement injuste ne résulte pour autant pas de choix uniquement délibérés ou cyniques, comme le montre Keith Breckenridge (Breckenridge, 2015) en discutant les thèses soutenues par Jock McCulloch. Par exemple, l'indemnisation pour silicose est ouverte en droit à tous les travailleurs des mines depuis 1912 en Afrique du sud, mais les obstacles sociaux (manque d'information, accès aux droits impossible *de facto*) rendent cette

¹⁷ Au sens de la création d'une altérité et d'une inégalité entre les hommes parce que « l'autre est perçu comme *essentiellement différent* » (Guillaumin, 1972) p. 16 (par opposition, chez Colette Guillaumin, à une altérité pensée, avant le 19^e siècle, comme découlant d'une transcendance). Il faut rappeler qu'en Afrique du sud cette racisation a pris une forme empirique antérieure à la systématisation qu'y a apportée la politique d'apartheid entre 1948 et 1991, et qu'elle a concerné au premier chef les personnes considérées comme noires, mais aussi toutes celles et tous ceux – Indiens, Asiatiques, métis ou réputés tels – auxquels ont été reconnus une dignité et des droits inférieurs.

compensation financière inaccessible aux travailleurs classés comme non-blancs. Il serait également difficile de montrer qu'il existe une volonté délibérée des médecins miniers de diminuer artificiellement la prévalence de la maladie en la cachant par ces migrations de retour organisées pour des travailleurs noirs malades. Ce serait ainsi plutôt le défaut d'enregistrement de données sur les populations et leur état de santé en zone rurale, dont l'État sud-africain est responsable ou coupable, dans laquelle réside l'injustice faite aux travailleurs noirs qui perdent leur travail et quittent les mines du Witwatersrand pour aller mourir, malades et sans indemnisation, dans des régions fort éloignées de leurs lieux de travail.

4.3.2.2 Des avancées qui sont aussi des impasses

En 1925, à l'occasion de la première convention internationale sur les maladies professionnelles, le BIT avait échoué à surmonter les résistances patronales, et n'avait pu faire inscrire les pneumoconioses (dont la silicose) sur la liste des pathologies considérées (Devinck *et al.*, 2009). La simple possibilité d'organiser la Conférence de Johannesburg en 1930 marque une rupture à cet égard, avec une reconnaissance mondiale de la silicose comme maladie professionnelle, qui se traduit en 1934 par la convention internationale C042 (BIT, 1934), « convention (révisée) des maladies professionnelles » qui, contrairement à la précédente, inclut la maladie dans son périmètre. Cette étape est un préalable facilitateur de l'adoption de législations nationales qui, dans les années suivantes (comme pour la France en 1945), définissent la silicose, ses conditions de prise en charge et d'indemnisation. L'adoption d'un standard de lecture de clichés radiographiques en 1958, toujours à l'initiative du BIT, va dans le même sens : celui d'une reconnaissance mondiale de la silicose et d'une tendance à l'homogénéisation des critères de sa définition.

Ces grandes étapes qui ont constitué, à bien des égards, des avancées promues par le BIT en faveur des droits sociaux des travailleurs, ont toutefois produit une définition de la maladie à la fois très restrictive (Conférence de Johannesburg de 1930) et peu opérationnelle (convention C042 de 1934). Ces deux héritages continuent de peser aujourd'hui sur la manière dont peuvent être pensés les risques associés aux expositions à la silice cristalline.

4.3.2.2.1 *La circularité de la convention internationale C042 de 1934 sur les maladies professionnelles*

Que la convention de 1934 débouche difficilement sur une mise en œuvre pratique, tout d'abord, on peut s'en apercevoir en y comparant le sort que ce texte réserve à la silicose, par rapport à aux autres maladies énoncées comme étant d'origine professionnelle. Là où ces dernières sont décrites (ex. : « intoxication au plomb, ses alliages ou ses composés, avec les conséquences directes de cette intoxication ») et, en vis-à-vis dans un tableau, mises en relation avec des activités qui exposent au toxique incriminé (ex. : « Traitement des minerais contenant du plomb, y compris les cendres plumbeuses d'usines à zinc », etc.), **la silicose reçoit une définition étrangement circulaire**, puisque la « silicose avec ou sans tuberculose pulmonaire, pour autant que la silicose soit une cause déterminante de l'incapacité ou de la mort » est associée aux « industries ou procédés reconnus par la législation comme comportant l'exposition au risque de silicose ». La silicose survient dans les activités où existe le risque... de silicose (!). La raison de cette définition qui n'en est pas une, ou plutôt qui remet aux gouvernements et parlements nationaux le soin – politique – de trancher sur ce qui sera admis pour justifier d'être indemnisé pour maladie professionnelle, c'est l'opposition du patronat à voir afficher le fait que « tous travaux exposant à l'inhalation de poussières siliceuses » (Devinck *et al.*, 2009) p. 121 sont concernés, et l'insistance des gouvernements pour garder la main sur le cadre légal de la reconnaissance de la silicose (Rosental, 2008 p. 272).

4.3.2.2.2 *L'issue étroite de la Conférence de Johannesburg*

On voit ici en quoi la silicose illustre de manière flagrante **le caractère médico-légal (les deux dimensions étant inséparables) de la définition d'une « maladie professionnelle »**. Mais on peut également le voir en prenant connaissance du détail des débats qui ont animé la Conférence de Johannesburg. Car en effet, si la silicose explicitée à l'issue des deux semaines de discussion a été définie par un vote entre les participants, force est néanmoins de constater qu'une grande partie

des analyses développées dans le cœur de la conférence ont finalement été écartées. En résumé, **deux grandes dimensions au moins sont gommées de la définition qui est donnée en 1930 de la silicose, avec des conséquences nosologiques et institutionnelles qui se prolongent jusqu'à nous.**

D'une part, les conférenciers avaient évoqué **de très nombreuses activités professionnelles exposantes à la silice cristalline**, ce qui est cohérent avec le caractère ubiquitaire de ce minéral, impliqué dans de nombreux *process* manufacturiers. Mais au moment de conclure, **ils focalisent à nouveau leur attention sur le seul secteur minier**. Cette restriction limite pour longtemps le champ de la vigilance épidémiologique et médicale sur les risques générés par les expositions à la silice, de même bien évidemment que le champ professionnel éligible à une indemnisation pour cette maladie. Pour longtemps, la silicose est ainsi devenue essentiellement la maladie des mineurs, sans autre interrogation (ou presque) sur les risques encourus par les travailleurs dans d'autres contextes professionnels – ni, pour l'essentiel, sur les risques encourus en cas d'expositions simultanées multiples (à la silice en même temps qu'à d'autres toxiques), qu'aujourd'hui nous nommerions des « cocktails ». Quelques types d'activités et quelques métiers font en partie exception à l'effet pervers d'une focalisation trop exclusive sur les dangers de la mine : les porcelainiers, les ardoisiers, les prothésistes dentaires, les tailleurs de pierre figurent par exemple, dans la littérature épidémiologique et médicale, comme des métiers « à risques ». Pour toutes ces activités professionnelles hors mines, et *a fortiori* pour toutes celles qui – bien qu'exposées à la silice cristalline – se sont retrouvées encore plus négligées du fait des conclusions de la Conférence de 1930 (e. g. bâtiment, travaux publics, agriculture), la sensibilité du dépistage est en outre reconnue comme très dépendante du savoir local des médecins (Devinck *et al.*, 2009 p. 103) : on recherche et reconnaît surtout la silicose là où on la connaît déjà, c'est-à-dire – à nouveau – bien davantage auprès des mineurs qu'auprès de tous les autres travailleurs, et dans des zones où la médecine du travail a fait un apprentissage historique, localisé, de pathologies spécifiques¹⁸. Ce constat rejoint ici un problème beaucoup plus large, celui de la sous-déclaration de l'origine professionnelle des maladies chroniques, qui soulève la question de la formation initiale et continue des médecins à la médecine du travail et, en médecine du travail, la question de savoir comment réaliser l'anamnèse auprès du patient (Gisquet *et al.*, 2011, Diricq, 2008, Cour des comptes, 2013)¹⁹.

D'autre part – et c'est la seconde raison pour laquelle le périmètre de la silicose telle que définie en 1930 est restreint –, les conclusions votées en séance par la Conférence de Johannesburg (ILO, 1930) 11^{ème} session, p. 86-93 produisent **une définition tronquée de la maladie elle-même (Rosental, 2015), et pas seulement une myopie sur les expositions qui peuvent y conduire**. Cinq stades indiquant des « modifications pathologiques » à l'échelle microscopique, consécutives à l'inhalation de silice cristalline, avaient été débattus pendant la Conférence, et sont rappelés lors de ces conclusions. Les deux premiers, qui consistent notamment en un empoussièrément du réseau lymphatique, sont toutefois écartés de la définition de la maladie. Celle-ci ne sera réputée avérée qu'à partir du troisième stade, celui où intervient la fibrose des tissus et la formation d'un nodule fibro-hyalin : le nodule silicotique. Comme le signifie (mais il est le seul des conférenciers à le faire) le médecin du travail Giovanni Loriga, Inspecteur en chef de l'Inspection du Travail italienne et membre du Comité d'hygiène industrielle du BIT, cette césure introduite dans un processus pathologique est arbitraire. Elle pourra favoriser des interprétations médico-légales contestables alors que par essence, le processus pathologique généré par les poussières est continu. **Ce qui aurait pu être décrit comme des étapes précoces de la maladie se trouve formellement et durablement exclu du périmètre nosologique de la silicose.**

¹⁸ Voir la distribution départementale de la statistique française des causes de décès par silicose (y compris silicotuberculose et anthracose pulmonaire) en 1963 dans : (Rosental *et al.*, 2014 p. 13).

¹⁹ Un dispositif de vigilance et de consultations spécialisées tel que le Réseau national de Vigilance et Prévention des Pathologies Professionnelles (RNV3P) trouve l'une de ses raisons d'être dans l'effort pour remédier à ce sous-enregistrement. <https://www.anses.fr/fr/system/files/Anses-RNV3P.pdf> (lien consulté le 30 novembre 2018)

Avec une focale centrée presque exclusivement sur l'activité minière, une définition tronquée du processus pathogénique par lequel la silice cristalline provoque une silicose et, ajoutons-le, une insistance particulière sur les expositions d'intensité modérée sur la longue durée (plutôt que sur les pics d'exposition), la Conférence de Johannesburg débouche au total sur une définition de la maladie... parfaitement compatible avec celle que le régime d'indemnisation sud-africain avait mise en place depuis 1912. **Les enjeux socio-économiques propres à l'Afrique du sud ont donc bel et bien pesé de manière déterminante, dans une optique utilitariste de gestion de la main-d'œuvre, très loin d'une définition purement épidémiologique ou médicale des effets sanitaires de la silice.** Reconnaître et indemniser une maladie à un stade de développement ni très précoce (ne pas créer un coût disproportionné pour indemniser une main-d'œuvre encore tout à fait productive), ni trop avancé (le travailleur reste en activité tant qu'il est productif), et fidéliser une main-d'œuvre stable et qualifiée (les mineurs et contremaîtres blancs) exposée de manière relativement modérée au cours de plusieurs années d'activité à la mine. C'est ce que permet la définition de la silicose de 1930.

La réduction des maladies de la silice à *une seule maladie : la silicose*, et la définition réductrice de la silicose (limitée aux formes chroniques et centrées sur les activités *minières*) devraient entraîner, pour les pays ayant connu le plus tôt l'industrialisation et dont le secteur minier s'éteint peu à peu à partir du dernier tiers du 20^e siècle, **une incidence théoriquement nulle de la silicose... et de toute autre pathologie découlant d'expositions à la silice cristalline, une fois les mines fermées.** Nous sommes héritiers de cette histoire, avec la charge – qu'exprime l'autosaisine de l'ANSES sur une réévaluation des risques associés aux expositions à la silice cristalline – de **rouvrir le dossier s'il s'avère que les risques sont plus vastes (le secteur minier, mais pas seulement ?) et plus complexes (plusieurs maladies, et non une seule pneumoconiose ?) que le savoir médical du 20^e siècle l'a généralement enseigné.**

4.3.2.2.3 *Un cadre cognitif qui témoigne d'une difficulté historique à prendre en compte les risques sanitaires associés aux expositions à des particules inorganiques*

Au-delà des effets de long terme que la Conférence de 1930 a exercés sur le savoir médical concernant la silicose et les pneumoconioses, il faut aussi rappeler que tout ne s'est pas joué à Johannesburg. La Conférence qui s'y est tenue porte certes une responsabilité particulière dans l'invisibilité relative dans laquelle sont tombés pendant des décennies de nombreux secteurs d'incidence du risque « silice ». Mais le caractère partiel de l'observation des expositions aux « poussières » et des dispositifs de protection sociale (prévention, dépistage, indemnisation) associés résulte aussi d'autres dispositions cognitives héritées de plus longue date.

La fragmentation du regard « ramazzinien » de la médecine du travail depuis la fin du 18^e siècle alimente en effet également un éclatement certain de l'appréhension et de la compréhension des risques sanitaires. Le simple fait de penser la « silicose des mineurs » indépendamment de la « schistose des ardoisiers » ou de la « phtisie des souffleurs de verre » contribue à limiter la prise en compte de l'ubiquité et de la potentielle unité des risques de la silice cristalline (Devinck *et al.*, 2009) p. 102.

Et plus largement, alors qu'au moins depuis Pline l'Ancien, on dispose de témoignages indiquant que les travailleurs exposés ont toujours cherché à se protéger d'une inhalation des particules en suspension dans l'air de leur environnement de travail, la médecine, l'épidémiologie et les sciences du vivant (toxicologie, biologie) dans leur ensemble ont historiquement éprouvé des difficultés à se saisir de l'importance des « poussières » (Rosental, 2016). L'histoire qui relie la physiologie respiratoire, la cytologie, la toxicologie et l'étude des environnements matériels de travail a suivi un long chemin, sur lequel la mise en évidence du rôle des particules inorganiques (de silice cristalline, en particulier) a été incertaine, difficile. Des changements historiques sont intervenus dans la manière de penser les fonctions systémiques de la respiration dans le corps humain, et de penser aussi comment des tissus humains peuvent, par des processus endogènes ou exogènes (« pigment noir » *versus* corps étrangers inhalés), présenter des lésions. De nombreux autres paramètres ont été considérés (conditions de vie et d'hygiène des ouvriers incluant de mauvaises habitudes alimentaires, la consommation d'alcool et de piètres conditions de logement ; températures

extrêmes, horaires de travail excessifs, travail de nuit...), qui ont pu contribuer à détourner l'attention du rôle joué par les expositions à des poussières dans le déclenchement des pathologies.

4.3.3 Au-delà de la silicose et de l'activité minière : des risques clairement et périodiquement identifiés

4.3.3.1 Dans l'ombre de la silicose

De manière à première vue troublante, depuis plusieurs décennies, la connaissance des risques sanitaires associés à la silice cristalline paraît en réalité beaucoup plus large que celle que circonscrit le périmètre étroit de la silicose, héritage de la Conférence de Johannesburg.

Est-ce possible ? N'est-il pas contradictoire de constater que le savoir dominant se concentre sur les expositions aériennes à la silice cristalline et leurs conséquences dans une silicose étroitement définie (telle que définie depuis 1930), et en même temps de découvrir que **d'autres corpus de connaissances coexistent, capables de nous donner d'autres enseignements sur les risques liés aux expositions à la silice cristalline ? Pourquoi ces connaissances sont-elles si peu visibles, et quels en sont les sources et le contenu exacts ?** Dans cette optique, la silicose serait ainsi la pointe émergée d'un iceberg avec, de temps à autre, des fenêtres scientifiques et institutionnelles qui donnent ou ont donné de la visibilité à sa partie immergée, à savoir des pathologies autres que la silicose, impliquant éventuellement d'autres formes d'exposition, dans d'autres contextes que ceux qui sont largement documentés pour la silicose des mineurs.

C'est sur ce paradoxe que Miguel Hié ouvrait en 2011 sa thèse de doctorat en médecine, qui porte sur les relations entre le lupus systémique et les expositions à la silice cristalline : « L'exposition à la forme cristalline du dioxyde de silicium, écrivait-il, a été impliquée dès le début du XX^{ème} siècle comme facteur de risque de sclérodémie systémique ou de polyarthrite rhumatoïde, alors que son rôle dans la genèse de la silicose était présumé depuis l'Antiquité. L'exposition à la silice cristalline est un des risques environnementaux associés au lupus les mieux documentés, bien que confidentiel et largement méconnu des cliniciens. Il s'agit pourtant d'une causalité clairement établie, mise en évidence dans des cohortes prospectives de population exposées, confirmée par des études cas-témoins » (Hié, 2011 p. 4). Voilà un état de fait qui ne laisse pas de surprendre ou mérite au moins qu'on s'interroge, qui explique que régulièrement des questions scientifiques soient posées... puis reposées à propos de la silice cristalline et de ses effets, dans des termes parfois étonnamment proches, et ce à plusieurs décennies de distance (Cavalin, 2015).

Avant d'apporter quelques éléments de réponse à la question de cette méconnaissance relative – et paradoxale – du risque « silice » au cours du temps, l'on peut en prendre une mesure dans le texte même de l'autosaisine qui pointe trois registres de pathologies sur lesquels doivent porter ces travaux :

- Les pathologies « connues et indemnisées au titre de la reconnaissance en maladie professionnelle » comme « étant liées aux expositions professionnelles à la silice ». Ici, en note de bas de page et renvoyant aux Tableaux de maladie professionnelle n° 25 et n° 22 respectivement pour le régime général de l'assurance maladie des travailleurs salariés et pour le régime agricole, est évoquée l'indemnisation des travailleurs atteints de silicose ou de cancer bronchopulmonaire « ayant été exposés à la silice cristalline durant leur activité professionnelle ».
- Le cancer bronchopulmonaire, avec la mention explicite de la dissonance entre le classement de la silice comme cancérigène du groupe 1 par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) et son non-classement (encore en 2015, à la date de cette autosaisine) comme cancérigène par l'Union européenne.
- « D'autres affections que la silicose et les cancers bronchopulmonaires, à savoir : des maladies autoinflammatoires systémiques (sarcoïdose, lupus érythémateux disséminé, sclérodémie systémique progressive, polyarthrite rhumatoïde, etc.) ou d'autres pathologies (broncho-pneumopathie chronique obstructive, insuffisance rénale, etc.) » pour le

déclenchement desquelles « des travaux récents semblent indiquer que des particules de silice pourraient être impliquées ».

Or de manière étonnante, les Tableaux n° 25 et n° 22 régissant les conditions de reconnaissance comme maladies professionnelles des « affections consécutives à l'inhalation de poussières minérales renfermant de la silice cristalline (quartz, cristobalite, tridymite), des silicates cristallins (kaolin, talc), du graphite ou de la houille » pour le régime général et le régime agricole²⁰ incluent déjà un plus grand nombre de maladies que la silicose et le cancer bronchopulmonaire.

Le texte de l'autosaisine de l'ANSES ne mentionne pas explicitement le fait que d'autres maladies que la silicose (et secondairement le cancer bronchopulmonaire) sont déjà, elles aussi, bel et bien connues comme provoquées par des expositions à la silice cristalline. Ce point peut être relevé comme un des signes révélateurs de cette **diffusion limitée de connaissances pourtant déjà disponibles sur « d'autres » risques de la silice cristalline. Ces autres maladies, même inscrites dans les tableaux de maladies professionnelles, restent encore largement dans l'ombre de la silicose « reine des maladies professionnelles ». Sur la question des effets sanitaires, l'expertise du GT Silice cristalline a, d'emblée, considéré l'ensemble des pathologies ayant des liens avérés ou suspectés avec des expositions à la silice cristalline.**

Au-delà, en pointant les zones d'ombre dans la connaissance des expositions et des pathologies associées, l'invitation lancée par l'autosaisine à l'origine du présent rapport insiste sur la nécessité de documenter « les nouvelles expositions liées à l'utilisation de nouveaux matériaux, de nouveaux produits et en particulier ceux contenant des taux importants de silice »²¹. Ce faisant, elle donne une chance historique de **redécouvrir les connaissances jusqu'ici minorées, d'en produire ou synthétiser de nouvelles sur des formes d'exposition éventuellement émergentes et toxiques**. En cela, ce rapport d'expertise rejoint un nombre important de publications qui, dans la littérature récente en épidémiologie et en médecine, ont adopté un angle d'attaque du type : « new risk, old disease » (voir par exemple : Petsonk *et al.*, 2013 ; Martínez *et al.*, 2010 ; Akgun *et al.*, 2018). Il rejoint également la philosophie générale du « Programme mondial pour l'élimination de la silicose », programme qui unit les forces du BIT et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (WHO, 2007) pour alerter sur l'actualité bien réelle de cette « vieille » maladie et proposer des actions de prévention inspirées de celles qui ont pu, par le passé, faire leurs preuves en réduisant les expositions.

On peut espérer que la mise en lumière de connaissances nouvelles – qu'elles soient récentes ou très anciennes (mais alors, peu visibles ou oubliées) – produira **une vue plus équilibrée, plus représentative de la diversité des formes d'expositions à la silice cristalline et des pathologies que celles-ci peuvent occasionner**. C'est l'un des objectifs principaux que l'on peut souhaiter voir servir par le présent rapport, au-delà de ce que l'on qualifierait d'une simple « actualisation » du savoir.

Par ailleurs, tout en élargissant le champ des risques sanitaires à considérer, il est utile de ne pas oublier que la silicose, qui a marqué le passé minier des pays occidentaux, n'est pas une maladie du passé, y compris pour ces mêmes pays. Se posent notamment les questions (1) de la recrudescence de la silicose dans des pays dont le développement économique sollicite intensément les ressources minières ou mobilise largement un marché du travail informel, tels que l'Inde et la Chine ; (2) de l'incidence possible de la silicose d'une part dans des activités « nouvelles » ou en voie d'expansion (ex : découpe de pierre artificielle, sablage des textiles, fracturation hydraulique...) et d'autre part, dans des activités connues comme exposantes depuis longtemps

²⁰ Graphite et houille seulement dans le Tableau n° 25 du régime général

²¹ Essentiellement en référence à l'épidémie de silicoses et/ou de maladies auto-immunes repérée par le signalement international récent de clusters de patients ayant travaillé des matériaux à haute teneur en silice cristalline (pierre artificielle : en Israël (Shtraichman *et al.*, 2015) (Kramer *et al.*, 2012a), en Australie (Hoy *et al.*, 2018), en Italie (Paolucci *et al.*, 2015), aux États-Unis (OSHA *et al.*, 2015) (Bang *et al.*, 2015) (Friedman *et al.*, 2015), ou encore en Espagne (Pérez-Alonso *et al.*, 2014).

(ex. tâches diverses dans le secteur du bâtiment et des travaux publics ou dans l'agriculture), mais pour lesquelles la vigilance sanitaire a été négligée au profit du secteur minier.

4.3.3.2 L'ancienneté d'un savoir étendu : l'apport d'Edgar Leigh Collis et George Udny Yule

Sans remonter aussi loin que l'Antiquité, mais tôt tout de même au cours du 20^e siècle, **les travaux d'Edgar Leigh Collis se détachent par la vision, ambitieuse et large, qu'il propose de l'étude des risques provoqués par la silice cristalline pour les travailleurs qui y sont exposés.** Entre inspection du travail et santé publique, Collis consacre une bonne partie de ses observations et de ses analyses aux conditions de travail des mineurs (Waldron, 2017). Comme précédemment mentionné, c'est parce que son point de vue sur la portée des risques associés à la silice est extensif et potentiellement alarmiste que sa participation a été écartée à la Conférence de Johannesburg.

Collis est en particulier connu de ses contemporains pour avoir publié en 1915 deux textes (Collis, 1915b ; Collis, 1915a) dressant un tableau approfondi de la prévalence, des conditions et des manifestations de la silicose, ainsi que des taux de mortalité associés à la maladie ; et en 1931 un panorama des pneumoconioses (Collis, 1931) prenant le parti d'une étude spécifique, pour chaque substance chimique concernée, d'une analyse des maladies (« Each dust calls for special study », p. 531).

En 1933, **avec le concours d'un des statisticiens majeurs de son époque, George Udny Yule** (Yates, 1952), Collis publie son travail le plus approfondi concernant la surmortalité des travailleurs exposés à la silice cristalline (Collis *et al.*, 1933). Cette étude repose sur une méthode très soignée et originale. À partir de données de recensement et de statistiques de mortalité concernant la seule population masculine, Collis et Yule comparent les taux de décès à différents âges entre trois sous-groupes de populations : travailleurs exposés aux poussières de silice, population générale, travailleurs exposés à des poussières ne contenant pas – ou très peu – de silice. Les comparaisons sont menées en appariant le plus possible des activités dans lesquelles plusieurs paramètres qui caractérisent les expositions sont analogues : la température, l'intensité de l'empoussièremment, l'effort physique, le caractère souterrain (ou non) de l'activité.

Le résultat de l'étude montre qu'à l'exception de trois causes de décès pour lesquelles le groupe exposé à la silice ne présente pas des taux de décès significativement différents des personnes échantillonnées en population générale, **pour les vingt-trois autres causes examinées, l'association entre exposition à la silice et surmortalité est significative, avec un surrisque élevé ou très élevé (selon l'échelle proposée dans l'étude).** Le résultat est non seulement frappant du point de vue quantitatif, mais **qualitativement cette étude met en évidence des causes de surmortalité, pour les travailleurs de sexe masculin exposés à la silice, qui sont assez éloignées de ce que Collis nommait en 1915 la « silicose pulmonaire ».** Et si les niveaux les plus élevés de surmortalité par rapport à la population générale sont observés pour **des causes de décès relatives au système respiratoire (tuberculose pulmonaire, autres tuberculoses, etc.), ils caractérisent aussi des pathologies sans rapport avec celui-ci :** maladie rhumatoïde chronique (« chronic rheumatism ») mais surtout les cancers, et aussi par exemple les hémorragies cérébrales, d'autres maladies du système nerveux, des pathologies cardiaques valvulaires ou encore des néphrites chroniques.

La conclusion que tirent Collis et Yule de la comparaison entre situation en population générale et travailleurs exposés à la silice, c'est que celle-ci exerce, bien au-delà des fonctions respiratoires, des effets délétères et fatals.

Les deux auteurs tirent par ailleurs des conclusions sensiblement différentes de la comparaison entre les causes de mortalité des travailleurs exposés à des poussières ne contenant pas – ou contenant peu – de silice et le tableau des causes de décès par tranche d'âge en population générale. La mortalité des travailleurs exposés à des poussières de silice cristalline, comparée à la population générale, était très défavorable, comme on vient de le voir, pour les vingt-trois causes de décès passées en revue par Collis et Yule. Pour les travailleurs exposés à des poussières ne contenant pas ou contenant peu de silice cristalline, la comparaison fait apparaître beaucoup moins

souvent, et avec des écarts statistiques beaucoup moins marqués, des risques en termes de mortalité. Ici, sur vingt-trois maladies ou groupes de maladies traitées comme causes de décès, seulement six causes de décès sont associées à une mortalité significativement plus élevée pour les personnes exposées à des poussières ne contenant pas ou contenant peu de silice cristalline, comparativement à celle qui est mesurée en population générale. Dans cinq de ces six cas, l'écart est statistiquement important, et dans un cas seulement, il est très important (« *very high* »). Ce dernier scénario consiste plus précisément en ceci : les travailleurs de sexe masculin exposés à des poussières ne contenant pas ou contenant peu de silice sont très significativement plus concernés que la population générale par la cause de décès du type « pneumonie interstitielle chronique » (si l'on traduit littéralement l'expression de 1933 : « *chronic interstitial pneumonia* »). Ce résultat, si différent du tableau qui compare exposition à la silice et population générale, conduit Yule et Collis à dépeindre la silice comme un poison à l'égal du plomb : « *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* ». La phrase de conclusion est la suivante : « *Further, the silica-dust hazard is probably the most widespread and insidious of all hazards in the environment of mankind* ».

4.3.3.3 Une fabrication délibérée de l'ignorance ?

En relisant ces textes qui datent du premier tiers du siècle, et en rappelant la mise à l'écart dont Collis a fait l'objet pour la Conférence de Johannesburg, l'on peut être tenté de proposer l'interprétation suivante : **le savoir le plus critique et le plus large sur la diversité des risques associés aux expositions à la silice cristalline a en grande partie été effacé, au cours du 20^e siècle, car il a été réduit au silence par des stratégies délibérées.** Ainsi, la production d'une ignorance relative ou, si l'on préfère, celle d'un savoir « encadré » sur la silice cristalline et ses effets pourrait s'expliquer par l'exercice volontaire d'intérêts contraires – ici, ceux des employeurs craignant qu'une reconnaissance large des dangers de la silice, première composante minérale de l'écorce terrestre participant à une foule d'activités manufacturières, ne débouchât sur leur incapacité financière à pouvoir assurer l'indemnisation de (trop nombreux) travailleurs malades de la silicose... et atteints également de nombreuses autres pathologies, si l'on suit les conclusions de Collis et Yule. Le savoir « encadré » s'entendait notamment ici, on l'a vu pour 1930, au sens du cadre fixé par les limites déjà existantes de la protection sociale sud-africaine : formellement universelle, mais fondée sur des principes utilitaristes, productivistes (n'indemniser qu'à partir du moment où le travailleur ne serait plus assez productif du fait de sa maladie) et racistes (n'indemnisant, de fait, que les travailleurs reconnus comme blancs). De tels intérêts financiers des employeurs ont joué un rôle certain. Sinon, pourquoi Collis se serait-il vu opposer une impossibilité de participer à la conférence internationale en 1930 ?

L'on retrouve ici ce que l'agnotologie, évoquée précédemment, a mis en évidence à d'autres époques ou sur d'autres terrains – celui du tabac par exemple, avec l'historien Robert N. Proctor (Proctor, 2012). À propos de la silice cristalline, des stratégies délibérées de production du doute ou de biais dans les connaissances ont d'ailleurs pu être pointées par certains travaux aussi pour la période d'intervalle **entre 1997 – date à laquelle le CIRC a publié le classement de la silice cristalline comme cancérigène du groupe 1 – et 2017**, année où l'Union européenne a finalement aligné sa réglementation sur ce classement, en reconnaissant le caractère cancérigène des travaux exposant à la silice cristalline émise par des procédés de travail, et en établissant en conséquence une valeur limite d'exposition (Directive (UE) 2017/2398 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2017). Au cours de cette période, Tony Musu et Marc Sapir, chercheurs à l'ETUI (European Trade Union Institute, centre de recherche et de formation de la confédération européenne des syndicats) notent l'opposition des employeurs aux recommandations énoncées par le Comité scientifique compétent en matière de valeurs limites d'exposition professionnelle²² de l'Union européenne. Ils décrivent les tentatives directes du lobby de producteurs de silice européen Eurosil pour produire des informations concurrentes (Musu *et al.*, 2006) p. 4-5, c'est-à-dire de la

²² SCOEL : Scientific Committee on Occupational for Occupational Exposure Limits.

contre-connaissance brouillant le message sur les preuves de la carcinogénicité de la silice cristalline, mais aussi pour proposer d'autres voies de négociation, comme alternatives à un changement de la réglementation qu'il juge « inapproprié » (Musu, 2007).

L'approche agnotologique en histoire nous aide à comprendre ces stratégies délibérées mais nous montre que **les incertitudes sur les preuves dépendent aussi de mécanismes plus complexes, et plus difficiles encore à élucider** (Jas, 2015). Dans le cas des pathologies décrites comme pouvant être déclenchées ou aggravées par la silice cristalline, une large part de l'instabilité du savoir semble ressortir à ce registre.

4.3.3.1 Difficultés à rendre cumulatif le savoir sur la silice cristalline

La grande difficulté, dans l'histoire longue de la médecine, de l'épidémiologie, de la toxicologie et de la protection sociale, à rendre cumulatif le savoir sur la silice cristalline peut être illustrée au travers d'éléments d'histoire de la nosologie et de l'étiologie de quelques maladies auto-immunes et « d'étiologie inconnue ».

L'histoire des interrogations sur les causes possibles de la sclérodermie systémique²³, que nous rappellerons d'abord par quelques jalons historiques, fait apparaître la précocité des questions tournées vers des facteurs environnementaux à propos des maladies auto-immunes. Mais en matière d'environnement, il n'a pas toujours été question de silice cristalline à propos de la sclérodermie...

En 1914, un médecin écossais, Byron Bramwell, rapporte dans l'*Edinburgh Medical Journal* une série de neuf patients présentant un tableau de sclérodermie systémique. Quatre de ces neuf patients exercent la profession de maçons (Bramwell, 1914). Dans ce premier travail descriptif toutefois, Bramwell n'établit pas de lien causal entre l'inhalation de poussières de silice cristalline dans le cadre professionnel et la survenue de la sclérodermie. Il s'attarde en revanche sur le rôle que, selon lui, joue certainement l'exposition au froid comme facteur de risque de survenue de la pathologie. En mettant à l'index les conditions de température dans lesquelles travaillent ces ouvriers du bâtiment malades, cette première série de cas suggère de manière inédite une composante environnementale et professionnelle à la genèse d'une maladie auto-immune.

Il faut ensuite attendre les travaux d'Erasmus sur les mineurs d'Afrique du Sud en 1957 pour que le lien entre silice cristalline et sclérodermie systémique soit pour la première fois explicitement décrit. Dans ce qui deviendra le « syndrome d'Erasmus », est construite une association entre l'inhalation de silice cristalline et la survenue d'une sclérodermie systémique avec ou sans silicose.

Quelques années auparavant, en 1950, le rhumatologue belge Émile Colinet avait pour sa part rapporté le cas d'une patiente âgée de 30 ans ayant développé un tableau de polyarthrite rhumatoïde dans les suites d'une exposition à la silice. Le médecin gallois Anthony Caplan, à son tour, avait compilé en 1953 (Caplan, 1953) plus d'une cinquantaine de cas de patients atteints de pneumoconioses, notamment de silicose, associée à un tableau de polyarthrite rhumatoïde. Et enfin, un travail de cas-témoins paraissait la même année dans le *British Medical Journal*, qui développait une approche analytique pour démontrer un lien entre exposition aux poussières minérales et survenue d'une polyarthrite rhumatoïde (Miall *et al.*, 1953).

Ainsi, l'étude des caractéristiques cliniques extra-thoraciques d'une maladie définie comme professionnelle et d'expression typiquement pulmonaire, la silicose, a permis de mettre en lumière l'immunogénicité potentielle de la silice cristalline et la nécessité d'évaluer son implication dans la

²³ Sont repris ici quelques éléments d'un travail collectif sur la nosologie et l'étiologie de la sclérodermie systémique, pour partie publié et pour partie en voie de publication, fruit de la collaboration entre l'équipe ERC SILICOSIS de Sciences Po (Paul-André Rosental, Michel Vincent, Mickaël Catinon, Odile Macchi, Catherine Cavalin) et le service de médecine interne du CHU de Rennes (Patrick Jégo, Alain Lescoat, Alice Ballerie). En particulier, remerciements pour sa contribution au Docteur Alain Lescoat.

survenue de maladies auto-immunes systémiques, même en l'absence d'expression pulmonaire de ces dernières.

C'est seulement à la fin des années soixante-dix, grâce au perfectionnement des méthodes d'exploration des marqueurs sériques d'auto-immunité et grâce à une définition nosologique plus précise de la maladie que des liens entre la survenue d'un lupus systémique et l'exposition à la silice sont mis en évidence. **L'évolution des classifications nosologiques et des outils diagnostiques des maladies auto-immunes ne cesse donc de conditionner et reconditionner la réflexion sur l'étiologie de ces mêmes maladies.**

Dans la continuité de ces avancées, des données épidémiologiques sont venues questionner non seulement une étiologie professionnelle, mais aussi possiblement « environnementale » au sens de « non-professionnelle ». Dans le travail du *British Medical Journal* de 1953, l'équipe de Caplan décrivait ainsi l'association entre pneumoconiose et polyarthrite : « *A syndrome which describes an association between two pathological conditions affecting different parts of the body is usually founded on a clinical impression but is rarely studied by epidemiological methods. Such methods may determine whether the association is more than a chance occurrence of the two conditions in the same subject.* » Cette problématique pose les bases pour de nombreuses études de cohorte et cas-témoins qui ont suivi... jusqu'à nous. Et au-delà de la nécessité d'une approche épidémiologique, en soulignant le possible impact de l'exposition à la silice sur plusieurs organes simultanément, l'article de 1953 a également jeté plus de lumière encore sur le caractère systémique de la toxicité de cet aéro-contaminant... comme y avaient insisté aussi, en leur temps, Edgard Leigh Collis et George Udney Yule.

Dans le prolongement de ces travaux qui ont contribué à autonomiser la question « silice » de la maladie « silicose », plusieurs méta-analyses récentes ont permis d'asseoir des liens statistiques et épidémiologiques entre inhalation de poussières de silice cristalline et survenue de maladies auto-immunes systémiques (Miller *et al.*, 2012). Certains travaux (Shtraichman *et al.*, 2015) (Blanc *et al.*, 2015) ont également proposé des pistes d'analyse que l'on pourrait faire fructifier avec profit ailleurs. Par exemple...

a) ... En développant une approche tenant compte des co-expositions parfois non-professionnelles (tabac notamment), dans la discussion sur les liens entre silice cristalline et polyarthrite rhumatoïde, le tabagisme étant reconnu comme un facteur de risque notable de cette maladie. On retrouve cet intérêt pour la combinaison des dimensions professionnelle et extra-professionnelle sur le lupus systémique, dans les travaux de Christine Parks concernant l'exposition à la silice en milieu agricole (Cooper *et al.*, 2004 ; Parks *et al.*, 2003).

b) ... En explorant la spécificité de l'association entre la silice cristalline et les maladies auto-immunes, par rapport à l'exposition à d'autres poussières minérales. Ici, à nouveau, nous nous rapprochons des voies d'analyse que Collis et Yule avaient ouvertes en construisant deux populations exposées, à comparer avec la population générale.

c) ... En observant des cas de maladies auto-immunes secondaires à l'exposition à des poussières de pierre artificielle, comme évoqué ci-avant. L'inhalation de particules issues de ces nouveaux matériaux, composés à plus de 90% de silice cristalline pure, s'est accompagnée d'une incidence anormale de maladies auto-immunes, au premier rang desquelles la sclérodermie systémique (Shtraichman *et al.*, 2015). Par ailleurs, plusieurs maladies auto-immunes prises séparément les unes des autres sont associées à des expositions à de la silice cristalline, et il existe de nombreux cas où ces maladies surviennent de manière concomitante, ces syndromes de chevauchement venant soutenir l'hypothèse selon laquelle des facteurs de risque seraient communs à ces différentes pathologies.

Sur toutes ces questions évoquées dans les lignes qui précèdent, le reste du présent rapport fournira une synthèse très documentée et argumentée.

Cependant, le résumé de ces quelques éléments sur les relations entre des expositions à la silice cristalline et des maladies auto-immunes permet dès ici de comprendre que beaucoup a déjà été

objectivé dans la littérature médicale (immunologique en particulier), épidémiologique et toxicologique, à propos de l'étiologie et de la nosologie, différentielles ou pour partie communes, de la silicose et de diverses maladies chroniques et/ou inflammatoires et/ou auto-immunes et/ou systémiques : polyarthrite rhumatoïde, vascularites à ANCA, lupus systémique, sclérodémie systémique et autres connectivites, dermatomyosites, sarcoïdose, etc.

Nous comprenons que ces maladies, réputées être soumises à un examen très exploratoire si l'on se situe dans la continuité historique « traditionnelle » de la silicose (telle que définie en 1930), certes n'ont pas livré encore tous les secrets de leur pathogenèse, mais sont toutes largement déjà questionnées, concernant les rapports qu'entretiennent à la fois leur survenue et leurs phénotypes avec des expositions à la silice cristalline. Or on se heurte toujours au même constat paradoxal : alors que la littérature consacrée au rôle des expositions à la silice possède, sur presque chacune des maladies en cause, une certaine ancienneté (voire une ancienneté certaine !), **elles sont régulièrement décrites, dans les articles que des équipes de recherche spécialisées leur consacrent, comme des maladies « d'étiologie inconnue »**. La sarcoïdose est peut-être la maladie chronique qui se caractérise le plus par cette répétitivité du constat de la méconnaissance des causes, alors que les études se multiplient pour éclairer ses facteurs de risque, cofacteurs ou « triggers » environnementaux. On pourrait suggérer un comptage lexicométrique simple : quelle est la part des articles sur la sarcoïdose qui ne comportent pas la phrase « *this disease of unknown aetiology* »... souvent même placée comme *incipit* ? Faisons le pari que ce serait le cas d'une toute petite minorité, alors que l'on peut par exemple convoquer un volume assez conséquent d'études qui diversement soulève la question de la participation des particules inorganiques (et parfois de leur effet conjoint possible avec des particules organiques) dans le déclenchement de la sarcoïdose.

4.4 Une actualité renouvelée depuis une vingtaine d'années, qui invite à déplacer les questions vers un horizon transdisciplinaire

Nous souhaitons aujourd'hui (ré)interroger la silicose dans ses formes connues et à travers de nouveaux contextes d'exposition à la silice cristalline. Dans un même mouvement, nous nous proposons aussi de questionner les liens qui existent entre ces mêmes expositions et la survenue de plusieurs maladies chroniques inflammatoires et/ou systémiques et/ou auto-immunes. Les enjeux de ces interrogations ont une portée importante. Elles peuvent en effet potentiellement conduire à de nouvelles manières de penser à la fois la nosologie et l'étiologie des maladies concernées en épidémiologie, en toxicologie, en immunologie, en médecine interne, en pneumologie, et dans toutes les spécialités médicales – nombreuses – qui se saisissent de ces maladies polymorphes et mystérieuses dans leur déclenchement et leur évolution.

À propos du lupus systémique, Miguel Hié écrivait dans sa thèse de doctorat en médecine : « Bien que marginale à l'échelon épidémiologique du LES, l'exposition à la silice cristalline représente un modèle physiopathologique exemplaire dont la compréhension enrichit notre vision du LES ». On pourrait étendre cette remarque en faisant l'hypothèse ou le pari selon lequel **une meilleure compréhension des effets sanitaires des expositions à la silice peut tenir ce rôle heuristique pour chacune des maladies en cause, et plus largement pour aider à penser la globalité et la spécificité environnementale des maladies chroniques en même temps**. En d'autres termes, même si les expositions à la silice ne seront certainement jamais mises en évidence comme « la » cause de pathologies qui résultent de facteurs multiples et combinés de manière complexe, même si ces expositions aident *in fine* à mieux comprendre une *petite* partie seulement des *formes* de ces maladies, elles peuvent aider à en éclairer plus généralement les mécanismes physiopathologiques.

Mieux comprendre le rôle et la place des expositions à la silice cristalline dans la survenue de la silicose, dans celle de cancers ou de maladies auto-immunes, et dans la diversité des formes de ces maladies chroniques peut provoquer **des déplacements de la nosologie en même temps que de l'étiologie**. Un choc exogène tel que le 11 septembre 2001 et les interrogations sanitaires qu'ont soulevées ses suites (Webber *et al.*, 2015 ; Webber *et al.*, 2016) en sont l'illustration, avec le déclenchement de pathologies auto-immunes et sarcoid-like parmi les personnes – pompiers, sauveteurs, ouvriers chargés de déblayer les gravats – qui ont connu les expositions les plus massives aux nuages de poussières générés par l'effondrement des tours jumelles.

Les maladies concernées sont aujourd'hui trivialement représentées comme des pathologies aux causes complexes, et dont la complexité réside notamment dans le fait de mêler des facteurs étiologiques ou déclencheurs **qui relèvent à la fois du génome et de l'exposome**²⁴ (Wild, 2005, 2012). **Cette idée de la pluricausalité de pathologies non infectieuses n'est pas nouvelle** et s'inscrit dans le droit fil de ce qui, depuis les années 1970, est devenu un paradigme dominant en épidémiologie, avec le remplacement d'un modèle pasteurien monocausal par un modèle pluricausal (Parascandola, 2011 ; Parascandola *et al.*, 2001), qui s'applique aux maladies non-infectieuses comme aux maladies infectieuses et qui est souvent pensé comme celui d'une transition épidémiologique (Omran, 1971) ou sanitaire (Vallin *et al.*, 2010). La lecture de l'histoire sociale des expositions à la silice cristalline et de la silicose invite à développer des collaborations inter- ou transdisciplinaires pour permettre **une interprétation des facteurs « environnementaux » des maladies chroniques autrement que sous la forme d'une boîte noire.**

On a vu que la silicose s'était définie comme une maladie très dépendante du contexte socio-économique et racial de sa naissance médico-légale, en Afrique du Sud en 1930. Repenser la silicose et les expositions à la silice cristalline, c'est l'occasion, à travers une approche socio-exposomique (Senier *et al.*, 2017), de repenser les maladies d'intérêt à travers des analyses qui cherchent à révéler des inégalités socio-environnementales de santé.

²⁴ L'exposome englobe les expositions environnementales, comportementales et professionnelles auxquelles un individu est soumis tout au long de la vie, à partir de la période prénatale. L'Article 1^{er} de la loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé dispose que la surveillance de l'état de santé de la population et de ses déterminants doit reposer sur l'exposome, entendu dans cette loi comme « l'intégration sur la vie entière de l'ensemble des expositions qui peuvent influencer la santé humaine ». https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000031912641 (page consultée le 21 mars 2019)

5 Réglementation

5.1 Réglementation santé travail

5.1.1 Réglementation Européenne

5.1.1.1 Directive Agent cancérigènes ou mutagènes au travail

La directive 2004/37/CE du Parlement européen et du Conseil du 29 avril 2004 concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes ou mutagènes au travail est communément appelée la directive Cancérigènes-Mutagènes. Cette directive prévoit une hiérarchisation d'obligations pour les employeurs. La première mesure est l'obligation de substituer les agents cancérigènes et mutagènes, par une substance, un mélange ou un procédé qui, dans ses conditions d'emploi, n'est pas ou est moins dangereux pour la santé ou, le cas échéant, pour la sécurité des travailleurs.

Cette directive 2004/37/CE définit également un agent cancérigène comme étant, notamment, « une substance, une préparation ou un procédé, visés à l'Annexe I [...], ainsi qu'une substance ou une préparation qui est dégagée par un procédé visé à ladite annexe ».

La directive (UE) 2017/2398 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2017 a modifié la directive Cancérigènes-Mutagènes. Elle ajoute à la liste de substances, préparations et procédés de l'Annexe I de la directive 2004/37/CE, les « travaux exposant à la poussière de silice cristalline alvéolaire issue de procédés de travail », et fixe une valeur limite contraignante de 0,1 mg.m⁻³ applicable à la poussière de silice cristalline alvéolaire («fraction alvéolaire»), toute forme confondue. Il s'agit d'une valeur limite sur 8h. Cette dernière directive doit être transposée en droit national avant le 17 janvier 2020.

5.1.1.2 Classification et étiquetage : Règlement (CE) 1272/2008 dit règlement CLP (Classification, Labelling, Packaging)

La silice cristalline, sous aucune de ses formes, ne dispose d'une classification ou d'un étiquetage harmonisés dans le cadre du règlement CLP.

Selon la classification fournie par les entreprises à l'ECHA (European Chemicals Agency - Agence européenne des produits chimiques en français) dans les notifications CLP :

- Le quartz cause des dommages aux organes par une exposition prolongée ou répétée et peut causer le cancer. Au moins une entreprise a indiqué que la classification de la substance est affectée par des impuretés ou des additifs. Cette substance fait l'objet de 102 notifications agrégées ;
- La cristobalite cause des dommages aux organes en raison d'une exposition prolongée ou répétée, peut causer le cancer, est soupçonnée d'être cancérigène et est nocive en cas d'inhalation. Au moins une entreprise a indiqué que la classification de la substance est affectée par des impuretés ou des additifs. Cette substance fait l'objet de 40 notifications agrégées ;
- La tridymite cause des dommages aux organes par une exposition prolongée ou répétée et est soupçonnée de causer le cancer.

(source : site internet de l'echa (<https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals>), consulté le 07/11/2017).

5.1.1.3 Règlement (CE) n°1907/2006 dit Règlement REACH

La silice cristalline, sous aucune de ses formes, ne dispose d'un dossier d'enregistrement dans le cadre du règlement REACH (acronyme de «Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals»).

Le quartz, la cristobalite et la tridymite ont fait l'objet d'un dossier de pré-enregistrement dans le cadre du règlement REACH. La date limite de dépôt du dossier était établie au 30/11/2010 (source : site internet de l'echa (<https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals>), consulté le 07/11/2017).

5.1.1.4 Accord de dialogue social – NEPSI

Un accord de dialogue social multisectoriel européen sur « la Protection de la Santé des Travailleurs par l'observation de Bonnes Pratiques dans le cadre de la manipulation et de l'utilisation de la silice cristalline et des produits qui en contiennent », négocié entre les organisations de certains secteurs industriels et leur fédérations syndicales a été signé le 25 avril 2006. Les signataires de cet accord constituent un réseau appelé NEPSI (acronyme de « réseau européen pour la silice »). Un conseil bipartite avec un nombre égal de représentants des employeurs et des délégations des travailleurs est responsable notamment du suivi de l'application et de la réalisation de l'accord.

Le principe directeur de l'accord est une procédure d'évaluation des risques potentiels d'exposition à la silice cristalline alvéolaire sur le lieu de travail, qui doit être effectuée régulièrement afin d'aider à déterminer quelles sont les mesures ou bonnes pratiques à appliquer si nécessaire et assurer une amélioration constante de la protection des travailleurs. La procédure d'évaluation des risques est détaillée en Annexe 1 de l'accord, qui décrit également les bonnes pratiques à mettre en œuvre. Chaque Site doit établir un système de surveillance de l'application de ces Bonnes Pratiques. L'Annexe 2 décrit un protocole de Surveillance de l'Empoussièrément qui mentionne notamment que les prélèvements de silice cristalline doivent être individuels ou statiques, que la durée du prélèvement doit correspondre à une journée de travail complète, que la technique d'analyse déterminant le contenu en quartz (et cristobalite) doit être réalisée selon les normes nationales, soit par diffraction des rayons X soit par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier, et que les laboratoires impliqués dans l'analyse du quartz devront être accrédités et/ou participer à un programme de comparaison inter-laboratoire afin de garantir la qualité et la validité de leurs procédures et résultats.

L'accord NEPSI est mentionné dans le considérant 19 de la directive 2017/2398 : « *Les manuels et exemples de bonnes pratiques élaborés par la Commission, les États membres ou les partenaires sociaux, ou d'autres initiatives, telles que l'accord de dialogue social sur la protection de la santé des travailleurs par l'observation de bonnes pratiques dans le cadre de la manipulation et de l'utilisation de la silice cristalline et des produits qui en contiennent (NEPSI), sont des outils précieux et nécessaires qui complètent les mesures réglementaires, notamment pour favoriser la bonne application des valeurs limites, et il convient dès lors d'en tenir dûment compte. Ils contiennent des mesures destinées à prévenir ou à réduire au minimum l'exposition, telles que le dépoussiérage avec apport d'eau afin d'éviter la dispersion dans l'air de la poussière de silice cristalline alvéolaire* ».

Les signataires de NEPSI doivent rapporter tous les deux ans au Conseil de NEPSI des informations sur l'application de l'accord dans leur secteur. Un rapport résumé sur l'application de l'Accord est établi par le Conseil de NEPSI et adressé à la Commission Européenne tous les deux ans sur la base des reportings qui lui sont adressés par les signataires de NEPSI. L'Annexe 3 de l'accord précise les éléments devant faire l'objet d'un reporting. Parmi ces informations, les signataires doivent notamment faire remonter les données relatives à l'évaluation du risque et au contrôle de l'empoussièrément, à la surveillance médicale, aux bonnes pratiques et aux indicateurs de performance clé (proportion de salariés potentiellement exposés à la silice cristalline alvéolaire ; proportion de salariés couverts par l'évaluation des risques ; proportion de salariés couverts par le contrôle de l'exposition ; etc.).

D'après les données du reporting 2018, 8785 sites sont couverts par NEPSI, 40,8% de salariés sont potentiellement exposés à la silice cristalline. Parmi ces salariés, 95,5% ont fait l'objet d'une évaluation des risques, et près de 79% font l'objet d'une évaluation de l'exposition à la silice cristalline.

Les signataires de NEPSI sont les suivants :

- BIBM: Bureau international du béton manufacturé - www.bibm.eu
- CAEF Le Comité des associations européennes de fonderie - www.caef.org
- CEEMET : Conseil des employeurs européens du métal, de l'ingénierie et des technologies - www.ceemet.org
- CEMBUREAU : L'Association Européenne du Ciment - www.cembureau.eu
- CERAME-UNIE : L'industrie céramique européenne - www.cerameunie.eu
- EMO : Organisation de l'Industrie Européenne des Mortiers - www.euromortar.com
- EURIMA : Association des fabricants européens de matériaux d'isolation - www.eurima.org
- EUROMINES : Association européenne des industries minières - www.euromines.org
- EUROROC : Fédération européenne et internationale des industries de la pierre naturelle - www.euroroc.net
- EXCA : Association européenne de l'argile expansée - www.exca.eu
- FEVE : Fédération européenne du verre d'emballage - www.feve.org
- GlassFibreEurope (anciennement APFE) : Association des Producteurs de Fibre de verre de l'Union Européenne - www.glassfibreeurope.eu
- Glass for Europe (anciennement GEPVP) : Fabricants du verre de construction, automobile et de l'énergie solaire- www.glassforeurope.com
- IMA-Europe : Association Européenne des Minéraux Industriels - www.ima-europe.eu
- UEPG : Union européenne des producteurs de granulats - www.uepg.eu
- IndustriALL Syndicat européen (anciennement EMCEF et EMF) <http://www.industrial-europe.eu/>

En 2016, de nouveaux signataires ont rejoint l'accord : ECSPA (European Calcium Silicate Producers Association), ERMCO (the European Ready Mixed Concrete Organisation), ASTA Worldwide (the Agglomerated Stones Association).

5.1.2 Réglementation française

Afin de recenser les différents textes réglementaires portant spécifiquement sur la silice cristalline, une requête sous le terme « silice » a été réalisée le 10/10/2017 sur le site Internet de Legifrance, dans tous les codes.

5.1.2.1 Contrôle du risque chimique – Evaluation des expositions

Dans la réglementation santé travail française, la silice cristalline est actuellement considérée comme un « agent chimique dangereux » tel que défini par le Code du Travail. Outre les règles générales de prévention des risques chimiques, le code du travail définit des règles particulières à certains agents chimiques dangereux, dont la silice cristalline.

Ainsi, l'article R4412-149 du Code du travail définit une VLEP-8h contraignante applicable au quartz, et une autre VLEP-8h contraignante applicable à la cristobalite et à la tridymite. Un indice d'exposition est défini pour les mélanges de poussières silicogènes et non silicogènes (Articles R4412-154 et R4412-155 du Code du Travail).

Ces différentes valeurs sont présentées dans le Tableau 17.

Tableau 17 : Valeurs limites d'exposition professionnelles réglementaires françaises

	Valeur limite (mg.m ⁻³)
Quartz	0,1
Cristobalite	0,05
Tridymite	0,05
PANS (poussières alvéolaires non silicogènes)	5
Indice d'exposition	$\frac{C_Q}{V_Q} + \frac{C_C}{V_C} + \frac{C_T}{V_T} + \frac{C_{PANS}}{V_{PANS}} \leq 1$

Avec : C_Q = concentration en quartz (mg.m⁻³), V_Q = valeur limite du quartz = 0,1 mg.m⁻³, C_C = concentration en cristobalite (mg.m⁻³), V_C = valeur limite de la cristobalite = 0,05 mg.m⁻³, C_T = concentration en tridymite (mg.m⁻³), V_T = valeur limite de la tridymite = 0,05 mg.m⁻³, C_{PANS} = concentration en poussières alvéolaires non silicogènes (mg.m⁻³), V_{PANS} = valeur limite des poussières alvéolaires non silicogènes = 5 mg.m⁻³

Les modalités du contrôle de l'exposition professionnelle à la silice cristalline sont encadrées par le décret du 15 décembre 2009. Le contrôle doit être réalisé par un organisme agréé en cas de risque non faible.

Lorsque l'évaluation révèle un risque faible en raison des petites quantités de produits présentes sur le lieu de travail et des mesures de prévention prises (notamment réduction du nombre de personnes exposées, de la durée et de l'intensité de l'exposition, méthodes et matériels adaptés), les mesures de prévention techniques ci-dessous sont allégées et les dispositions concernant la vérification des installations, le contrôle de l'exposition, les mesures d'urgence, le suivi médical et l'établissement de la notice de poste ne s'appliquent pas.

L'arrêté du 10 avril 1997 relatif au contrôle de l'exposition des travailleurs exposés aux poussières de silice cristalline précise les modalités de mesure de la silice cristalline et méthodes à mettre en œuvre. La concentration moyenne des poussières alvéolaires en silice cristalline doit être déterminée par rayons X, avec un échantillonnage par dispositif à coupelle rotative ou bien sur membrane filtrante (tels que décrits dans les normes AFNOR NF X 43-295 et AFNOR NF X 43-296) ou bien selon toute autre méthode équivalente et normalisée.

5.1.2.2 Le cas particulier des industries extractives

Les dispositions relatives à la santé et à la sécurité des travailleurs dans les entreprises et les établissements relevant des mines, des carrières et de leurs dépendances étaient uniquement régies, jusqu'en 2009 par le décret n°80-331 du 7 mai 1980 portant règlement général des industries extractives (RGIE). La partie 4 du Code du travail, qui encadre la santé et la sécurité, ne s'appliquait donc pas aux carrières (ancien article L. 4111-4 du Code du Travail. La loi Warsman (loi n° 2009-526 du 12 mai 2009 de simplification et de clarification du droit et d'allègement des procédures) a supprimé cette exclusion.

Le décret en Conseil d'Etat n° 2013-797 du 30 août 2013 complète et adapte les prescriptions de la quatrième partie du code du travail relative à la santé et à la sécurité au travail pour leur application aux travailleurs et employeurs des entreprises et établissements relevant des mines, des carrières et de leurs dépendances. Il remplace les dispositions correspondantes qui figuraient jusqu'alors dans le règlement général des industries extractives (RGIE), en matière d'empoussiérage.

L'article 2 de ce décret fixe à 5 mg.m⁻³ la valeur maximale de la concentration moyenne en poussières alvéolaires de l'atmosphère inhalée par un travailleur, évaluée sur une période de huit heures, dans l'ensemble des lieux de travail situés à l'extérieur. L'article 3 oblige les employeurs à identifier les sources d'émission de poussières et à mettre en place de manière permanente des

moyens propres à éviter leur propagation dans l'atmosphère des lieux de travail qui se trouvent à l'extérieur. L'article 4 impose à l'employeur de prendre des mesures immédiates en cas de dépassement constaté de la valeur limite d'exposition à des poussières alvéolaires contenant à la fois de la silice cristalline et d'autres poussières alvéolaires non silicogènes, fixée à l'article R. 4412-154 du Code du Travail (cf. Tableau 17). Les articles 5, 6 et 7 imposent que les informations que l'employeur doit fournir aux travailleurs concernant les risques d'exposition aux poussières, au bruit et aux vibrations mécaniques soient regroupées dans un dossier de prescriptions et exposées de façon pédagogique. L'arrêté du 4 novembre 2013 relatif au contrôle de l'exposition aux poussières alvéolaires dans les mines et carrières complète ces règles. Ces dispositions sont entrées en vigueur le 1^{er} janvier 2014.

Avant le 1^{er} janvier 2014, le titre empoussiérage du RGIE imposait la surveillance des zones où le personnel pouvait se trouver exposé aux poussières et imposait la détermination de l'empoussiérage. Ce dernier prenait en compte la concentration massique de la fraction alvéolaire des poussières ainsi que la teneur en silice cristalline. Cet empoussiérage était comparé à un empoussiérage de référence (ER) correspondant à la plus petite des deux valeurs suivantes : 5 mg.m⁻³ ou 25×K/Q, avec K représentant un facteur de nocivité, égal à 1 pour les carrières, et Q correspondant au pourcentage de quartz dans les poussières alvéolaires.

Cet empoussiérage devait être déterminé tous les deux ans, au moins une fois en période hivernale et une fois en période estivale. Il permettait de déterminer 3 classes de zones géographiques ($E \leq 0,25 \cdot ER$; $0,25 \cdot ER < E \leq 0,5 \cdot ER$; $0,5 \cdot ER < E \leq ER$), et définir des dispositions de prévention graduées.

Tableau 18 : Comparaison des valeurs limites applicables aux industries extractives

Typologie des poussières		Anciennes valeurs limites d'exposition : RGIE	Nouvelles valeurs limites d'exposition professionnelle : Code du Travail	
Poussières inhalables sans effets spécifiques		/	10 mg.m ⁻³	Art R. 4222-10
Poussières alvéolaires non silicogènes		ER = Minimum entre : 5 mg.m ⁻³ ou 25×K/Q	5 mg.m ⁻³	Art. R.4222-10 + décret n°2013-797
Poussières alvéolaires silicogènes	Quartz		0,1 mg.m ⁻³	Art R. 4412-149
	Cristobalite		/	
	Tridymite	/	0,05 mg.m ⁻³	
Règle d'additivité		/	$\frac{C_Q}{V_Q} + \frac{C_C}{V_C} + \frac{C_T}{V_T} + \frac{C_{PANS}}{V_{PANS}} \leq 1$	R. 4412-154
<p><i>Avec : C_Q = concentration en quartz (mg.m⁻³), V_Q = valeur limite du quartz = 0,1 mg.m⁻³, C_C = concentration en cristobalite (mg.m⁻³), V_C = valeur limite de la cristobalite = 0,05 mg.m⁻³, C_T = concentration en tridymite (mg.m⁻³), V_T = valeur limite de la tridymite = 0,05 mg.m⁻³, C_{PANS} = concentration en poussières alvéolaires non silicogènes (mg.m⁻³), V_{PANS} = valeur limite des poussières alvéolaires non silicogènes = 5 mg.m⁻³; K est un facteur de nocivité spécifique (k=1) ; Q est le % de quartz dans les poussières alvéolaires.- ER : empoussiérage de référence</i></p>				

5.1.2.3 Dispositions spécifiques

L'article R4534-47 du Code du travail fixe des dispositions pour la ventilation lors de travaux sous-terrains lors de perçage ou fonçage d'un puits dans une roche renfermant de la silice libre.

Le Code du travail applicable à Mayotte, fixe certaines règles particulières :

- « Article R234-7 : Il est interdit d'occuper les femmes aux travaux énumérés ci-après et de les admettre de manière habituelle dans les locaux affectés à ces travaux :

[...] *Silice libre : travaux suivants exposant à l'action de la silice :*

- *Démolition des fours industriels comportant des matériaux réfractaires contenant de la silice libre.*
 - *Nettoyage, décapage ou polissage au jet de sable, sauf lorsque ces travaux s'effectuent en enceinte étanche dont l'atmosphère chargée de silice libre est parfaitement isolée de l'air ambiant inhalé par l'opératrice.*
- *Article R234-20 : Il est interdit d'occuper les jeunes travailleurs de moins de dix-huit ans aux travaux énumérés ci-après et de les admettre de manière habituelle dans les locaux affectés à ces travaux :*

[...] *Silice libre :*

- *Travaux exposant à l'action de la silice libre.*
 - *Taille à la main, broyage, tamisage, sciage et polissage à sec de roches ou matières contenant de la silice libre.*
 - *Démolition des fours industriels comportant des matériaux réfractaires contenant de la silice libre.*
 - *Nettoyage, décapage et polissage au jet de sable sauf lorsque ces travaux s'effectuent en enceinte étanche dont l'atmosphère chargée de silice libre est parfaitement isolée de l'air ambiant inhalé par l'opérateur.*
 - *Travaux de ravalement des façades au jet de sable.*
 - *Nettoyage, ébarbage, roulage, décochage de pièces de fonderie. [...]*
- *Article R235-87 : Lorsqu'une galerie est percée ou lorsqu'un puits est foncé dans une roche renfermant de la silice libre, seuls des fleurets à injection d'eau ou munis d'un dispositif efficace pour le captage à sec des poussières doivent être utilisés. Une consigne doit indiquer les postes de travail où il est nécessaire de renforcer les mesures de protection collective par l'utilisation d'un appareil respiratoire approprié ; cette consigne doit en outre préciser, pour chaque poste de travail, la durée maximale de port de l'appareil et les conditions de son entretien.*
- *Article R235-88 : Dans les travaux où il est fait usage d'explosifs ainsi que dans ceux qui sont exécutés dans des terrains renfermant de la silice libre, les déblais doivent être arrosés. »*

5.2 Réglementation environnementale

Il n'existe pas de réglementation environnementale relative à la silice cristalline en France.

Dans le cadre de la réglementation relative aux Installations classées pour la Protection de l'Environnement (ICPE), certaines activités, dans le cadre du régime d'autorisation, sont soumises à des dispositions particulières visant à contrôler l'émission de poussières susceptibles d'incommoder le voisinage et de nuire à la santé et à la sécurité publiques, mais il n'est pas fait mention de silice cristalline.

Certaines activités susceptibles de générer des poussières contenant de la silice cristalline sont concernées par cette réglementation : les activités d'exploitation de carrière (rubrique n°2510 de la nomenclature des ICPE), les installations de broyage, concassage, criblage, ensachage, pulvérisation, nettoyage, tamisage, mélange de pierres, cailloux, minerais et autres produits minéraux naturels ou artificiels ou de déchets non dangereux inertes (rubrique n°2515 de la nomenclature des ICPE), les stations de transit de produits minéraux pulvérulents non ensachés tels que ciments, plâtres, chaux, sables fillérisés ou de déchets non dangereux inertes pulvérulents (rubrique n°2516 de la nomenclature des ICPE), et les stations de transit de produits minéraux ou de déchets non dangereux inertes (rubrique n°2517 de la nomenclature des ICPE).

Plusieurs arrêtés selon la rubrique précisent les dispositions concernant la surveillance environnementale des poussières émises. Par exemple, l'arrêté du 22 septembre 1994 modifié précise les dispositions concernant la surveillance environnementale des poussières émises. L'exploitant doit prendre toutes les dispositions nécessaires pour que l'installation ne soit pas à l'origine d'émissions de poussières susceptibles d'incommoder le voisinage et de nuire à la santé et à la sécurité publiques, et ce même en période d'inactivité. Différentes dispositions pour prévenir et limiter les envols de poussières sont précisées.

Les exploitants de carrières, à l'exception de celles exploitées en eau, dont la production annuelle est supérieure à 150 000 tonnes doivent également établir un plan de surveillance des émissions de poussières.

Ce plan décrit notamment les zones d'émission de poussières, leur importance respective, les conditions météorologiques et topographiques sur le site, le choix de la localisation des stations de mesure ainsi que leur nombre.

Le suivi des retombées atmosphériques totales est assuré par jauges de retombées selon la norme NF X 43-014 (2017)²⁵. Les mesures des retombées atmosphériques totales portent sur la somme des fractions solubles et insolubles. Elles sont exprimées en mg/m²/jour. L'objectif à atteindre est de 500 mg/m²/jour en moyenne annuelle glissante pour chacune des jauges installées en point de type (b) du plan de surveillance.

En cas de dépassement, et sauf situation exceptionnelle qui sera alors expliquée dans le bilan annuel prévu au paragraphe 19.9 du présent arrêté, l'exploitant informe l'inspection des installations classées et met en œuvre rapidement des mesures correctives.

Aucune disposition ne concerne spécifiquement la silice cristalline.

²⁵ NF X 43-014 (2017) : Qualité de l'air - Air ambiant - Détermination des retombées atmosphériques totales - Echantillonnage - Préparation des échantillons avant analyses

6 Systèmes de reconnaissance des maladies professionnelles

6.1 Le système français

Une maladie est dite professionnelle si elle est reconnue par un régime d'assurance maladie comme conséquence directe de l'exposition d'un travailleur à un risque physique, chimique ou biologique, ou résulte des conditions dans lesquelles il exerce son activité professionnelle.

La demande de reconnaissance en tant que maladie professionnelle peut être effectuée par les patients en activité professionnelle, par les patients retraités et en cas de décès, par leurs ayant droits.

La législation de la Sécurité sociale a adopté un système de tableaux pour reconnaître les maladies professionnelles :

- Chaque tableau indique les conditions nécessaires et suffisantes pour que la maladie soit reconnue par présomption d'origine (ou d'imputabilité) (Cf. Tableau 19) ;
- Les tableaux de maladies professionnelles sont différents selon le régime auquel est affilié le salarié (régime général et régime agricole) ;

Pour les salariés affiliés à d'autres régimes, les déclarations s'adossent à ces tableaux.

Ainsi toute maladie désignée dans un tableau de maladies professionnelles et contractée dans les conditions mentionnées à ce tableau est présumée d'origine professionnelle (Article L461-1 du Code de la sécurité sociale).

Tableau 19 : Description d'un tableau de maladie professionnelle

Titre du tableau identifiant le risque		
Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste des travaux
Symptômes ou pathologies que doit présenter le malade Pour certaines maladies, des critères de diagnostic sont exigés, tels que radiographies, examens de laboratoire...	Délai maximal entre la constatation de l'affection et la date à laquelle le travailleur a cessé d'être exposé (parfois, durée d'exposition au risque exigée)	Travaux susceptibles de provoquer l'affection en cause : cette liste peut être <u>limitative ou indicative</u>

Il existe également un système de réparation complémentaire, mis en place par la loi du 27 janvier 1993 portant diverses mesures d'ordre social et entré en vigueur depuis 1994. Dans ce cadre, la caisse primaire reconnaît l'origine professionnelle de la maladie après avis motivé d'un comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP) :

- Si une ou plusieurs conditions tenant au délai de prise en charge, à la durée d'exposition ou à la liste limitative des travaux ne sont pas remplies, la maladie telle qu'elle est désignée dans un tableau de maladies professionnelles peut être reconnue d'origine professionnelle lorsqu'il est établi qu'elle est directement causée par le travail habituel de la victime ;
- Peut être également reconnue d'origine professionnelle une maladie caractérisée non désignée dans un tableau de maladies professionnelles lorsqu'il est établi qu'elle est essentiellement et directement causée par le travail habituel de la victime et qu'elle entraîne le décès de celle-ci ou une incapacité permanente d'un taux supérieur ou égal à 25% (Article L461-1 du Code de la sécurité sociale, Décret 2002-543 du 18/04/02).

L'INRS dans son guide d'accès aux tableaux du régime général et du régime agricole de la Sécurité Sociale (INRS, 2015a) rappelle la procédure de reconnaissance, ainsi que les différentes obligations des employeurs et des travailleurs, ainsi que le rôle des médecins.

6.1.1 Tableaux de maladies professionnelles en lien avec la silice cristalline

« Une indemnité spéciale est accordée au travailleur atteint de pneumoconioses consécutives à l'inhalation de poussières minérales renfermant de la silice libre [...] lorsque le changement d'emploi est nécessaire pour prévenir une aggravation de son état et que les conditions exigées ne sont pas remplies par le salarié pour bénéficier d'une rente » (Article L461-8 du Code de la sécurité sociale). Les dispositions applicables aux maladies professionnelles provoquées par l'inhalation de poussières renfermant de la silice libre sont mentionnées dans le tableau n° 25 et rappelées ci-dessous (Cf. Tableau 20).

Tableau 20 : Tableau n° 25 – Affections consécutives à l'inhalation de poussières minérales renfermant de la silice cristalline (quartz, cristobalite, tridymite), des silicates cristallins (kaolin, talc) du graphite ou de la houille.

DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI de prise en charge	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX susceptibles de provoquer ces maladies
- A -	- A -	- A -
Affections dues à l'inhalation de poussières de silice cristalline : quartz, cristobalite, tridymite.		Travaux exposant à l'inhalation des poussières renfermant de la silice cristalline, notamment : Travaux dans les chantiers et installations de forage, d'abattage, d'extraction et de transport de minerais ou de roches renfermant de la silice cristalline ; Travaux en chantiers de creusement de galeries et fonçage de puits ou de bures dans les mines ; Concassage, broyage, tamisage et manipulation effectués à sec, de minerais ou de roches renfermant de la silice cristalline. Taille et polissage de roches renfermant de la silice cristalline ; Fabrication et manutention de produits abrasifs, de poudres à nettoyer ou autres produits renfermant de la silice cristalline ; Travaux de ponçage et sciage à sec de matériaux renfermant de la silice cristalline ; Extraction, refente, taillage, lissage et polissage de l'ardoise ; Utilisation de poudre d'ardoise (schiste en poudre) comme charge en caoutchouerie ou dans la préparation de mastic ou aggloméré ; Fabrication de carborundum, de verre, de porcelaine, de faïence et autres produits céramiques et de produits réfractaires ; Travaux de fonderie exposant aux poussières de sables renfermant de la silice cristalline : décochage, ébarbage et dessablage ; Travaux de meulage, polissage, aiguisage effectués à sec, au moyen de meules renfermant de la silice cristalline ; Travaux de décapage ou de polissage au jet de sable contenant de la silice cristalline ; Travaux de construction, d'entretien et de démolition exposant à l'inhalation de poussières renfermant de la silice cristalline ; Travaux de calcination de terres à diatomées et utilisations des produits de cette calcination ; Travaux de confection de prothèses dentaires.
A1. - Silicose aiguë : pneumoconiose caractérisée par des lésions alvéolo-interstitielles bilatérales mises en évidence par des examens radiographiques ou tomodensitométriques ou par des constatations anatomopathologiques (lipo-protéinoïse) lorsqu'elles existent ; ces signes ou ces constatations s'accompagnent de troubles fonctionnels respiratoires d'évolution rapide.	A1. - 6 mois (sous réserve d'une durée minimale d'exposition de 6 mois)	

DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI de prise en charge	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX susceptibles de provoquer ces maladies
<p>A2. - Silicose chronique : pneumoconiose caractérisée par des lésions interstitielles micronodulaires ou nodulaires bilatérales révélées par des examens radiographiques ou tomodensitométriques ou par des constatations anatomopathologiques lorsqu'elles existent ; ces signes ou ces constatations s'accompagnent ou non de troubles fonctionnels respiratoires.</p> <p>Complications :</p> <ul style="list-style-type: none"> - cardiaque : insuffisance ventriculaire droite caractérisée. - pleuro-pulmonaires : tuberculose et autre mycobactériose (<i>Mycobacterium xenopi</i>, <i>M. avium</i> intracellulare, <i>M. kansasii</i>) surajoutée et caractérisée ; nécrose cavitare aseptique d'une masse pseudotumorale ; aspergillose intracavitare confirmée par la sérologie ; - non spécifiques : pneumothorax spontané ; surinfection ou suppuration bactérienne bronchopulmonaire, subaiguë ou chronique. <p>Manifestations pathologiques associées à des signes radiologiques ou des lésions de nature silicotique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - cancer bronchopulmonaire primitif ; - lésions pleuro-pneumoconiotiques à type rhumatoïde (syndrome de Caplan-Colinet). 	<p>A2. - 35 ans (sous réserve d'une durée minimale d'exposition de 5 ans)</p>	
<p>A3. - Sclérodémie systémique progressive.</p>	<p>A3. - 15 ans (sous réserve d'une durée minimale d'exposition de 10 ans)</p>	
- B -	- B -	- B -
<p>Affections dues à l'inhalation de poussières minérales renfermant des silicates cristallins (kaolin, talc) ou du graphite :</p>		
<p>Pneumoconioses caractérisées par des lésions interstitielles bilatérales révélées par des examens radiographiques ou tomodensitométriques ou par des constatations anatomopathologiques lorsqu'elles existent, que ces signes radiologiques ou ces constatations s'accompagnent ou non de troubles fonctionnels respiratoires :</p>	<p>35 ans (sous réserve d'une durée minimale d'exposition de 10 ans)</p>	<p>Travaux exposant à l'inhalation de poussières minérales renfermant des silicates cristallins (kaolin, talc) ou du graphite, notamment :</p>
<p>B1. - Kaolinose.</p>		<p>B1. - Travaux d'extraction, de broyage et utilisation industrielle du kaolin : faïence, poterie.</p>
<p>B2. - Talcose.</p>		<p>B2. - Travaux d'extraction, de broyage, de conditionnement du talc ; Utilisation du talc comme lubrifiant ou comme charge dans l'apprêt du papier, dans la préparation de poudres cosmétiques, dans les mélanges de caoutchouerie et dans certaines peintures.</p>
<p>B3. - Graphitose.</p>		<p>B3. - Manipulation, broyage, conditionnement, usinage, utilisation du graphite, notamment comme réfractaire ; Fabrication d'électrodes.</p>

DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI de prise en charge	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX susceptibles de provoquer ces maladies
- C -	- C -	- C -
Affections dues à l'inhalation de poussières de houille :		
<p>C1. - Pneumoconiose caractérisée par des lésions interstitielles bilatérales révélées par des examens radiographiques ou tomodensitométriques ou par des constatations anatomo-pathologiques lorsqu'elles existent, que ces signes radiologiques ou ces constatations s'accompagnent ou non de troubles fonctionnels respiratoires.</p> <p>Complications :</p> <ul style="list-style-type: none"> - cardiaque : insuffisance ventriculaire droite caractérisée ; - pleuro-pulmonaires : tuberculose et autre mycobactériose (<i>Mycobacterium xenopi</i>, <i>M. avium</i> intracellulaire, <i>M. kansasii</i>) surajoutée et caractérisée ; nécrose cavitare aseptique d'une masse pseudotumorale ; aspergillose intracavitaire confirmée par la sérologie ; - non spécifiques : surinfection ou suppuration bactérienne bronchopulmonaire, subaiguë ou chronique ; pneumothorax spontané. <p>Manifestations pathologiques associée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - lésions pleuro-pneumoconiotiques à type rhumatoïde (syndrome de Caplan-Colinet). 	<p>C1. - 35 ans (sous réserve d'une durée minimale d'exposition de 10 ans)</p>	<p>Travaux exposant à l'inhalation de poussières de houille, notamment : travaux au fond dans les mines de houille.</p>
<p>C2. - Fibrose interstitielle pulmonaire diffuse non régressive, d'apparence primitive. Cette affection doit être confirmée par un examen radiographique ou par tomodensitométrie en coupes millimétriques ou par des constatations anatomopathologiques lorsqu'elles existent.</p> <p>Complications de cette affection :</p> <ul style="list-style-type: none"> - insuffisance respiratoire chronique caractérisée ; insuffisance ventriculaire droite caractérisée ; tuberculose et autre mycobactériose (<i>Mycobacterium xenopi</i>, <i>M. avium</i> intracellulaire, <i>M. kansasii</i>) surajoutée et caractérisée ; pneumothorax spontané. 	<p>C2. - 35 ans (sous réserve d'une durée minimale d'exposition de 10 ans)</p>	

Le code rural et de la pêche maritime définit les dispositions applicables aux maladies professionnelles provoquées par l'inhalation de poussières minérales renfermant de la silice cristalline ou des silicates cristallins dans le tableau de maladies professionnelle n° 22 (Livre VII annexe II du Code rural et de la pêche maritime).

Tableau 21 : Tableau n° 22 - Maladies professionnelles provoquées par l'inhalation de poussières minérales renfermant de la silice cristalline ou des silicates cristallins

DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX susceptibles de provoquer ces maladies
A. - Affections dues à l'inhalation de poussières de silice cristalline : quartz, cristobalite, tridymite.		
A-1. Silicose aiguë : pneumoconiose caractérisée par des lésions alvéolo-interstitielles bilatérales mises en évidence par des examens radiographiques ou tomодensitométriques ou par des constatations anatomopathologiques (lipoprotéinoase) lorsqu'elles existent : ces signes ou ces constatations s'accompagnent ou non de troubles fonctionnels respiratoires d'évolution rapide.	6 mois (sous réserve d'une durée d'exposition de 6 mois)	Travaux exposant à l'inhalation de poussières minérales renfermant de la silice cristalline ou des silicates cristallins, effectués dans une exploitation ou une entreprise relevant du régime agricole de protection sociale.
A-2. Silicose chronique : pneumoconiose caractérisée par des lésions interstitielles micronodulaires ou nodulaires bilatérales révélées par des examens radiographiques tomодensitométriques ou par des constatations anatomopathologiques lorsqu'elles existent ; ces signes ou ces constatations s'accompagnent ou non de troubles fonctionnels respiratoires. Complications : 1. Cardiaque : insuffisance ventriculaire droite caractérisée ; 2. Pleuro-pulmonaires : - tuberculose et autre mycobactériose (<i>Mycobacterium xenopi</i> M <i>avium</i> intracellulaire, M. <i>Kansasii</i>) surajoutée et caractérisée ; - nécrose cavitaire aseptique d'une masse pseudo-tumorale ; - aspergillose intracavitaire confirmée par la sérologie ; 3. Non spécifiques : - pneumothorax spontané ; - surinfection ou suppuration bactérienne bronchopulmonaire, subaiguë ou chronique. Manifestations pathologiques associées à des signes radiologiques ou des lésions de nature silicotique : - cancer bronchopulmonaire primitif ; - lésions pleuro-pneumoconiotiques à type rhumatoïde (syndrome de Caplan-Colinet).	40 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans)	
A-3. Maladies systémiques : - sclérodémie systémique progressive ; - lupus érythémateux disséminé.	40 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)	

DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX susceptibles de provoquer ces maladies
<p>B. - Affections dues à l'inhalation de poussières minérales renfermant des silicates cristallins (kaolin, talc) :</p> <p>Pneumoconiose caractérisée par des lésions interstitielles bilatérales révélées par des examens radiographiques ou tomodensitométriques ou par des constatations anatomopathologiques lorsqu'elles existent, que ces signes radiologiques ou ces constatations s'accompagnent ou non de troubles fonctionnels respiratoires :</p> <p>B-1 kaolinose ; B-2 talcose.</p>	40 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans)	

Il est à noter quelques différences entre les deux tableaux de maladies professionnelles :

- Prise en compte du lupus érythémateux disséminé aujourd'hui plus souvent désigné comme « lupus systémique » dans le tableau 22 du régime agricole et non dans le tableau 25 du régime général ;
- Délais de prise en charge pour les pathologies autres que la silicose aiguë plus importants dans le cadre du régime agricole ;
- Dans les deux tableaux, le cancer bronchopulmonaire primitif n'est pris en compte qu'en tant que complication de la silicose.

Dernières révisions des tableaux concernant les expositions à la silice cristalline et aux silicates

Les Tableaux n° 25 du régime général et n° 22 du régime agricole ont fait l'objet de plusieurs révisions successives depuis les années 1990, qui ont conduit aux deux versions actuelles de ces tableaux, fixées respectivement par le décret n° 2003-286 du 28 mars 2003 et le décret n° 2008-832 du 22 août 2008. La dernière vague de révisions a pris place entre 1999 et 2002 pour le Tableau n° 25 du régime général, et en 2007 pour le Tableau n° 22 du régime agricole.

Les principales étapes de l'introduction de pathologies « autres » – c'est-à-dire hors silicose – que l'on peut retenir depuis les années 1990 sont les suivantes :

- Le syndrome de Caplan-Colinet entre dans le Tableau n° 25 du régime général en 1997 (décret n° 97-454) et dans le Tableau n° 22 du régime agricole en 1998 (décret n° 98-483) ;
- La « sclérodémie systémique progressive » (que l'on nommerait plutôt aujourd'hui « sclérodémie systémique ») est incluse pour sa part dans le Tableau n° 25 du régime général (occasionnant d'abord la création du Tableau n° 25 bis, qui sera supprimé par un décret du 7 mars 2000) en 1992 (décret n° 92-1348) et dans le Tableau n° 22 du régime agricole (avec aussi création d'un Tableau n° 22 bis, supprimé par un décret du 22 août 2008) en 1993 (décret n° 93-1010). Plus exactement, lorsque la sclérodémie systémique est d'abord introduite dans chacun des deux tableaux, c'est sous la forme suivante : « association d'une pneumoconiose avec une sclérodémie systémique progressive (Syndrome d'Erasmus) ». C'est seulement lors de la révision de 2000 (décret 2000-214 du 07/03/2000) pour le Tableau n° 25 et de 2008 (décret n°2008-832 du 22 août 2008) pour le Tableau n° 22 que la sclérodémie systémique est incluse en tant que telle, c'est-à-dire pour elle-même et plus sous la forme d'une association à une pneumoconiose, au même titre que la silicose aiguë ou chronique ;
- L'entrée du « lupus érythémateux disséminé » (plus communément désigné aujourd'hui comme « lupus systémique ») se fait dans le (seul) Tableau n° 22 en 2008 (décret

n°2008-832 du 22 août 2008). Au même titre que la sclérodémie à cette étape, le lupus systémique est reconnu comme maladie professionnelle de plein droit.

Cette chronologie séquentielle des dernières évolutions des deux tableaux régissant, dans le régime général et le régime agricole respectivement, les conditions de reconnaissance des maladies professionnelles liées à des expositions à la silice cristalline et à des silicates, rappelle que les révisions pour les deux régimes séparément créent d'éventuelles discordances. Cette chronologie souligne que le risque est reconnu successivement d'un côté ou de l'autre, avec un « rattrapage » ensuite dans le second tableau.

6.1.2 Statistiques des maladies professionnelles en lien avec la silice

6.1.2.1 Données du régime général

La CNAMTS publie sur son site Internet²⁶ les statistiques sur les maladies professionnelles ayant donné lieu :

- à une réparation sous forme d'un premier paiement d'indemnité journalière (suite à une interruption de travail) ;
- ou à une réparation financière en raison de séquelles (incapacité permanente) ou de sinistre mortel (capital décès).

Elles sont recensées l'année du premier règlement de la prestation.

Les données sont disponibles par tableau de maladies professionnelles et syndromes détaillés selon la nomenclature des activités françaises (NAF, version 2008) ou selon les comités techniques nationaux (CTN)²⁷.

Les données relatives au tableau 25 ont été analysées.

Sur les cinq dernières années disponibles (2012 à 2016) : entre 200 et 275 maladies professionnelles ont été reconnues annuellement, ce qui représente entre 0,4 et 0,5% de l'ensemble des maladies professionnelles reconnues sur la même période²⁸. Entre 4 et 12 décès sont notifiés par an, ce qui représente 1 à 2,8% de l'ensemble des décès notifiés (Cf. Tableau 22).

Les silicozes aiguë ou chronique représentent 74 à 82% des maladies professionnelles reconnues, suivie par la sclérodémie systémique (4 à 10%), le cancer bronchopulmonaire primitif compliquant une silicose (4 à 9%), la pneumoconiose due à l'inhalation de poussières de houille (0 à 4%), la fibrose interstitielle pulmonaire diffuse non régressive d'apparence primitive (1 à 2,5%). Aucun cas de tuberculose n'a été reconnu depuis 2014.

L'incidence de la silicose semble décroître au fil des années, tandis que le nombre de sclérodémies systémiques est en légère augmentation et le nombre de cancers bronchopulmonaires primitifs reste constant. Toutefois, en dehors de la silicose, le nombre de cas rapportés est faible, limitant les interprétations.

²⁶ <http://www.risquesprofessionnels.ameli.fr/statistiques-et-analyse/sinistralite-atmp/dossier/nos-statistiques-sur-les-maladies-professionnelles-par-ctn.html>

²⁷ Il existe 9 Comités techniques nationaux (CTN). Ils sont constitués par branche d'activité. Chacun d'entre eux est chargé de définir les priorités de prévention de son secteur. Ils élaborent des recommandations nationales qui font office de références pour la prévention des risques. Ils assistent la commission des accidents du travail/maladies professionnelles de l'Assurance Maladie – Risques professionnels.

²⁸ Sachant que les deux premiers motifs de reconnaissance de maladies professionnelles, loin devant tous les autres, sont les troubles musculo-squelettiques (TMS) et les affections causées par l'amiante (87% et 8% respectivement des maladies professionnelles reconnues par la CNAM-TS en 2012 (DARES, 2016). Ces proportions sont stables (les TMS ont également représenté 87% des maladies professionnelles reconnues en 2016, et les affections causées par l'amiante 7% (Sources données CNAMTS)).

Tableau 22 : Maladies professionnelles relatives au tableau 25 (données 2012-2016 – source CNAMTS)

	MP en 1er règlement					Décès				
	2012	2013	2014	2015	2016	2012	2013	2014	2015	2016
Aspergillose intracavitaire confirmée par la sérologie	2	1	1	0	2	0	0	0	0	0
Association de plusieurs syndromes du tableau	6	2	2	2	3	2	1	0	0	0
Cancer bronchopulmonaire primitif	11	10	12	19	10	2	6	2	3	0
Fibrose interstitielle pulmonaire diffuse non régressive d'apparence primitive	5	5	5	2	3	0	0	0	0	0
Graphitose	2	0	0	2	1	1	0	0	1	0
Insuffisance respiratoire chronique caractérisée	1	1	0	1	2	0	0	0	0	0
Insuffisance ventriculaire droite caractérisée	2	1	0	0	1	0	0	0	0	0
Kaolinose et talcose	4	1	1	2	3	0	0	0	0	0
Lésions pleuro-pneumoconiotiques à type rhumatoïde (syndrome de Caplan Colinet)	1	1	4	0	0	0	0	1	0	0
Pneumoconiose due à l'inhalation de poussières de houille	12	3	0	4	6	0	0	0	0	0
Sclérodémie systémique progressive	11	15	15	13	20	1	0	1	2	1
Silicose aiguë ou chronique	216	161	184	164	148	3	4	2	0	3
Suppuration broncho-pulmonaire subaiguë ou chronique	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Tuberculose ou autre mycobactériose	1	3	0	0	0	0	1	0	0	0
Total général	275	204	224	210	199	9	12	6	6	4

La silice cristalline représente 96 à 99% des agents causaux en lien avec le tableau 25. Les autres agents mentionnés sont le talc/kaolin/argile/ardoise/schiste (poussière), le carbone, le talc (médicament) (Cf. Tableau 23).

Tableau 23 : Agents causaux en lien avec le tableau 25 (données 2012-2016 – source CNAMTS)

Agent Causal	MP en 1er règlement				Décès			
	2012	2013	2014	2015	2012	2013	2014	2015
silice cristallisée quartz cristobalite tridymite...	263	201	221	204	6	11	6	5
talc kaolin argile ardoise schiste (poussières)	4	1	1	1	0	0	0	0
talc (médicament)	0	0	0	1	0	0	0	0
carbone	2	0	0	2	1	0	0	1
autre agent causal connu non listé	1	2	3	2	2	1	0	0
Total général	275	204	224	210	9	12	6	6

La répartition des maladies professionnelles par secteur d'activités met en lumière quelques secteurs d'activités plus impactés (Figure 25):

- Métallurgie (NAF 24 et 25) ;
- Construction (NAF 41, 42 et 43) ;
- Fabrication des produits minéraux et non métalliques (NAF 23) ;
- Industries extractives (NAF 08) ;
- Autres industries manufacturières (NAF 32) ;
- Industrie automobile (NAF 29).

Il est à noter que pour plus de de la moitié des MP, le secteur d'activités n'est pas renseigné (reporté « XX » dans la Figure 25).

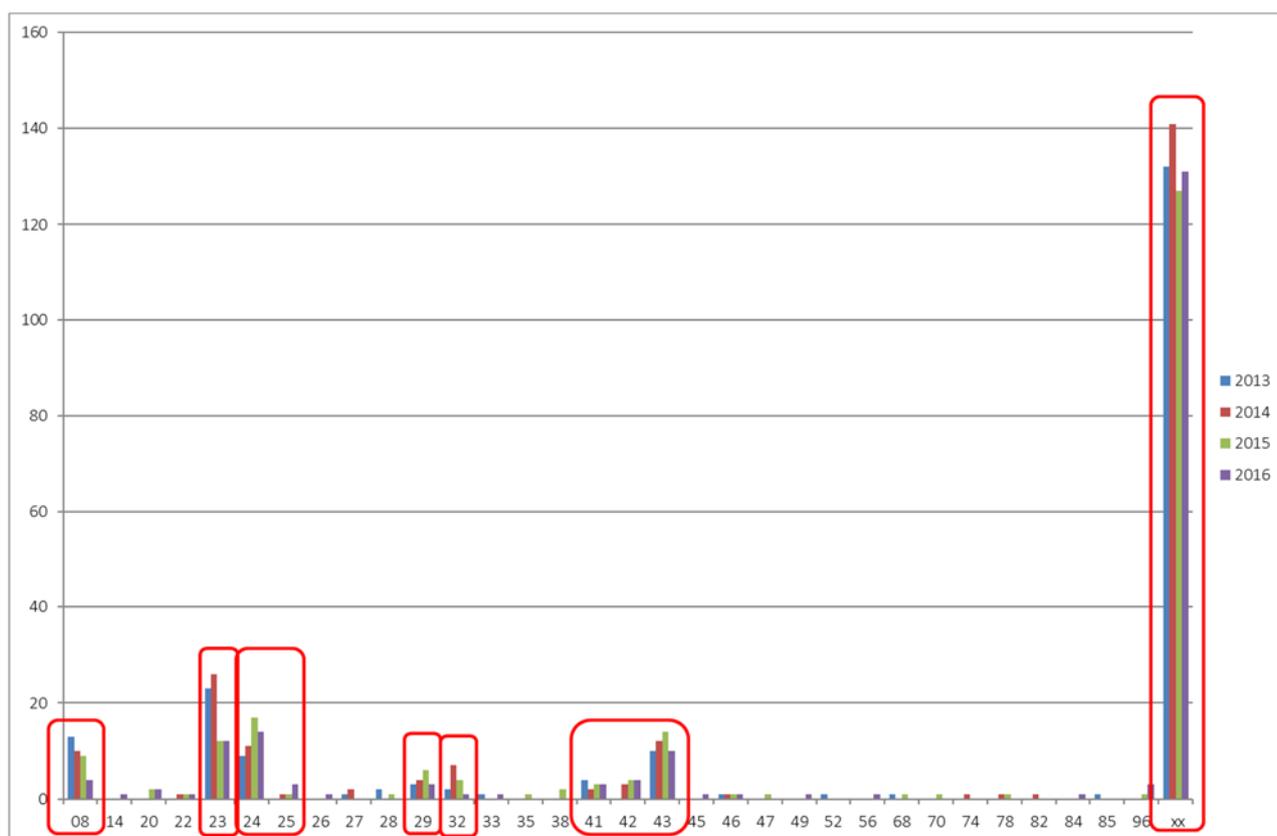


Figure 25 : répartition des MP (tableau 25) selon le secteur d'activité (NAF 2008, source CNAMTS)

Les données de MP sont généralement sous-estimées suite à une potentielle sous-déclaration et/ou sous-reconnaissance, sans qu'il soit possible d'évaluer le niveau de cette sous-estimation. Celle-ci est reconnue de manière formelle depuis 1996, par l'article L. 176-2 du code de la sécurité sociale qui prévoit que la Cour des comptes réalise une estimation trisannuelle sur la base de laquelle le Parlement peut voter une compensation forfaitaire entre la branche Accidents du travail/Maladies professionnelles (AT-MP, financée par les seuls employeurs) et la branche Maladie (financée par tous et injustement alourdie des maladies non reconnues comme professionnelles). Les principales causes de cette sous-estimation sont mentionnées dans un rapport au Parlement et au Gouvernement par la commission présidée par M. Jean-Pierre BONIN en 2017 sur l'estimation du coût réel pour la branche maladie, de la sous-déclaration des accidents du travail et des maladies professionnelles (Bonin, 2017).

D'après ce rapport, la sous-déclaration des risques professionnels est liée à différentes causes :

- Causes tenant aux employeurs : comportements de dissimulation ;
- Causes tenant aux victimes : ignorance de la victime, crainte de l'absence d'aboutissement de la démarche, arbitrage entre la réparation au titre des accidents du travail et maladies professionnelles et la pension d'invalidité ;
- Causes tenant aux professionnels de santé : médecins de soins (absence de formation et d'information adéquate), problèmes liés à l'enregistrement des soins et prestations en AT-MP (traitement administratif « manuel »), médecins du travail (manque d'indépendance de la médecine du travail vis-à-vis de l'employeur dans certaines entreprises dotées de services de santé « autonomes »), les établissements de santé (absence d'imputation des dépenses d'accidents de travail et de maladies professionnelles).

Le rapport mentionne également deux sources possibles de sous-reconnaissance : « l'existence de divergences dans l'application de la réglementation par les caisses, qui induit des taux de reconnaissance disparates. D'autre part, l'insuffisante prise en compte par les tableaux des maladies professionnelles des avancées scientifiques, ce qui aboutit à une non-indemnisation des personnes sur la base de la présomption d'origine alors même que la pathologie dont elles souffrent trouve son origine dans le travail. »

6.1.2.2 Données du régime complémentaire

Les données relatives aux maladies professionnelles déclarées dans le cadre du régime complémentaire ont été demandées à la CNAMTS.

Les données transmises couvrent la période de 1998 à 2017.

Au cours de ces 20 dernières années 46 maladies professionnelles (entre 0 et 4 maladies professionnelles par an) et 8 décès (0 à 2 décès annuels) ont été reconnues en lien avec une exposition à la silice cristalline. La silice cristalline est représentée par deux intitulés d'agent causal : « silice cristallisée quartz cristobalite tridymite... » et « silice sable (poussières) », ce dernier agent causal étant le plus souvent rapporté (Cf. Tableau 24). Il est à noter que l'agent causal « silice sable (poussières) » n'est pas répertorié en lien avec les données du tableau 25 du régime général.

Les maladies professionnelles les plus fréquemment reconnues sont le cancer broncho-pulmonaire, en l'absence de silicose (26%), la bronchopneumopathie sans précision (7%).

Une multitude de pathologies ont été reconnues une fois au cours des 20 dernières années : Emphysème, Insuffisance rénale sans précision, Insuffisance rénale terminale, Insuffisance respiratoire chronique, Lupus érythémateux disséminé, Maladie pulmonaire rhumatoïde (J99.0), Pneumoconiose due à la poussière du talc, Polyarthrite rhumatoïde séronégative, Sarcoïdose, Sclérodermie linéaire, Sclérodermie localisée (morphée), Vasculopathie nécrosante sans précision, etc. (Cf. Figure 26).

Tableau 24 : Maladies professionnelles en lien avec la silice cristalline reconnues dans le cadre du régime complémentaire (données 2011-2015 – source CNAMTS)

Agent Causal	MP en 1er règlement							Décès						
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
silice cristallisée quartz cristobalite tridymite...	0	1	1	2	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0
silice sable (poussières)	1	2	0	1	4	3	1	0	0	0	0	0	0	1
Total général	1	3	1	3	4	1	2	0	0	0	0	0	0	1

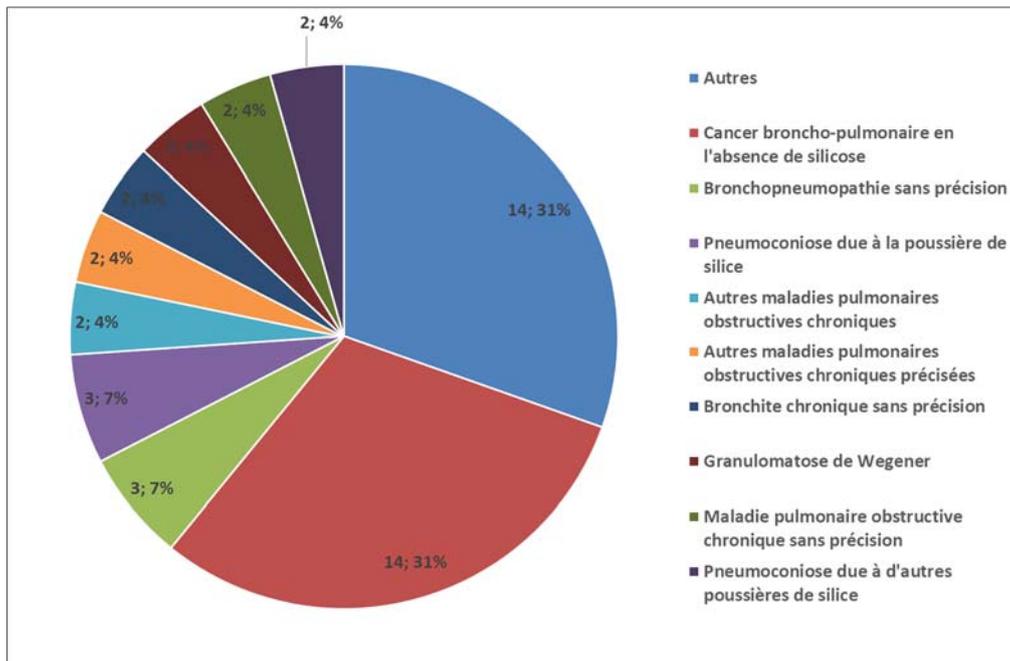


Figure 26 : Répartition des pathologies reconnues en MP hors tableau – 1998 - 2017 (la catégorie « autres » regroupe les pathologies ayant fait l'objet d'1 reconnaissance entre 1998 et 2017, source CNAMTS)

Plus de 67 % des maladies professionnelles reconnues hors tableau 25 sont imputées sur le compte spécial dans lequel sont rattachées les maladies professionnelles dont l'imputation à un employeur déterminé n'est pas possible. Quinze pourcent sont imputés sur le compte du comité technique national (CTN) regroupant les industries du bois, de l'ameublement, du papier-carton, du textile, du vêtement, des cuirs et des peaux et des pierres et terres à feu (CTN F), 9% sur le CTN regroupant les industries de la métallurgie (CTN A), et 7% sur le CTN regroupant les industries du BTP (CTN B) (Source CNAMTS, Cf. Figure 27).

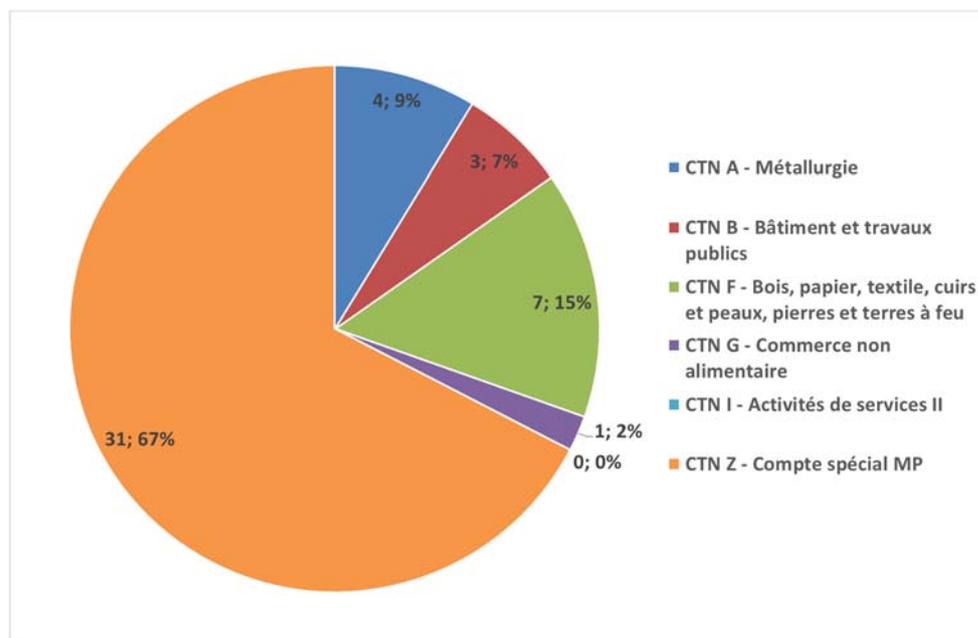


Figure 27 : Répartition des MP hors tableau par CTN (1998-2017). Source CNAMTS

6.1.2.3 Données du régime agricole

Au niveau du régime agricole, le nombre de maladies professionnelles reconnues au titre du tableau 22, est extrêmement faible comparativement aux données du régime général : 0 à 3 cas annuels selon les années (Cf. Tableau 25).

Tableau 25 : Maladies professionnelles reconnues au titre du tableau 22 (source INRS²⁹)

Année	Nombre MP reconnues	Nombre trimestriel de salariés moyen
2005	1	1 790 320
2006	0	1 796 512
2007	2	1 773 060
2008	3	1 812 483
2009	0	1 794 906
2010	1	1 779 433
2011	0	1 764 400
2012	0	1 767 820
2013	0	1 783 042
2014	0	1 786 662
2015	2	1 767 952

6.2 En Europe

Afin de documenter les systèmes de reconnaissance des maladies professionnelles en Europe, le groupe de travail a consulté Eurogip (groupement d'intérêt public constitué par la Caisse nationale de l'assurance maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) et l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS)) qui est un observatoire et un centre de ressources sur les questions relatives à l'assurance et à la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles au plan international, et plus particulièrement européen.

D'après les informations transmises par Eurogip, la plupart des pays européens possèdent une liste de maladies professionnelles qui facilite la reconnaissance du caractère professionnel des pathologies qui y figurent. Toutefois, contrairement aux tableaux français, ces listes ne contiennent pas les critères de reconnaissance (critères médicaux, condition administrative d'admissibilité de la demande, expositions); tout au plus certaines d'entre elles associent à la pathologie listée une série indicative de métiers.

Les pays possédant une liste de MP ont également recours à un système « hors-liste » ou « complémentaire » de reconnaissance, dans lequel la victime doit prouver l'origine professionnelle de sa pathologie.

²⁹ <http://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/tableau.html?refINRS=RA%2022§ion=donnees-statistiques>, consulté le 29/06/2018

Eurogip a consulté les listes européenne, allemande, autrichienne, belge, danoise, espagnole, italienne, britannique et suisse afin de vérifier la présence de maladies causées par la silice cristalline :

- La silicose est présente dans toutes les listes, sous la dénomination « silicose » ou « pneumoconiose » ;
- En Italie : la silicose relève d'une réglementation particulière, antérieure à la liste de MP ;
- Le cancer du poumon causé par la silice cristalline est listé en Allemagne et au Royaume-Uni, toujours associé à une silicose. Eurogip précise que plusieurs documents indiquent que le cancer du poumon causé par la silice peut être reconnu comme maladie professionnelle en Italie au titre du système hors-liste.

D'après Eurogip, il est techniquement impossible de savoir si d'autres pathologies causées par la silice ont déjà été admises en MP au titre du système hors liste d'autres pays. D'une part parce que ces systèmes hors-liste recueillent toutes les demandes de reconnaissance ne relevant pas des listes de MP et sont donc des ensembles non finis de pathologies associées à des expositions, qui varient au gré des initiatives des demandeurs, et d'autre part parce que les statistiques relatives aux pathologies reconnues hors-liste ne sont pas disponibles.

Sans pouvoir l'affirmer de manière certaine, sauf pour l'Italie, il est possible que le cancer du poumon (lié ou pas à une silicose) soit reconnu dans un tel cadre dans certains pays, mais cela est très peu probable concernant d'autres pathologies telles que les maladies inflammatoires systémiques. Les systèmes hors-liste sont en effet rarement « à la pointe » des connaissances scientifiques. Ils servent davantage à « repêcher » des associations pathologie/exposition dont l'inclusion dans une liste pose problème, ou bien d'antichambres avant inscription sur les listes.

7 Métrologie

7.1 Principe

La concentration en silice cristalline dans l'air est déterminée par prélèvement de la fraction alvéolaire de l'aérosol sur un support. L'analyse gravimétrique de ce support permet de déterminer la quantité totale de poussières alvéolaires. La teneur en silice cristalline dans ces poussières est obtenue par analyse (directe ou indirecte) du support par diffraction des Rayons X (DRX) ou par spectrophotométrie infra-rouge à transformée de Fourier (IRTF) (Figure 28). De nombreux protocoles décrivent la mise en œuvre de cette méthode de prélèvement et d'analyse (Tableau 26).

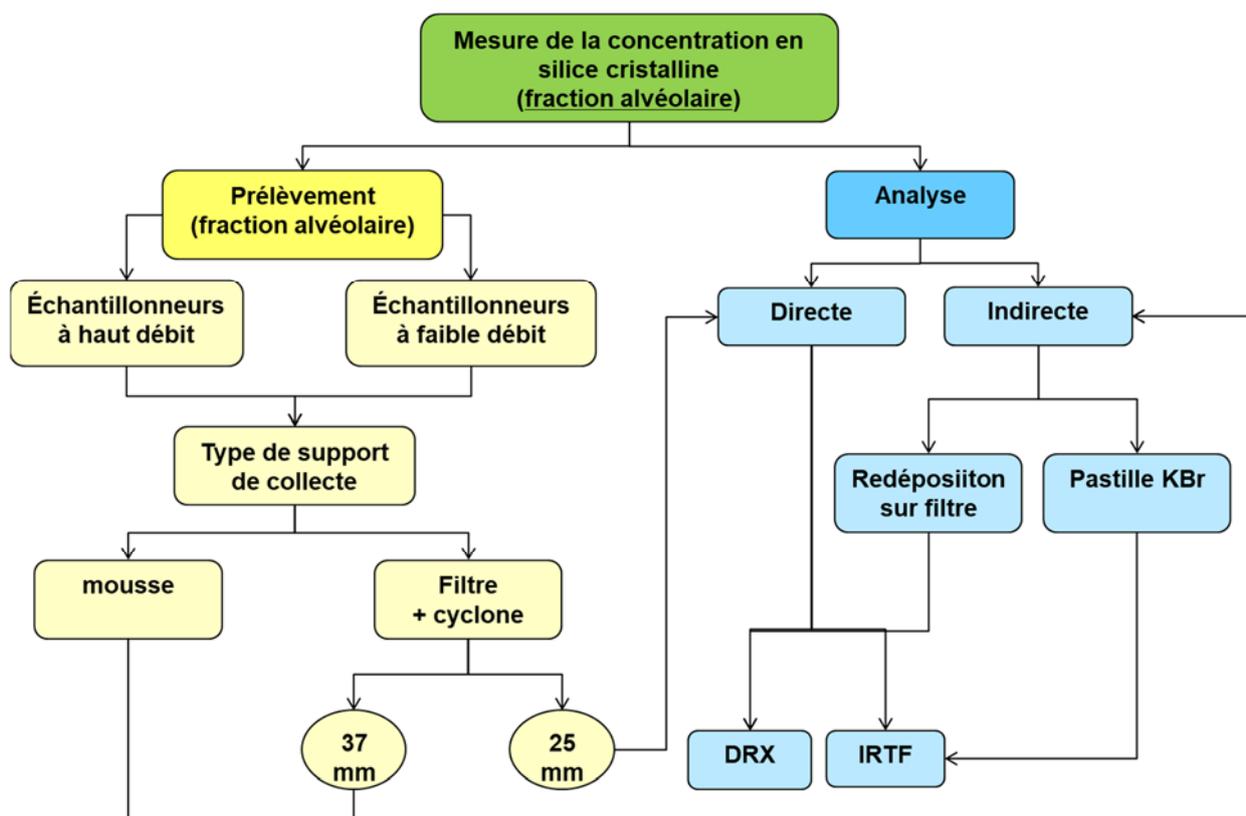


Figure 28 : Schéma de principe du prélèvement et de l'analyse de la silice cristalline dans l'air

Un index d'exposition (IE) est calculé à partir des résultats de l'analyse gravimétrique et de l'analyse en silice cristalline rapportés à leurs VLEP respectives :

$$IE = \frac{C_Q}{V_Q} + \frac{C_C}{V_C} + \frac{C_T}{V_T} + \frac{C_{PANS}}{V_{PANS}} \leq 1$$

Avec : C_Q = concentration en quartz ($mg.m^{-3}$), V_Q = valeur limite du quartz = $0,1 mg.m^{-3}$, C_C = concentration en cristobalite ($mg.m^{-3}$), V_C = valeur limite de la cristobalite = $0,05 mg.m^{-3}$, C_T = concentration en tridymite ($mg.m^{-3}$), V_T = valeur limite de la tridymite = $0,05 mg.m^{-3}$, C_{PANS} = concentration en poussières alvéolaires non silicogènes ($mg.m^{-3}$), V_{PANS} = valeur limite des poussières alvéolaires non silicogènes = $5 mg.m^{-3}$

Tableau 26 : Protocoles d'analyse de la silice cristalline dans l'air

Méthode	Echantillonneur	Support	Q (L.min ⁻¹)	Volume	Analyse	LOD	Gamme
NIOSH 7500 (NIOSH, 2003a)	Cyclone Nylon 10 mm (DO)	PVC	1.7	400-1000 L	DRX indirecte	5 µg	20 – 2000 µg
	Cyclone HD		2.2				
	Cyclone aluminium		2.5				
NIOSH 7602 (NIOSH, 2003b)	Cyclone Nylon 10 mm (DO)	PVC 37 mm	1.7	400-800 L	IR indirecte	5 µg	10 – 160 µg
	Cyclone HD		2.2				
OSHA ID-142 (OSHA, 2015)	Cyclone Nylon 10 mm (DO)	PVC 37 mm	1.7	816 L (480 min)	DRX indirecte	2.9 µg (3.6 µg.m ⁻³) Qz 6.2 µg (7.6 µg.m ⁻³) Cr	
NF X43-243 (AFNOR, 2002)	Cyclone	Membrane	1.7	816 L	IR indirecte	50 µg.m ⁻³	5 – 750 µg
	CIP10	Mousse	10	4800 L		10 µg.m ⁻³	
NFX 43-295 (AFNOR, 1995a)	Cyclones CIP-10	Membranes PVC, MNC, MEC 37 mm	1.7 →	3600 L	DRX indirecte	3-9 µg Qz	
NF ISO 16258-2 (AFNOR, 2015b)			10.2			5-15 µg Cr	
INRS MétroPol M-176 (INRS, 2018a)			10			2.8 µg	
NF X43-296 (AFNOR, 1995b)	Fraction alvéolaire (SKC, GX-1, SIMPEDS, BCIRA, GS3, IOM par ex.)	Ag, PVC, MCE, PC 25 mm	2 – 2.75		DRX directe	3-9 µg Qz	
NF ISO 16258-1 (AFNOR, 2015a)						5-15 µg Cr	
INRS MétroPol M-158 (INRS, 2016b)						Cyclone DO	

La gamme des limites de quantification calculées pour des prélèvements de 8h, aux débits de prélèvements requis par les différents dispositifs s'étend d'environ 0,012 à 0,17 mg.m⁻³ selon préleveur et technique analytique.

7.2 Prélèvement

L'évaluation du risque pour l'Homme s'effectue à partir de la totalité de ce qui peut être inhalé par le système respiratoire (fraction inhalable). Dans le cas de la silice cristalline, en raison de ses effets localisés, on ne considère qu'une sous-fraction de la fraction inhalable, la fraction alvéolaire. Ces fractions sont définies dans les normes NF EN 481 et NF ISO 7708 (INRS, 2016a). La fraction alvéolaire correspond à la fraction massique des particules inhalées qui pénètrent dans les voies aériennes non ciliées. Elle est fondée sur la courbe d'efficacité d'échantillonnage d'un échantillonneur idéal avec une probabilité de séparation de 50% pour des particules ayant un diamètre aérodynamique de 4 µm (INRS, 2016a)(Cf. Figure 29).

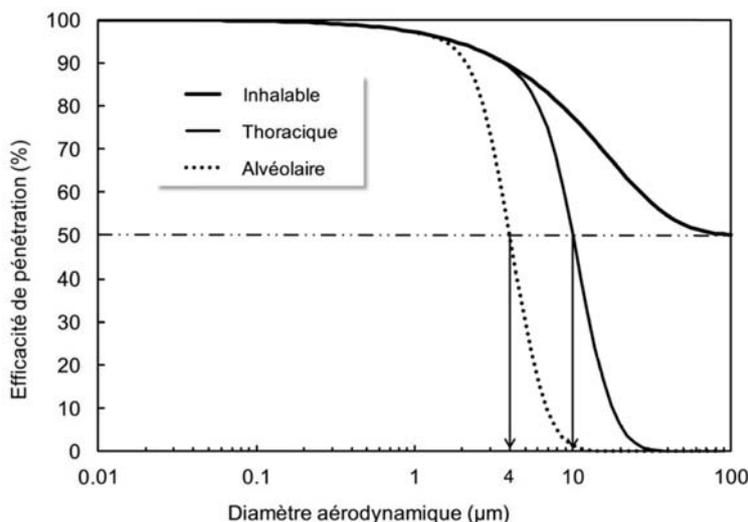


Figure 29 : Fractions conventionnelles inhalable, thoracique et alvéolaire (source INRS)

7.2.1 Dispositifs de prélèvement de la fraction alvéolaire

Les dispositifs de prélèvement de la fraction alvéolaire sont développés pour que leur efficacité d'échantillonnage en fonction de la taille des particules reproduise le plus fidèlement possible la fraction conventionnelle théorique. Les écarts par rapport à cette courbe conventionnelle permettent d'établir des cartes de biais. Ces cartes de biais permettent d'appréhender rapidement les performances d'un dispositif de prélèvement en fonction de la granulométrie attendue de l'aérosol à prélever (INRS, 2015b).

Pour des mesures d'exposition, le prélèvement individuel sur opérateur est à privilégier par rapport à un prélèvement à poste fixe. Par conséquent, la taille des dispositifs de prélèvement doit être adaptée pour un port par l'opérateur.

Il existe différents dispositifs de prélèvement individuel pour le prélèvement de la fraction alvéolaire. Ils fonctionnent à des débits compris entre 1,5 à 10,2 L.min⁻¹, présentant des avantages et inconvénients variables pour la détermination de la concentration en silice cristalline dans l'air (Tableau 27).

Tableau 27 : Avantages et inconvénients des différents types d'échantillonneurs

Echantillonneurs	Avantages	Inconvénients
Haut débit (> 4 L.min ⁻¹)	Quantité de poussière échantillonnée plus importante ➔ Limite de quantification inférieure pour la silice ➔ Possibilité de caractérisation des poussières	Pesée avec précision des filtres de grand diamètre (> 37 mm) difficile Analyse indirecte
Bas débit (< 4 L.min ⁻¹)	Pesée précise des filtres de 25 mm Possibilité d'analyse directe sur filtre (poussières < 3 mg) ➔ Temps d'analyse moindre ➔ Coût moindre	Limite de quantification haute pour la silice Pas de répartition homogène de la poussière sur le filtre lors de l'utilisation de filtres d'un diamètre > 25 mm ➔ analyse indirecte

Trois principaux types de dispositifs de prélèvement de la fraction alvéolaire peuvent être distingués :

- Cyclone à débit faible ou élevé (ex : cyclone Dorr-Oliver, GK2.69) ;
- Dispositif à coupelle rotative (ex : CIP-10R) ;
- Impacteur (ex : PPI).

7.2.2 Comparaison des performances des dispositifs de prélèvement pour la mesure de la silice cristalline dans l'air

De nombreuses études récentes ont été réalisées pour comparer, en laboratoire ou sur le terrain, différents dispositifs de prélèvement de la fraction alvéolaire pour la mesure de la silice cristalline (Lee *et al.*, 2012, Lee, Harper, *et al.*, 2016, Verpaele *et al.*, 2013, Stacey *et al.*, 2013, Stacey *et al.*, 2014). Les dispositifs testés sont listés dans le Tableau 28.

Tableau 28 : Dispositifs de prélèvement de la fraction alvéolaire testés pour la mesure de la silice cristalline

Dispositif	Support de prélèvement	Débit (L.min ⁻¹)	Analyse	Référence
CIP-10R 	Mousse	10	DRX Indir.	Stacey <i>et al.</i> , 2013, Stacey <i>et al.</i> , 2014, Lee, Harper, <i>et al.</i> , 2016
			FTIR & DRX Indir.	Lee <i>et al.</i> , 2012
			DRX Indir.	Verpaele <i>et al.</i> , 2013
SKC HD (conducteur) 	PVC (5 µm) 25 mm	2.2	DRX Dir.	Stacey <i>et al.</i> , 2013
	PVC (5 µm) 25 mm	?	DRX Dir. / FTIR Indir.	Verpaele <i>et al.</i> , 2013
	PC (0.8 µm) 25 mm	?	DRX Dir.	
SKC NC (non corrodable) 	Esters de cellulose (0.8 µm) 25 mm	2.2	DRX Dir.	Stacey <i>et al.</i> , 2013
IOM PUF (+insert mousse) 	PVC (5 µm) 25 mm	2.0	DRX Dir.	Stacey <i>et al.</i> , 2013
SIMPEDS (Higgins-Dewell type) 	Ag (0.8 µm) 25 mm	2.2	DRX Dir.	Stacey <i>et al.</i> , 2013, Stacey <i>et al.</i> , 2014,
	PVC (5 µm) 25 mm	?	DRX Dir.	Verpaele <i>et al.</i> , 2013
		2.2	DRX Indir.	Lee, Harper, <i>et al.</i> , 2016
PPI 	PVC (5 µm) 37 mm	2	DRX Indir.	Stacey <i>et al.</i> , 2013
Envirocon GX-1 	Esters de cellulose (0.8 µm) 25 mm	2.2	DRX Dir.	Stacey <i>et al.</i> , 2013
GK2.69 	PVC (5 µm) 37 mm	4.2	DRX Indir.	Stacey <i>et al.</i> , 2013
		4.2 et 4.4	DRX Indir.	Stacey <i>et al.</i> , 2014
		4.2 et 4.4	FTIR & DRX Indir.	Lee <i>et al.</i> , 2012
		4.4	DRX Indir.	Lee, Harper, <i>et al.</i> , 2016
SKC Al (Aluminium) 	PVC (5 µm) 37 mm	2.7	DRX Indir.	Stacey <i>et al.</i> , 2013
FSP 10 	Nitrate de cellulose (8 µm) 37 mm	10.2	DRX Indir.	Stacey <i>et al.</i> , 2013
		10.2 et 11.2	DRX Indir.	Stacey <i>et al.</i> , 2014

Dispositif	Support de prélèvement	Débit (L.min ⁻¹)	Analyse	Référence
		10.2 et 11.2	FTIR & DRX Indir.	Lee <i>et al.</i> , 2012
	PVC (5 µm) 37 mm	11.2	DRX Indir.	Lee, Harper, <i>et al.</i> , 2016
Dorr-Oliver (DO) Nylon 10 mm	PVC (5 µm) 37 mm	1.7	DRX Indir.	Stacey <i>et al.</i> , 2013, Lee, Harper, <i>et al.</i> , 2016
	PVC (5 µm) 25 mm		FTIR & DRX Indir.	Lee <i>et al.</i> , 2012
GS-3	Ag (0.8 µm) 25 mm	2.7	DRX Dir.	Stacey <i>et al.</i> , 2013
BCIRA	Ag (0.8 µm) 25 mm	2.2	DRX Dir.	Stacey <i>et al.</i> , 2013
	PC (0.8 µm) 25 mm			Verpaele <i>et al.</i> , 2013
BGI4L (Higgins-Dewell type)	PVC (5 µm) 37 mm	2.2	FTIR & DRX Indir.	Lee <i>et al.</i> , 2012
			DRX Indir.	Lee, Harper, <i>et al.</i> , 2016

^a Utilisation de cassettes en matériau conducteur pour limiter les dépôts sur les parois

Etudes de laboratoire

Stacey *et al.* (2013) ont comparé 13 dispositifs (Tableau 28) en laboratoire en les exposant dans une chambre d'essai à une poussière d'Arizona (Arizona Road Dust) pour 3 niveaux de charge différents (0,1 ; 0,5 et 1 mg au niveau du SIMPEDS, utilisé comme référence). Deux fractions granulométriques ont été testées : une fraction médium (0 – 80 µm) avec un diamètre aérodynamique médian de 4,7 µm (GSD 3,2 µm) et une fraction ultrafine (0 – 10 µm) avec un diamètre aérodynamique médian de 2.5 µm (GSD 3,2 µm). Les résultats de cette étude sont synthétisés dans le Tableau 29.

Tableau 29 : Comparaison en laboratoire de différents dispositifs de prélèvement de la fraction alvéolaire (d'après Stacey *et al.* (2013))

Ecart par rapport à la concentration moyenne	Poussières Alvéolaires						Silice cristalline Alvéolaire			
	Medium (0 – 80 µm)			Ultrafin (0 – 10 µm)			Medium (0 – 80 µm)		Ultrafin (0 – 10 µm)	
> +10% (surestimation)	SKC FSP10	HD (40%)		SKC FSP10	HD (30%)		SKC FSP10	HD (34%)	SKC FSP10, PPI	HD (24%)
[-10% - +10%]	SIMPEDS, PPI, GS3, CIP-10R	SKC NC, GX-1, BCIRA		GX-1, SIMPEDS, BCIRA, GK2.69, DO	SKC NC, GS3		PPI, SIMPEDS, CIP-10R	SKC NC, BCIRA	GX-1, GK2.69, DO	SKC NC, BCIRA, SIMPEDS, CIP-10R, GS3
< -10% (sous-estimation)	SKC AI, IOM PUF (-20%)	GK2.69, DO		SKC AI, CIP-10R, IOM PUF (-18%)			GS3, PUF, SKC AI, DO (-27%)	GK2.69, IOM PUF		SKC AI, IOM PUF, DO (-22%)

Les dispositifs utilisés en France (CIP-10R et cyclone Dorr-Oliver, cf. §0) ont tendance à sous-estimer la concentration en poussières alvéolaires et par conséquent en silice cristalline. Le CIP-10R est connu pour avoir une efficacité d'échantillonnage qui diminue de manière significative pour les particules les plus fines (à partir de 2 µm) (Görner *et al.*, 2001, INRS, 2015b) et son utilisation doit être fonction de la granulométrie des aérosols prélevés, celle-ci pouvant être ultra-fine (cf. chapitre 11). Il reste cependant intéressant compte-tenu de sa simplicité et de son débit de

prélèvement élevé qui permet de collecter des particules pour de tâches de courte durée. Le cyclone Dorr-Oliver (DO) a également tendance dans le cadre de cette étude à sous-estimer les concentrations en poussières alvéolaires et en silice cristalline. Les auteurs expliquent cette sous-estimation par le débit nominal utilisé de $1,7 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$, qui induit un diamètre de coupure à $3,5 \mu\text{m}$ (ancienne convention alvéolaire) au lieu de $4 \mu\text{m}$ requis pour la fraction alvéolaire (convention actuelle). Pour respecter cette convention, il faudrait un débit nominal de $1,5 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$. Ce débit est très faible et interroge sur l'utilisation du Dorr-Oliver pour la mesure de la silice cristalline compte-tenu des valeurs limites actuelles. L'utilisation de cyclones fonctionnant à des débits plus élevés serait ainsi recommandée. Dans la continuité de cette étude, à partir d'un mode opératoire similaire, Stacey *et al.* (2014) se sont focalisés sur les dispositifs de prélèvement haut-débit : FSP 10, GK2.69 et CIP-10R, SIMPEDS comme référence (Tableau 28). Cette étude confirme également la tendance du CIP-10R à sous-estimer la concentration atmosphérique en poussières et en silice cristalline pour la fraction la plus fine. Le FSP-10 à $11,2 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ est équivalent au SIMPEDS.

Lee *et al.* (2012) ont comparé cinq dispositifs en laboratoire (Tableau 28) en les exposant à deux fractions granulométriques de poussières de charbon (Coal Dust) de diamètre aérodynamique de $4,48 \mu\text{m}$ (GSD 1,80) et $2,33 \mu\text{m}$ (GSD 1,79) respectivement. Les résultats sont comparables aux études précédentes avec une sous-estimation de la concentration en silice cristalline en utilisant le cyclone Dorr-Oliver et une concentration maximale pour le FSP-10 à $11,2 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$. Les résultats obtenus avec le CIP-10R sont satisfaisants et légèrement inférieurs à ceux obtenus avec le FSP-10. Cette étude souligne surtout l'utilité d'utiliser des dispositifs à haut débit de prélèvement pour garantir une précision analytique suffisante par rapport aux valeurs limites pour la silice cristalline.

Etudes de terrain

Verpaele *et al.* (2013) ont comparé 6 dispositifs (Tableau 28) sur site dans quatre environnements de travail différents : usine de fabrication d'émail, fonderie, usine de production de sable, travaux de maçonnerie. L'interprétation des résultats de cette étude terrain reste délicate compte-tenu du nombre limité de résultats et de la variation de nombreux paramètres. Cependant, ces premiers résultats terrain confirment que le dispositif SKC HD a tendance à sur-échantillonner les aérosols par rapport aux autres dispositifs testés et le CIP-10R à légèrement sous-échantillonner sans que cela soit significatif par rapport aux autres dispositifs testés. Les autres échantillonneurs ne sont pas statistiquement différents les uns des autres.

Lee, Harper, *et al.* (2016) ont comparé 5 dispositifs (Tableau 28), CIP-10R, FSP-10, GK2.69, Dorr-Oliver, cyclone de type Higgins-Dewell (SIMPEDS ou BGI4L) dans 13 sites industriels différents dans les secteurs suivants : construction (maçonnerie, démolition, perçage béton), production de sable, extraction minière (métaux), restauration de maçonnerie en pierre. Les dispositifs étaient comparés deux à deux sur opérateur ou ensemble en prélèvement d'ambiance. Cette étude a permis de montrer des performances très proches entre les différents dispositifs pour les poussières alvéolaires ou pour la silice cristalline. Les dispositifs haut-débit permettent notamment de prélever beaucoup plus de matière sur des périodes courtes, limitant ainsi le nombre de prélèvements inexploitable (c'est-à-dire de prélèvements rapportant des quantités insuffisantes de matière pour permettre une analyse quantitative de silice cristalline).

7.3 Techniques d'analyse

Deux types de techniques d'analyse sont actuellement décrits dans les protocoles d'analyse de la silice cristalline dans l'air (Tableau 26) : il s'agit de la diffraction des rayons X (DRX) et de la spectrophotométrie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF). Ces deux techniques peuvent être mises en œuvre directement avec le filtre de prélèvement (méthode directe) ou après destruction du support de prélèvement pour une préparation adaptée, sous forme de filtre ou de pastilles, à la technique d'analyse (méthode indirecte). Elles présentent des performances analytiques assez similaires. Une brève description des avantages et des inconvénients des techniques d'analyse et des méthodes de préparation est donnée dans le Tableau 30.

Le dosage quantitatif de la silice cristalline se fait par étalonnage externe. Les étalons sont préparés à partir d'un quartz étalon en quantité croissante. Ce quartz étalon peut différer d'un laboratoire à l'autre et présenter notamment des variations de cristallinité qui vont avoir une influence sur le résultat du dosage. Le quartz étalon doit donc être raccordé à un quartz avec une cristallinité de référence (NIST 1878a cristallinité 93,7%) pour pouvoir comparer les résultats entre laboratoires (Stacey *et al.*, 2009). Cette étude a permis par ailleurs de mettre en évidence que la méthode IRTF (indirecte) était moins reproductible en fonction de la bande d'absorption et plus sensible aux variations de la taille des particules que la méthode DRX.

Tableau 30 : Techniques d'analyse de la silice cristalline dans l'air. Avantages et inconvénients.

Méthode	Avantages	Inconvénients
DRX	Seule technique qui permet d'identifier un matériau cristallin immédiatement Moins d'interférences	Seule une partie du filtre est analysée Coût plus élevé
IRTF	Analyse de la totalité de la surface du filtre Coût moindre Rapidité	Analyse des liaisons moléculaires et non pas de la cristallinité Beaucoup d'interférences Variabilité à prendre en compte en fonction de la bande d'absorption et de la taille des particules
Analyse directe sur filtre	Peu d'étapes d'analyse Rapidité Coût moindre	Requiert charges de poussière relativement faibles et une répartition uniforme sur le filtre Possible uniquement sur filtre de 25 mm Non destructive Courbe d'étalonnage doit être effectué avec le même échantillonneur utilisé sur le terrain
Analyse indirecte sur filtre	Possibilité de diviser l'échantillon - dilution, autres étapes d'analyse Possible pour tous les types de supports de prélèvement	De nombreuses étapes d'analyse → perte de poussière possible → sous-évaluation Épaisseur de la couche de poussières sur le filtre de redéposition → nécessité d'appliquer une correction pour l'absorption

Kauffer *et al.* (2005) ont également comparé les méthodes directes par DRX et par IRTF et la méthode indirecte par IRTF pour la détermination de la teneur en quartz dans des échantillons provenant de prélèvements en entreprises dans divers secteurs d'activité. Les auteurs n'ont trouvé aucune différence statistiquement significative entre les méthodes directes par DRX et IRTF. Une sous-estimation de 13% de la teneur moyenne en quartz dans les poussières industrielles a cependant été observée avec la méthode indirecte par IR par rapport aux méthodes directes. Cette sous-estimation est d'après les auteurs plus probablement due aux traitements des échantillons (calcination) avant analyse. Lee *et al.* (2012) dans leur étude de comparaison des dispositifs n'ont pas mis en évidence de différence des teneurs en quartz dans la fraction alvéolaire par analyse indirecte en DRX et IRTF. De la même manière, toujours dans le cadre d'une étude de comparaison des dispositifs de prélèvement, Stacey *et al.* (2013) n'ont pas montré de différence significative ni entre analyse directe et indirecte par DRX pour les deux granulométries de poussières testées, ni entre analyse directe par DRX et IRTF pour les dispositifs testés (SKC HD et Dorr-Oliver). Une différence à la limite de la significativité a cependant été relevée entre la méthode indirecte par DRX et la méthode directe par IRTF pour la poussière ultrafine mais la portée de cette observation est limitée par le nombre restreint de résultats. Dans tous les cas, les auteurs soulignent une variabilité des données plus faible avec la méthode d'analyse directe. Dans une étude plus récente sur des échantillons prélevés dans des mines, une forte corrélation a été trouvée entre les analyses directes par IRTF et les analyses indirectes par DRX avec cependant une tendance systématique à la sous-estimation jusqu'à 28% par IRTF (Hart *et al.*, 2018).

L'analyse d'un échantillon inconnu par DRX permet l'identification de des matériaux cristallins présents dans l'échantillon. Cette analyse qualitative présente l'avantage de pouvoir anticiper des éventuelles interférences lors de l'analyse quantitative et ainsi de choisir le pic de diffraction le plus adapté (non interféré et suffisamment sensible). L'identification des phases minérales présentes peut par ailleurs permettre de tracer l'origine de la silice cristalline dans des échantillons environnementaux (Stacey *et al.*, 2018).

D'autres approches analytiques font également l'objet de développements actuels pour améliorer la sensibilité de techniques basées sur une analyse infra-rouge ou par spectrométrie Raman, sans avoir recours à des dispositifs de prélèvement à haut-débit, et dans l'optique également de pouvoir développer un jour des dispositifs d'analyse de la silice cristalline en temps réel (Stacey *et al.*, 2017, Wei *et al.*, 2017, Zheng *et al.*, 2018)

7.4 Facteurs d'influence complémentaires dans l'analyse de la silice cristalline

Plusieurs facteurs externes qui ne sont pas forcément spécifiques au prélèvement et à l'analyse de la silice cristalline peuvent également avoir un impact sur la représentativité des résultats de mesure :

- Etanchéité du dispositif de prélèvement :
 - Influence sur le prélèvement et plus particulièrement sur la quantité de poussières prélevée ;
 - Influence sur la répartition de la poussière sur le support (analyse directe difficile).
- Mise en place des échantillonneurs par rapport à l'activité :
 - A droite ou à gauche de la zone respiratoire de l'opérateur, les résultats peuvent être différents, en fonction de la posture de l'opérateur, de la tâche, des équipements de protection... ;
 - Tâches impliquant la projection de particules (broyage par exemple).
- Humidité, Vitesse du vent... ;
- Dépôts sur les parois : les particules peuvent lors du prélèvement se déposer sur les parois du dispositif plus particulièrement au niveau de la zone de collecte. Certains dispositifs sont conçus pour essayer de diminuer au maximum ces dépôts comme le SIMPEDS d'après Stacey *et al.* (2013). Il est également possible de réduire ces dépôts en utilisant des cassettes de prélèvement en plastique conducteur pour limiter l'adhésion électrostatique des particules aux parois. L'utilisation de ce type de matériau a démontré son efficacité pour le prélèvement de silice cristalline par rapport aux cassettes habituelles (Soo *et al.*, 2014) ;
- Perte pendant le transport : cet effet a été testé lors de l'essai d'intercomparaison international (Stacey *et al.*, 2013). Aucune perte significative n'avait été mise en évidence sauf peut-être pour le CIP-10R mais d'autres facteurs pouvaient expliquer la variation de masse notamment les erreurs liées à la pesée des mousses elles-mêmes.

7.5 Méthodes utilisées en France

En France, les méthodes de prélèvement et d'analyse utilisées font l'objet de normes spécifiques (Tableau 31) qui servent de référentiels aux laboratoires accrédités pour le prélèvement et l'analyse de la silice cristalline.

Tableau 31 : Méthodes utilisées en France pour le prélèvement et l'analyse de la silice cristalline dans l'air des lieux de travail

Dispositif de prélèvement	Technique d'analyse	Référence méthode	Remarques
CIP-10R	DRX Indirecte	NF X 43-295	Application obligatoire (arrêté 10 avril 1997 ou selon toute autre méthode équivalente normalisée)
Cyclone 10 mm (Dorr-Oliver le plus couramment utilisé)	DRX Directe si $m < 1.5$ mg DRX Indirecte si $m > 1.5$ mg	NF X 43-296	
CIP-10R ou cyclone 10 mm	IRTF Indirecte (pastillage KBr)	XP X 43-243	Couramment utilisée

En juin 2017, 69 laboratoires étaient accrédités pour le prélèvement de la silice cristalline avec une utilisation homogène des 2 types de dispositifs de prélèvement (Cofrac.fr, consulté en juin 2017) :

- 63 laboratoires étaient accrédités pour effectuer le prélèvement à l'aide d'un CIP-10 ;
- 58 laboratoires étaient accrédités pour effectuer le prélèvement à l'aide d'un cyclone ;

Quatre laboratoires étaient accrédités pour l'analyse de la silice cristalline, deux utilisant l'analyse par DRX et les deux autres l'analyse par IRTF.

- Labo 1 : prélèvement CIP-10 ou cyclone + DRX ;
- Labo 2 : prélèvement CIP-10 ou cyclone + IRTF ;
- Labo 3 : prélèvement CIP-10 + IRTF ;
- Labo 4 : prélèvement CIP-10 + DRX.

Cette répartition n'est pas reflétée dans les bases de données regroupant les mesures de concentrations en France (cf. 8.3.2.2) ou au niveau des industries extractives en Europe (Zilaout *et al.*, 2017). En Europe, les cyclones les plus utilisés sont les HD avec une analyse par IRTF ou DRX, alors qu'en France, le cyclone le plus utilisé est le Dorr-Oliver ainsi que le CIP-10R couplée à une analyse par IRTF (méthode utilisée historiquement dans les mines et carrières en France).

Synthèse :

Il existe une multitude de dispositifs pour le prélèvement individuel et l'analyse de la silice cristalline dans l'air des lieux de travail. Il n'existe pas de dispositif universel et, bien que les différentes études n'aient pas mis en évidence de différence significative entre ces différents dispositifs dans les conditions d'essai, le dispositif doit être choisi en fonction des caractéristiques de l'aérosol notamment la concentration en silice et la granulométrie.

Par exemple, le CIP-10R est intéressant car il fonctionne à débit important (pour le suivi des tâches de courte durée) et est facile à utiliser (pas de pompe). Cependant, il a tendance à sous-estimer la concentration massique si l'aérosol est constitué majoritairement de particules très fines ($< 1-2 \mu\text{m}$). Ce type d'aérosol fin est notamment attendu dans les procédés industriels mettant en œuvre une forte énergie (sciage par exemple). De plus, le prélèvement sur mousse nécessite une préparation avant analyse (méthode indirecte). Les différentes études tendent en effet à démontrer que la méthode directe limite la variabilité au niveau des analyses ainsi que le risque de perte de matière lors des différentes opérations de préparation. La méthode indirecte reste

cependant nécessaire à mettre en œuvre lorsque le prélèvement est réalisé sur des supports incompatibles avec l'analyse directe (filtre de diamètre > 25 mm, mousses,...). Certains cyclones à débit plus élevé permettent cependant un prélèvement sur filtre de diamètre 25 mm pour une analyse directe.

D'un point de vue analytique, bien que les performances des deux techniques soient équivalentes, l'analyse par DRX présente l'avantage de permettre d'identifier, pour les échantillons de composition inconnue, cas très fréquent notamment dans le BTP, moins problématique dans le cas des carrières, les phases minérales présentes en plus de la silice cristalline. Cela permet de mieux gérer les interférences.

8 Evaluation des expositions professionnelles

8.1 Méthode

Pour estimer le nombre de salariés exposés en France et évaluer les niveaux d'exposition, plusieurs sources d'information ont été consultées :

- la base de données CAREX ;
- le rapport SHEcan ;
- les matrices emploi-exposition ;
- les enquêtes SUMER 2010 et 2017 ;
- les bases de données de mesures d'exposition : COLCHIC et SCOLA en France, et MEGA en Allemagne.

L'étude CMR réalisée en 2005 par l'INRS n'a pas pu être exploitée car elle ne présente pas d'information sur la silice cristalline.

Ces données ont été complétées par une revue de la littérature, pour documenter notamment les niveaux d'exposition non renseignés dans les bases de données consultées.

8.2 Estimation des populations exposées

8.2.1 CAREX

Le système d'informations international relatif à l'exposition professionnelle aux cancérigènes (CAREX - CARcinogen EXposure) a été créé au milieu des années 1990 et contient des estimations de la prévalence des expositions et du nombre de travailleurs exposés de 55 industries pour 15 États membres de l'UE entre 1990 et 1993. Il a été conçu en deux phases : Dans un premier temps, les estimations ont été générées sur la base des données nationales sur la main-d'œuvre et des estimations de la prévalence de l'exposition des deux pays de référence (les États-Unis et la Finlande) qui disposaient des données les plus complètes disponibles sur l'exposition aux agents cancérigènes. La valeur de prévalence la plus valide (généralement la moyenne des valeurs américaines et finlandaises) a été utilisée comme valeur par défaut. Dans un second temps, un réseau d'experts nationaux a évalué ces estimations pour tenir compte de leur similarité/dissimilarité avec les schémas d'exposition dans leur propre pays (Kauppinen *et al.*, 2000).

Dans cette étude, les estimations françaises ont été obtenues à partir l'enquête SUMER réalisée en 1994 par le ministère du Travail, la base de données nationale d'exposition professionnelle COLCHIC de l'INRS en utilisant les données rassemblées pendant la période 1990/1996, et des statistiques sur l'économie et l'emploi publiées par le ministère du Commerce ou l'INSEE (Institut national de la statistique et des études économiques). D'après cette étude, 108 164 travailleurs étaient exposés à la silice cristalline (Vincent *et al.*, 1999) .

Les secteurs comprenant le plus grand nombre de travailleurs exposés à la silice cristalline sont les secteurs de la construction (N = 21 894), la Fabrication d'autres produits minéraux non métalliques (N = 8 800), la Fabrication d'instruments, photographiques et optiques (N = 8 600) et l'Industries de base du fer et de l'acier (N = 7 126).

Les limites de cette étude sont d'une part son ancienneté et d'autre part le fait qu'il s'agisse d'une transposition des résultats d'une enquête sur les nuisances en milieu professionnel menée aux États Unis par le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Cette enquête dénommée National Occupational Exposure Survey³⁰ s'est déroulée de 1981 à 1983 auprès d'un échantillon de 5 000 établissements représentatifs de l'activité des États Unis et dont la correspondance avec les

³⁰ NOES : <https://www.cdc.gov/noes/>

activités des pays européens au début des années 1990 reste difficile à estimer. De plus, les systèmes de codification des activités étant différents, ISIC (International Standard Industrial Classification) aux États Unis, NACE (Nomenclature des Activités de la Communauté Européenne) en Europe, les nécessaires opérations de transposition de ces codifications sont probablement la source d'erreurs non négligeables au regard du nombre de travailleurs potentiellement exposés à la silice cristalline.

8.2.2 Rapport SHEcan

En 2011, l'IOM (Institut of Occupational Medecine) a publié une étude de la faisabilité technique et une analyse des impacts sanitaires, socio-économiques et environnementaux liés à la mise en place d'une VLEP contraignante de 0,05 mg.m⁻³; 0,1 mg.m⁻³ ou 0,2 mg.m⁻³ pour la silice cristalline dans le cadre de la révision de la directive européenne sur les agents cancérigènes au travail (IOM, 2011).

Dans ce rapport, la prévalence de l'exposition à la silice cristalline en Europe a été déterminée à partir des mises à jour de l'étude CAREX réalisées en Italie en 2000, en Espagne en 2004 et en Finlande en 2007.

La proportion de travailleurs exposés dans chaque industrie a été tirée de chacune de ces trois estimations de CAREX et la proportion moyenne exposée dans les trois pays a été estimée pour chaque industrie. La proportion moyenne de travailleurs exposés a été appliquée aux informations sur le nombre de salariés dans chaque industrie obtenues à partir des statistiques structurelles sur les entreprises et de l'enquête sur les forces de travail disponibles dans la base de données d'Eurostat. La proportion moyenne de travailleurs exposés a été multipliée par le nombre de travailleurs employés dans chaque industrie dans chaque pays en 2006 pour estimer le nombre de travailleurs exposés dans chaque industrie et pays.

Plusieurs hypothèses ont été prises en compte :

- Lorsque les prévalences d'exposition dans les bases CAREX finlandaise, espagnole et italienne étaient nulles alors que les prévalences dans l'étude initiale de 1993 n'étaient pas nulles pour certains secteurs d'activité pour de nombreux pays, la prévalence d'exposition déterminée en 1993 a été prise en compte ;
- Lorsque la proportion de travailleurs exposés était nulle en 1993, il a été considéré que c'était le cas en 2006 ;
- Un nombre nul de travailleurs exposés a été attribuée à la France, l'Italie et l'Espagne pour les industries identifiées comme ayant une prévalence nulle d'exposition dans les mises à jour 2006 de CAREX ;
- Lorsque les données 2006 relatives au nombre de travailleurs n'étaient pas disponibles pour certains secteurs d'activité, les données de l'année 2005 ont été prises en compte. Si ces dernières n'étaient pas disponibles, les données ont été indiquées comme manquantes.

D'après cette étude le secteur d'activité présentant en France le plus grand nombre de travailleurs exposés à la silice cristalline est le secteur de la construction avec 475 150 travailleurs exposés, suivi du secteur de la fabrication d'autres produits minéraux non métalliques (N=46 335) puis des industries extractives (N=10 308) (Cf. Tableau 32).

Au niveau européen, les secteurs de la construction et de la fabrication d'autres produits minéraux non métalliques présentent également le plus grand nombre de travailleurs exposés (N= 4 112 824 et N= 535 200), suivis des secteurs de l'extraction de houille, de lignite et de tourbe (N= 104 865) et d'autres industries extractives (N= 68 916).

Tableau 32 : Nombre de travailleurs exposés en France par secteurs d'activité NACE (source IOM, 2011)

CODE NACE rev 1,1	intitulé	N travailleurs exposés en France
15	Industries alimentaires	Non connu
45	Construction	47 5150
26	Fabrication d'autres produits minéraux non métalliques	46 335
14	Autres industries extractives	10 308
28	Travail des métaux	6 571
0	Services collectifs, sociaux et personnels	6 439
27	Métallurgie	5 919
60	Transports terrestres	4 967
74	Services fournis principalement aux entreprises	4 300
29	Fabrication de machines et équipements	4 098
A	Agriculture, chasse, sylviculture	3 106
70	Activités immobilières	1 627
33	Fabrication d'instruments médicaux, de précision, d'optique et d'horlogerie	1 574
25	Industrie du caoutchouc et des plastiques	1 456
40	Production et distribution d'électricité, de gaz et de chaleur	1 424
10	Extraction de houille, de lignite et de tourbe	1 240
63	Services auxiliaires des transports	955
80	Éducation	878
35	Fabrication d'autres matériels de transport	831
36	Fabrication de meubles; industries diverses	565
62	Transports aériens	524
21	Industrie du papier et du carton	463
22	Édition, imprimerie, reproduction	400
41	Captage, traitement et distribution d'eau	338
5	Pêche, aquaculture et services annexes	328
61	Transports par eau	299
24	Industrie chimique	244
13	Extraction de minerais métalliques	208
73	Recherche-développement	176
18	Industrie de l'habillement et des fourrures	168
19	Industrie du cuir et de la chaussure	152
17	Industrie textile	141
31	Fabrication de machines et appareils électriques	136
85	Santé et action sociale	83
23	Cokéfaction, raffinage, industries nucléaires	74
11	Extraction d'hydrocarbures; services annexes	21

8.2.3 Matrices emplois-expositions

Une matrice emplois-expositions (MEE) fournit pour un emploi (défini par la combinaison d'une profession et d'un secteur d'activité) et une période donnée, des indices d'exposition (ex : probabilité, niveau d'exposition...) à une ou plusieurs nuisances. Les matrices emplois-expositions constituent un outil pour l'évaluation *a priori* des expositions professionnelles.

Elles sont issues d'une construction *a priori* par expertise, c'est-à-dire à partir de connaissances sur les emplois, sur les expositions et sur les déterminants possibles de l'exposition professionnelle d'un poste ou d'un métier donné, ou bien d'une construction *a posteriori* à partir de données d'exposition existantes qui sont analysées puis compilées pour construire la matrice.

En France, deux matrices emplois-expositions à la silice cristalline ont été réalisées :

- Matgéné silice cristalline : Matgéné est le programme de réalisation de MEE adaptée à la population générale en France de Santé Publique France (SPF). Les matrices sont élaborées par expertise.
- Sumex : MEE construite à partir des données de l'enquête SUMER 2003. L'enquête SUMER ayant été mise à jour en 2010 puis 2016 cette matrice emploi-exposition n'est pas détaillée par la suite.

Les matrices sont consultables sur le portail Exp-Pro³¹ de SPF.

Il est possible d'effectuer une consultation par emploi :

- pour un emploi donné (profession dans un secteur d'activité) ;
- pour un secteur uniquement ;
- pour une profession uniquement ;
- ensemble des nuisances ;

ou bien une consultation par nuisance ;

- pour une nuisance uniquement ;
- ensemble des professions et / ou secteurs d'activité.

8.2.3.1 Matrice Matgéné silice cristalline

Une MEE à la silice cristalline a été élaborée dans le cadre du programme Matgéné de SPF. Cette matrice fournit, pour tous les emplois considérés comme exposés en France, une probabilité d'exposition et un niveau d'exposition qui peut se décomposer en fréquence et intensité d'exposition pour différentes périodes, de 1947 à 2007. Elle est croisée avec différents échantillons représentatifs de la population en France, ce qui permet de documenter la prévalence d'exposition à la silice cristalline dans la population des travailleurs en France.

Un guide technique (INVS, 2010) apportant des informations sur les expositions professionnelles et les caractéristiques de la matrice, ainsi qu'une plaquette présentant une synthèse de la prévalence d'exposition professionnelle de la silice cristalline en France sont disponibles sur le portail Exp-Pro.

La probabilité d'exposition correspond à la proportion de travailleurs de l'emploi concerné qui est exposée aux poussières alvéolaires de silice cristalline (%). Si cette proportion est < 1 %, l'emploi est considéré comme non-exposé.

La fréquence d'exposition correspond à la proportion du temps passé par l'opérateur dans la réalisation de tâches exposantes (%). Si cette proportion est < 1 %, l'emploi est considéré comme non-exposé.

³¹ Portail Exp-Pro : <http://exppro.santepubliquefrance.fr/exppro/accueil>
<http://exppro.santepubliquefrance.fr/exppro/accueil>

L'intensité d'exposition à la silice cristalline est décomposée en 4 niveaux :

- Niveau 1 : 0,02 à 0,1 mg.m⁻³ ;
- Niveau 2 : 0,1 à 0,5 mg.m⁻³ ;
- Niveau 3 : 0,5 à 1 mg.m⁻³ ;
- Niveau 4 : > 1 mg.m⁻³

Ces niveaux ont été établis à partir d'un recueil de données métrologiques bibliographiques et de mesures réalisées par l'Association paritaire de santé au travail du bâtiment et des travaux publics de la région parisienne (APST-BTP) et de données disponibles dans la base de données COLCHIC de l'INRS. Le seuil en-deçà duquel un emploi est considéré comme non exposé correspond aux niveaux mesurés en environnement général, à savoir 0,02 mg.m⁻³.

Les périodes d'exposition considérées dépendent des secteurs d'activités, et sont liées aux modifications réglementaires.

Seuls les emplois considérés comme exposés aux poussières alvéolaires de silice cristalline libre apparaissent dans la matrice : les emplois non représentés sont considérés comme non exposés ou exposés en dessous des niveaux minimum d'exposition définis pour l'intensité, la fréquence ou la probabilité (INVS, 2010).

La prévalence d'exposition (proportion d'exposés) à la silice a été estimée à partir d'un échantillon d'environ 10 000 sujets pour lesquels on dispose, pour chaque emploi exercé pendant la vie active, de la profession et de la branche d'activité.

Prévalence d'exposition :

La prévalence chez les hommes selon la période décroît de 1960 à 2000 et reste stable entre 2000 et 2007. En 2007 elle est de 5,6 % pour les hommes et 0,3 % des femmes.

Les niveaux d'exposition sont majoritairement inférieurs à 0,1 mg.m⁻³ (prévalence 4,11% pour les hommes). Néanmoins 1,5 % des hommes sont exposés à un niveau compris entre 0,1 et 0,5 mg.m⁻³.

Aucun homme n'est exposé au-delà de 0,5 mg.m⁻³ et aucune femme n'est exposée à un niveau supérieur à 0,1 mg.m⁻³.

Chez les hommes, les secteurs d'activité caractérisés par la prévalence d'exposition la plus élevée correspondent aux secteurs de la « fabrication d'autres produits minéraux non métalliques » et des « industries extractives » (prévalence d'environ 45%), puis le secteur de la construction (prévalence de 40%) et le secteur de la métallurgie (prévalence de 20%).

La prévalence d'exposition vie entière augmente en fonction de l'âge : en 2007 environ 7% des hommes âgés de 20 à 29 ans ont été exposés au moins une fois dans leur vie professionnelle, environ 10% des hommes de 30 à 39 ans, 18% des hommes de 40 à 49 ans et près de 20 % des hommes âgés de 50 à 59 ans.

Résultats:

Sur la dernière période (jusqu'à 2007), les seuls niveaux d'exposition renseignés correspondent aux deux classes les moins élevées : [0,02-0,1 mg.m⁻³[et [0,1 – 0,5 mg.m⁻³[.

Concernant la classe d'exposition [0,1 – 0,5 mg.m⁻³[:

- La probabilité d'exposition la plus élevée renseignée ([95-100%]) correspond à l'emploi « *modeleurs (sauf modeleurs de métal), mouleurs-noyauteurs à la main, ouvriers qualifiés du travail du verre ou de la céramique à la main*³²», dans les secteurs d'activité³³ : Sidérurgie,

³² Code PCS 2003 : 637a

³³ NAF 2003 : 27.1, 27.2, 27.4A, 27.4F, 27.4G, 27.4J, 27.4K, 27.4M, 27.5A, 27.5C, 27.5G

Fabrication de tubes, Production de métaux précieux, Production de plomb, de zinc ou d'étain, Première transformation du plomb, du zinc ou de l'étain, Production de cuivre, Première transformation du cuivre, Métallurgie des autres métaux non ferreux, Fonderie de fonte, Fonderie d'acier, Fonderie d'autres métaux non ferreux. La fréquence d'exposition associée est de [45-55%]. C'est-à-dire qu'un modelleur a 95 à 100% de chance d'être exposé à 0,1 – 0,5 mg.m⁻³ pendant 45 à 55% de son temps de travail, quel que soit le secteur d'activité.

- La fréquence d'exposition la plus élevée ([85-95%]) renseignée, avec la probabilité d'exposition la plus grande ([85 – 95%]) correspond aux emplois et secteurs d'activité suivants :

Mineurs de fond qualifiés et autres ouvriers qualifiés des industries d'extraction (carrières, pétrole, gaz...) (621g)	Extraction d'argiles et de kaolin (14.2C), Extraction de minerais métalliques (13), Extraction de minerais d'uranium (12)
Artisans d'art (211h) Ouvriers d'art (637b) Ouvriers qualifiés du travail de la pierre (632b) Mineurs de fond qualifiés et autres ouvriers qualifiés des industries d'extraction (carrières, pétrole, gaz...) (621g)	Extraction d'ardoise (14.1E)
Conducteurs qualifiés d'engins de chantiers du bâtiment et des travaux publics (621c) Conducteurs d'engin lourd de levage (651a) Conducteurs d'engin lourd de manœuvre (651b) mineurs de fond qualifiés et autres ouvriers qualifiés des industries d'extraction (carrières, pétrole, gaz...) (621g)	Production de sables et de granulats (14.2A)
Conducteurs d'engin lourd de manœuvre (651b) Mineurs de fond qualifiés et autres Ouvriers qualifiés des industries d'extraction (carrières, pétrole, gaz...) (621g) Ouvriers non qualifiés des travaux publics, du travail du béton et de l'extraction, hors état et collectivités locales (671b)	Fabrication d'éléments en béton pour la construction (26.6A), Fabrication de béton prêt à l'emploi (26.6E), Fabrication de mortiers et bétons secs (26.6G) Fabrication d'ouvrages en fibre-ciment (26.6J),

Concernant la classe d'exposition la moins élevée [0,02 – 0,1 mg.m⁻³] :

- La probabilité d'exposition la plus élevée ([85-95%]) associée à la fréquence d'exposition la plus élevée ([85-95%]) concerne les emplois suivants :

Artisans en terrassement, travaux publics (211h)	Quel que soit le code activité
Conducteurs qualifiés d'engins de chantiers du bâtiment et des travaux publics (621c) Conducteurs d'engin lourd de levage(651a) Conducteurs d'engin lourd de manœuvre (651b)	Extraction de minerais d'uranium (12) Extraction de minerais métalliques (13) Extraction d'ardoise (14.1E) Extraction d'argiles et de kaolin (14.2C)
Conducteurs qualifiés d'engins de chantiers du bâtiment et des travaux publics (621c)	Préparation des sites (45.1)
Conducteurs qualifiés d'engins de chantiers du bâtiment et des travaux publics (621c) Conducteurs d'engin lourd de levage(651a) Conducteurs d'engin lourd de manœuvre (651b) Mineurs de fond qualifiés et autres Ouvriers qualifiés des industries d'extraction (carrières, pétrole, gaz...) (621g)	Extraction et agglomération de la houille (10.1) Extraction et agglomération du lignite (10.2)

Evolution tendancielle des niveaux d'exposition à la silice cristalline

La matrice permet d'apprécier l'évaluation des niveaux d'exposition selon les périodes d'activité. Une baisse de l'intensité, de la fréquence ou de la probabilité d'exposition est généralement observée au fil du temps (Cf. Tableau 33)

Tableau 33 : Évolution des niveaux d'exposition de certains emplois au fil du temps (source Portail Exp-Pro de SPF)

Libellé PCS 2003	Période d'exposition	Probabilité d'exposition %	Intensité d'exposition mg.m ⁻³	Fréquence d'exposition %
Autres spécialistes de l'appareillage médical (indépendants et salariés)	1947-1985	[35-45[[0,1-0,5[[45-55[
	1986-2007	[35-45[[0,02-0,1[[25-35[
Modeleurs (sauf modeleurs de métal), mouleurs-noyauteurs à la main, ouvriers qualifiés du travail du verre ou de la céramique à la main / fabrication verre , céramique	1947-1970	[85-95[[0,5-1[[65-75[
	1971-1998	[85-95[[0,1-0,5[[45-55[
	1999-2007	[85-95[[0,02-0,1[[25-35[
modeleurs (sauf modeleurs de métal), mouleurs-noyauteurs à la main, ouvriers qualifiés du travail du verre ou de la céramique à la main / sidérurgie	1947-1970	[95-100]	[0,5-1[[85-95[
	1971-1985	[95-100]	[0,5-1[[65-75[
	1986-1998	[95-100]	[0,1-0,5[[65-75[
	1999-2007	[95-100]	[0,1-0,5[[45-55[
artisans en terrassement, travaux publics	1947-1970	[85-95[[0,1-0,5[[85-95[
	1971-2007	[85-95[[0,02-0,1[[85-95[
	1947-1970	[55-65[[0,5-1[[25-35[

ouvriers qualifiés des traitements thermiques et de surface sur métaux	1971-1985	[35-45[[0,5-1[[25-35[
	1986-1998	[35-45[[0,1-0,5[[25-35[
	1999-2007	[15-25[[0,1-0,5[[25-35[
artisans en terrassement, travaux publics / Extraction de pierres ornementales et de construction	1947-1960	[85-95[≥ 1	[45-55[
	1961-1995	[85-95[[0,5-1[[45-55[
	1996-2007	[85-95[[0,1-0,5[[45-55[

8.2.3.2 Matrices emplois expositions internationales

Afin d'identifier les matrices emplois-expositions en lien avec la silice cristalline élaborées au niveau international et décrites dans la littérature, plusieurs requêtes ont été formulées via les moteurs de recherche des bases Pubmed et Scopus, associant les mots clés suivants : « exposure matrix / job exposure matrix / JEM / matrices / matrice » et « silica / quartz ».

En Finlande, la matrice FINJEM (Finland Job Exposure Matrix) retrace le nombre de personnes exposées en Finlande par agent (physique, chimique, microbiologique, ergonomique et psychosocial), par profession, et par niveau d'exposition depuis 1945 (Kauppinen *et al.*, 1998). FINJEM fournit des estimations quantitatives de la prévalence et du niveau d'exposition pour 84 facteurs chimiques, physiques, microbiologiques, ergonomiques et psychosociaux par profession (n = 311) sur neuf périodes (1945-2009). FINJEM fournit des estimations du nombre de travailleurs exposés à des agents chimiques par niveau d'exposition (classes : < 10%, 10-50 % et > 50% de la limite d'exposition finlandaise). FINJEM est mise à jour tous les trois ans et est régulièrement utilisée pour la surveillance des dangers en Finlande. Les estimations de l'exposition de FINJEM sont basées sur les évaluations par une vingtaine d'experts de l'Institut finlandais de la santé au travail (FIOH) des données de la base de données finlandaise sur les mesures de l'exposition professionnelle, du registre finlandais des expositions sur l'exposition aux agents cancérigènes et des enquêtes nationales finlandaises sur le travail et la santé. Actuellement la matrice se base sur 3852 résultats de mesures d'exposition à la silice cristalline ou au quartz (Kauppinen *et al.*, 2014).

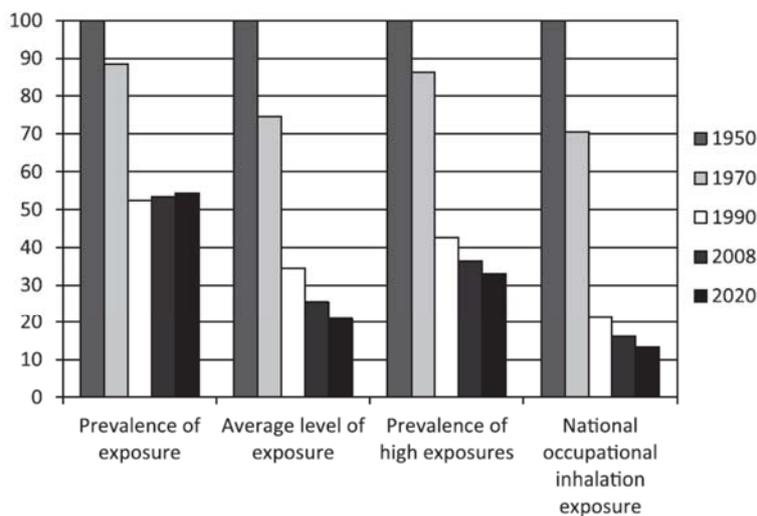
Elle permet une analyse de tendance des expositions sur la période 1945-2008 ainsi qu'une prévision des expositions en 2020 qui repose sur l'extrapolation des tendances d'exposition observées pour la période de 1990 à 2008, que les experts ont évaluées agent par agent et profession par profession (Kauppinen *et al.*, 2014).

Ainsi, en 2014, Kauppinen *et al.* illustrent ces tendances temporelles avec l'exemple de la silice cristalline, en présentant l'évolution relative de la prévalence d'exposition, des niveaux d'exposition, de la prévalence des fortes expositions (supérieures à 50% de la VLEP finlandaise), et de l'indice national d'exposition professionnelle par inhalation³⁴ par période de temps. La période prise en référence est 1950 (100%). On observe une très forte diminution des 4 indicateurs entre 1950 et 1990, puis une baisse plus modérée entre 1990 et 2008 (Cf. Figure 30) :

- La prévalence d'exposition a diminué de moitié entre 1950 et 1990, puis s'est stabilisée, et le modèle prévoit une légère augmentation en 2020 ;
- Les niveaux d'exposition ont baissé d'environ 65% entre 1950 et 1990, puis d'environ 10% supplémentaire en 2008. Le modèle prévoit des niveaux d'exposition correspondant à environ 20% des niveaux observés en 1950 ;
- La prévalence des fortes expositions diminue également de presque 60% entre 1950 et 1990, puis d'environ 10% entre 1990 et 2020 ;

³⁴ National occupational inhalation exposure (NOIE) : indice qui tient compte à la fois de la prévalence et du niveau d'exposition.

- L'indice national d'exposition professionnelle par inhalation suit la même tendance. En 2008 il représentait un peu plus de 15% de l'indice déterminé pour l'année 1950. En 2020 une baisse de quelques points est attendue.



4 Occupational inhalation exposure to crystalline silica (quartz dust) in Finland in 1950, 1970, 1990, 2008, and 2020, as measured by four different metrics of exposure. Proportional values compared with 1950 (=100).

Figure 30 : Exposition professionnelle par inhalation à la silice cristalline (poussières de quartz) en Finlande en 1950, 1970, 1990, 2008 et 2020, évaluée à l'aide de quatre indicateurs d'exposition. Valeurs proportionnelles comparées à 1950 (195 : indice100) (source : Kauppinen et al. (2014))

FINJEM a notamment été utilisée pour la mise en place d'autres matrices nationales d'exposition professionnelle, par exemple en Suède, en Norvège, au Danemark et en Islande (OSHA, 2014) et par Pukkala *et al.* (2005) pour analyser l'association entre l'exposition à la silice et le cancer du poumon, en considérant les périodes 1945-1959 et 1960-1984.

Peters *et al.* (2016) ont établi une matrice emplois-expositions pour 5 agents cancérigènes pulmonaires dont la silice cristalline alvéolaire. La matrice Syn-JEM a été établie à partir des données de la base ExpoSyn qui recense des données de mesures d'exposition individuelles en Europe et au Canada selon un format structuré. La base ExpoSyn regroupe des données de mesures d'exposition réalisées entre 1970 et 2009 dans 19 pays, essentiellement issues des bases de données d'exposition nationales ((COLCHIC-France, Mega-Allemagne, NDDB-UK, Expo-Norvège). La durée d'exposition prise en compte est comprise entre 60 et 600 min. Concernant la silice cristalline alvéolaire, la base ExpoSyn contient 148 911 mesures dont 23 640 mesures individuelles (37% des mesures sont inférieures à la limite de détection). Pour les années 1960 à 1970 les expositions ont été estimées à partir d'une matrice emplois-expositions en population générale (DOM-JEM) qui comprend 3 niveaux d'exposition : non/faible/haute. Avant 1960, il a été appliqué une valeur seuil. Les variations des niveaux d'exposition par région / emploi / année pour 8h d'exposition ont été modélisées.

La matrice Expo-Syn permet de consulter la moyenne géométrique des niveaux d'exposition pour chaque agent, dont la silice cristalline, pour un emploi, une région et une année donnée.

Entre 1980 et 2000 les niveaux d'exposition ont fortement baissé : le groupe des emplois cotés *a priori* comme faiblement exposés est passé de 0,041 mg.m⁻³ à 0,006 mg.m⁻³ en moyenne géométrique et le groupe des emplois cotés *a priori* comme fortement exposés de 0,066 à 0,011 mg.m⁻³. Les emplois les plus exposés concernent le secteur de la construction (maçon), du travail de la pierre, des industries extractives, et de la démolition, avec des niveaux d'exposition supérieurs à 0,05 mg.m⁻³ en 2000, voire égal à 0,1 mg.m⁻³ pour les maçons (Cf. Tableau 34).

Les auteurs soulignent que les différences de méthodes de mesures de la silice cristalline peuvent avoir un impact dans les différences observées inter région. La variabilité des méthodes de mesures entre les pays et au cours du temps n'est pas précisée.

Tableau 34 : Estimation des niveaux d'exposition (source Peters *et al.*, 2016)

	Niveaux d'exposition (MG) (mg.m ⁻³)		Nombre de mesures dans le modèle
	1980	2000	N
Emploi cotés <i>a priori</i> faiblement exposés	0,041	0,006	9406
Emplois cotés <i>a priori</i> fortement exposés	0,066	0,011	6133
Maçon (bricklayer)	0,29	0,10	69
Taillieurs de pierre et sculpteurs (Stone cutters and carvers)	0,28	0,09	89
Sculpteur de monuments (à la main) (Monument carver (hand))	0,26	0,09	396
Péleveur d'échantillon de Mine (Sampler (mine))	0,26	0,08	12
Démolisseur (Demolition worker)	0,26	0,08	147
Concasseur de pierres (Stone splitter)	0,23	0,07	80
Sculpteur de pierre à la main (Stone carver 'hand)	0,16	0,05	54
Façonneur d'argile par coulage (Clay slip maker)	0,15	0,05	19
Mineur (Miner (general))	0,14	0,05	253
Mélangeur d'argile (Clay mixer)	0,13	0,04	19

Une matrice emploi exposition à la silice cristalline (MatEmESp pour Matriz Empleo/Exposición Española) a été établie en Espagne (Briceño Elizondo, 2011, Garcia *et al.*, 2013).

Pour la construction cette MEE, 482 titres d'emploi espagnols (Classification nationale des professions, jusqu'à 4 chiffres) ont été étudiés, sur la base de la structure, des informations, des critères et des contenus de la matrice emploi exposition finlandaise (FINJEM). Pour ajuster les estimations aux conditions d'exposition des travailleurs espagnols, les données obtenues par des mesures d'exposition, d'autres matrices d'exposition au travail et une analyse documentaire ont été utilisées.

Comme la matrice FINJEM, MatEmESp ne tient compte, dans les estimations de l'exposition à la silice, que des professions où au moins 5 % des travailleurs de la profession en question sont exposés à un niveau annuel moyen de 0,02 mg.m⁻³ de silice cristalline à un moment donné pendant la période de l'étude. La prévalence et l'intensité des données d'exposition ont été déterminées à partir des données recueillies dans FINJEM, des données provenant de mesures effectuées par un service de prévention des risques professionnels en Espagne, une revue de la littérature espagnole, des rapports techniques et d'autres matrices d'exposition à l'emploi contenant des informations sur l'exposition à la silice cristalline, ainsi qu'une recherche via la base de données Pubmed d'articles sur les professions et les caractéristiques d'exposition (intensité, prévalence), lorsque les données espagnoles n'étaient pas disponibles. Pour les professions pour lesquelles les informations sur la situation espagnole n'étaient pas suffisantes, les données d'exposition (prévalence et intensité) ont été estimées à partir de données provenant d'autres pays, en plus des données finlandaises. Trois niveaux de prévalences sont définis : faible (au moins 10 % des travailleurs ont été exposés), moyenne (entre 10 et 30 % des travailleurs ont été exposés) et élevée (plus de 30 % des travailleurs

sont exposés). L'intensité a été estimée quantitativement en calculant des valeurs ponctuelles sous la forme d'un niveau d'exposition annuel moyen pour chaque profession (mg.m^{-3}) ou d'une fourchette d'exposition annuelle pour chaque profession. La prévalence et l'intensité sont déterminées sur la période 1996 – 2005.

Trente neuf professions ont finalement été incluses dans MatEmESp parce qu'elles remplissaient les critères d'inclusion. Dans 46 % des professions ($n=18$) incluses, les travailleurs sont exposés à un niveau d'exposition annuel moyen supérieur à $0,05 \text{ mg.m}$ et 18 % des professions ($n=7$) égalent ou dépassent la valeur de $0,1 \text{ mgm}^{-3}$ (Briceño Elizondo 2011).

Les limites de cette matrice sont la rareté des données espagnoles (peu de données ou d'études publiées sur les expositions professionnelles à la silice cristalline), la difficulté d'accès aux dossiers d'évaluation des risques des entreprises (en raison du caractère confidentiel de ces données) et l'absence de système centralisé d'enregistrement ou de contrôle des expositions au niveau national (Briceño Elizondo, 2011). Une autre limite identifiée est liée au système de classification administrative des professions, et au recodage des professions du système finlandais vers le système espagnol.

La matrice est consultable sur internet³⁵. Les principaux résultats sont les suivants :

- L'emploi avec le niveau d'exposition le plus élevé ($\text{MG}=0,2 \text{ mg.m}$) associé à la prévalence la plus élevée (95%) est le « Tailleur, sculpteur et graveur de pierres de pierres » ;
- Cinq emplois ont un niveau d'exposition de $0,1 \text{ mg.m}^{-3}$: maçon (prévalence 95%), opérateurs de fours à verre, four à céramique et machines similaires (prévalence = 90%), plâtriers (prévalence 70%), céramistes, potiers et assimilés (prévalence 55%), mineurs (prévalence 50%).

Il est à noter que dans cette matrice emploi exposition, les fabricants de plan de travail en pierres reconstituées n'apparaissent pas.

Synthèse

Plusieurs matrices emplois-expositions concernant la silice cristalline ont été identifiées.

La plus informative est la matrice Matgéné car elle concerne la population professionnelle française. D'autres matrices ont été élaborées au niveau international, essentiellement structurées selon la matrice Finlandaise FINJEM. Ces matrices ont des critères d'inclusion et un codage des professions différents de Matgéné, toutefois elles mettent en lumière des emplois pour lesquels l'intensité et la prévalence d'exposition sont importantes, et confirment les résultats de Matgéné : Maçonnerie, travail du béton, terrassement, démolition, Tailleur, sculpteur et graveur de pierres de pierres, mineurs, ouvriers des industries extractives, etc.

Une baisse générale des niveaux et de la prévalence d'exposition est observée au fil du temps.

8.2.4 Enquête SUMER

8.2.4.1 Présentation générale

L'enquête Surveillance médicale des expositions des salariés aux risques professionnels (SUMER) est une enquête transversale qui a pour objectif de fournir une évaluation des expositions professionnelles des salariés aux nuisances ou aux situations de travail susceptibles d'être néfastes pour la santé. Cet état des lieux peut se faire en fonction du secteur d'activité, de la taille de l'établissement employeur et des caractéristiques personnelles et socioprofessionnelles du salarié. La coordination est assurée par la Direction de l'animation, de la recherche, des études et des

³⁵ <http://www.matemesp.org/>

statistiques (DARES) et par la Direction générale du travail (DGT) via l'Inspection médicale du travail (IMT).

Cette enquête se base sur l'expertise professionnelle du médecin du travail enquêteur. Celui-ci remplit le questionnaire (sauf pour la partie auto-administrée, qui concerne les risques psychosociaux) en collectant les déclarations du salarié lors de la visite médicale du travail et en s'appuyant sur sa propre expertise (connaissance du terrain et des procédés de travail spécifiques au poste, à l'entreprise ou au métier du salarié). En cas de doute sur une déclaration du salarié, le médecin peut réaliser une étude du poste de travail chaque fois qu'il le juge nécessaire.

Toutes les réponses concernant les expositions à des risques au travail concernent la dernière semaine travaillée : la prévalence d'exposition doit donc se lire en n'oubliant pas cette période de référence.

Cette étude est intéressante du fait de la grande taille de l'échantillon de salariés enquêtés, et de la régularité de l'enquête SUMER, qui autorise des comparaisons dans le temps sur un champ de salariés de plus en plus large (l'enquête SUMER est aujourd'hui représentative de plus de 95% des salariés travaillant en France métropolitaine).

La silice cristalline est un des risques chimiques (à côté de risques physiques et psychosociaux) investigués au cours de cette enquête. Les données d'exposition (intensité et durée d'exposition) sont fondées sur la déclaration du répondant, c'est-à-dire essentiellement sur ce que le médecin enquêteur sait, en tant qu'expert, des conditions d'exposition du poste de la personne concernée.

L'enquête de 2010 est la troisième édition de l'enquête réalisée selon la même méthodologie. Depuis 2003, de nouveaux thèmes sont abordés grâce à un auto-questionnaire : la perception qu'a le salarié de son travail et la relation qu'il fait entre sa santé et son travail. L'objectif, que sont venues nourrir les recommandations du Collège d'expertise sur les risques psychosociaux en 2011, est de calculer des indicateurs de risques psychosociaux comparables à ceux que l'on trouve dans d'autres enquêtes européennes depuis les années 1990, avec des éléments tirés des questionnaires de Karasek, Siegrist et Leymann. Ainsi, l'enquête SUMER s'inscrit-elle aujourd'hui dans un dispositif d'enquêtes incluant l'alternance de l'enquête SUMER elle-même, de l'enquête Conditions de travail (CT, qui existe depuis 1978), et de l'enquête Conditions de travail-Risques psychosociaux (CT-RPS, conduite en 2016 pour la première fois).

Une quatrième édition de l'enquête SUMER s'est déroulée sur la période 2016/2017 (SUMER 2017). Les résultats de cette enquête ont été transmis à l'Anses par la DARES dans le cadre d'une convention. Les données ont donc pu être analysées par le groupe de travail.

8.2.4.2 Résultats des enquêtes 2010 et 2017

Pour la collecte 2009-2010, 2 400 médecins du travail ou de prévention ont interrogé 47 983 salariés; il y a eu 5 957 cas de non-présentation à l'examen, refus ou impossibilité de répondre à l'enquête. Les données ont été redressées en fonction des caractéristiques des médecins-enquêteurs, les biais induits par la corrélation entre la fréquence des visites et les fréquences des expositions et ceux induits par la non-réponse totale ont été corrigés. Un calage sur marge a été réalisé en utilisant : le sexe, la tranche d'âge, la nationalité, le type de temps de travail, la catégorie socioprofessionnelle, le secteur d'activités regroupées et la taille d'établissement employeur. L'enquête couvre 21 606 951 salariés après redressement.

L'enquête 2017 a été réalisée par 1 243 médecins du travail enquêteurs sur la période d'avril 2016 à septembre 2017 auprès de 33 600 salariés. Le taux de réponse est de 81%. Les modalités de redressement des données sont identiques à l'enquête de 2010. Les 26 494 salariés ayant répondu à l'enquête représentent près de 25 millions de salariés après redressement.

Par rapport à l'enquête de 2010, il est à noter :

- Une inclusion de l'ensemble de la fonction publique d'Etat, notamment les enseignants de l'Education Nationale non inclus en 2010. La précédente édition de l'enquête SUMER avait déjà étendu le champ de la représentativité de l'enquête ;
- Une inclusion des départements des Antilles et de la Guyane dans l'échantillon ;

- Environ deux fois moins de répondants : la représentativité de l'enquête reste intéressante, bien que pour certains secteurs d'activité exposés à la silice cristalline cette représentativité est amoindrie du fait d'un nombre de répondants jugés insuffisant. Les effectifs par secteurs d'activité et par familles professionnelles sont en effet considérés comme significatifs lorsqu'ils correspondent à un minimum de 100 personnes interrogées.

Selon l'enquête 2010, 294 852 salariés sont exposés à la silice cristalline, soit 1,36% de la population salariée couverte par l'enquête. Selon l'enquête 2017, le nombre et la proportion de salariés exposés à la silice cristalline sont en augmentation. Ainsi, après redressement, 365 194 salariés sont exposés à la silice cristalline (1,47% de la population salariée), soit une augmentation de près de 24% par rapport à l'enquête de 2010. Toutefois, cette augmentation des effectifs se traduit par une hausse modérée de la prévalence des expositions parmi les salariés (0,11 point) (Cf. Tableau 35).

Tableau 35 : Nombre et proportion de salariés exposés à la silice cristalline d'après les enquêtes SUMER 2010 et 2017 (source données DARES)

Année de l'enquête	Nombre total de salariés couverts par l'enquête (effectif redressé)	Nombre de salariés exposés (effectif redressé)	Proportion de salariés Exposés à la silice cristalline(%)	Nombre de Répondants (effectif brut)
2017	24 787 985	365 194	1,47	26 494
2010	21 606 951	294 852	1,36	47 983

La nomenclature agrégée (NA 2008) permet de répondre aux besoins de la production de données de synthèse pour l'analyse économique et la diffusion et de faciliter les comparaisons internationales. Elle est associée à la Nomenclature des Activités Françaises (NAF) et regroupe les différentes classes selon plusieurs niveaux d'agrégation : 10, 17, 21, 38, 64, 88, 129 ou 138 postes. Le niveau d'agrégation en 38 postes (NA-A38) est un niveau intermédiaire entre section et divisions de la NAF et permet des comparaisons au niveau international. Les intitulés des sections et divisions de la NAF 2008 et ceux de la nomenclature agégée sont détaillés en Annexe 4. L'enquête SUMER présente l'avantage, parmi les enquêtes de la statistique publique, de détailler précisément l'information concernant le code NAF.

En 2017, comme en 2010, l'activité économique ayant la plus grande proportion de salariés exposés est le secteur de la « *construction* » avec un effectif redressé de 170 414 travailleurs exposés à la silice cristalline (contre 156 800 en 2010) ce qui représente 12,3% des travailleurs du secteur (contre 10,3% en 2010).

Suivent ensuite les secteurs « *Autres industries manufacturières ; réparation et installation de machines et d'équipements* », « *Métallurgie et fabrication de produits métalliques à l'exception des machines et des équipement* » et « *Fabrication de produits en caoutchouc et en plastique ainsi que d'autres produits minéraux non métalliques* », avec respectivement 9,3 %, 7,9% et 6,8% de travailleurs exposés à la silice cristalline contre respectivement 3,5%, 5,3% et 5,5 % en 2010 (Cf. Tableau 36).

En 2010, 43 % des salariés exposés à la silice cristalline ont eu une exposition de moins de 2 heures au cours de la dernière semaine travaillée, 33% une exposition de 2 à 10 heures et 13% une exposition supérieure à 20 heures. Selon cette étude, les « *ouvriers qualifiés du gros œuvre du bâtiment* » représentent la plus grande proportion (28,8%) et le plus grand nombre de salariés exposés (65 100 salariés) suivi des « *ouvriers non qualifiés du gros œuvre du bâtiment, des travaux publics, du béton et de l'extraction* » (N=50 500 salariés exposés, soit 17,9 %) (DARES 2015).

Il est à noter que les secteurs des « *industries extractives* » et de la « *cokéfaction et raffinage* » n'apparaissent pas dans les données publiées par la DARES, en raison d'un nombre trop faible de répondants dans ce secteur d'activité limitant la représentativité statistique ($N_{\text{répondant}} < 100$). Ces secteurs d'activité étant particulièrement concernés par le risque d'exposition à la silice cristalline,

les données relatives à ces secteurs d'activité ont toutefois été incluses dans l'exploitation réalisée par l'Anses à partir des données de l'enquête SUMER transmises par la DARES.

Ainsi près de 12 730 travailleurs seraient exposés à la silice cristalline dans le secteur des « industries extractives » (contre 7 900 en 2010) ce qui représente une proportion de 40,6 % de salariés exposés dans ce secteur (contre 37,2 % en 2010) (Cf. Tableau 36). Cependant ce résultat est à considérer avec prudence. En effet, la pondération utilisée pour ce secteur très spécifique et où les répondants sont très peu nombreux peuvent produire des distorsions.

Le secteur de la « cokéfaction et raffinage » comportait près de 5,3 % de salariés exposés en 2010 (estimation à partir d'un nombre de répondant égal à 88). D'après l'enquête de 2017, il n'y aurait pas de travailleurs exposés à la silice cristalline. Cette estimation est très certainement liée au plus faible nombre de répondants dans l'enquête 2017 par rapport à celle de 2010 ($N_{\text{répondant}} = 67$).

Tableau 36 : Secteurs d'activité avec la proportion de salariés exposés à la silice cristalline la plus élevée – Nomenclature agrégée (Source données : DARES)

Secteurs d'activité (nomenclature Agrégée)	Nombre total de salariés (effectif redressé)	Nombre de salariés exposés (effectif redressé)	Proportion de salariés exposés (% redressé)	Nombre de répondants (effectif brut)
<i>BZ</i> <i>Industries extractives</i>	<i>31 345</i> <i>(21 245)</i>	<i>12 728</i> <i>(7 900)</i>	<i>40,6</i> <i>(37,2)</i>	<i>36</i> <i>(68)</i>
FZ construction	1 389 532 (1 518 671)	170 414 (156 787)	12,3 (10,3)	1401 (2436)
CM Autres industries manufacturières ; réparation et installation de machines et d'équipements	294 742 (316 363)	27 292 (11 047)	9,3 (3,5)	309 (774)
CH Métallurgie et fabrication de produits métalliques à l'exception des machines et des équipement	249 168 (362 259)	19 632 (19 248)	7,9 (5,3)	543 (898)
CG Fabrication de produits en caoutchouc et en plastique ainsi que d'autres produits minéraux non métalliques	239 878 (341 972)	16 272 (18 778)	6,8 (5,5)	283 (739)
<i>CD</i> <i>Cokéfaction et raffinage</i>	<i>4 682</i> <i>(16 961)</i>	<i>0</i> <i>(891)</i>	<i>0</i> <i>(5,3)</i>	<i>67</i> <i>(88)</i>

En italique : secteurs d'activité avec moins de 100 répondants à l'enquête

Entre parenthèse : données de l'enquête 2010

Les secteurs d'activité comprenant le plus grand nombre de salariés exposés à la silice cristalline sont identiques selon les enquêtes 2010 et 2017 : « FZ – Construction », « NZ - Activités de services administratifs et de soutien », « CM - Autres industries manufacturières ; réparation et installation de machines et d'équipements », « CH - Métallurgie et fabrication de produits métalliques », « CG - Fabrication de produits en caoutchouc et en plastique ainsi que d'autres produits minéraux non métalliques », et « GZ - Commerce ; réparation d'automobiles et de motocycles ». Le nombre de salariés exposés a augmenté entre 2010 et 2017 dans les secteurs d'activité NZ, CM et FZ (Cf. Tableau 37).

Tableau 37 : Secteurs d'activité présentant le nombre de salariés exposés à la silice cristalline le plus élevé – Nomenclature agrégée (Source données : DARES)

Nomen. Agrégée	N Total (effectif redressé)	N exposés (effectif redressé)	% exposés (% redressé)	N répond. (effectif brut)
FZ - construction	1 389 532 (1 518 671)	170 414 (156 787)	12,3 (10,3)	1401 (2436)
NZ - Activités de services administratifs et de soutien	2 031 683 (1 408 147)	43 417 (15 009)	2,1 (1,1)	1 110 (2 762)
CM - Autres industries manufacturières ; réparation et installation de machines et d'équipements	294 742 (316 363)	27 292 (11 047)	9,3 (3,5)	309 (774)
CH - Métallurgie et fabrication de produits métalliques à l'exception des machines et des équipements	249 168 (362 259)	19 632 (19 248)	7,9 (5,3)	543 (898)
CG - Fabrication de produits en caoutchouc et en plastique ainsi que d'autres produits minéraux non métalliques	239 878 (341 972)	16 272 (18 778)	6,8 (5,5)	283 (739)
GZ - Commerce ; réparation d'automobiles et demotocycles	3 304 760 (3 157 808)	8 471 (11 304)	0,26 (0,36)	2 837 (6 022)

Entre parenthèse : données de l'enquête 2010

Pour affiner l'analyse par secteurs d'activité, une analyse des données selon la NAF 2008 (codée sur deux positions) a été réalisée.

Les travaux de construction spécialisés représentent le secteur avec le nombre de salariés exposés à la silice cristalline le plus important (N=131 698 en 2017 et 137 870 en 2010), soit environ 11,5 % de la population du secteur. Les autres secteurs d'activité représentant le plus grand nombre de salariés exposés sont le « *génie civil* » (22 324 travailleurs exposés en 2017), la « *construction de bâtiments* » (15 328 travailleurs exposés), et la « *Fabrication d'autres produits minéraux non métalliques* » (13 541 travailleurs exposés). Compte tenu du faible nombre de répondants pour l'enquête 2017 (N_{répondant} < 100), les résultats des secteurs « *Autres industries extractives* », « *Autres industries manufacturières* », « *Métallurgie* » et « *Fabrication d'autres produits minéraux non métalliques* » sont assortis d'une plus grande incertitude. Ces derniers secteurs sont également les secteurs d'activité avec la proportion de salariés exposés la plus importante. De manière générale, la proportion de salariés exposés par secteur d'activité semble avoir augmenté (Cf. Tableau 38).

Compte tenu des modalités de renseignement des variables informant l'intensité de l'exposition et sa durée, et de la disponibilité de données de mesures d'exposition via les bases de données COLCHIC et SCOLA de l'INRS (Cf. §8.3), il n'a pas été réalisé d'analyse des données « intensité » et « durée d'exposition » à la silice cristalline des enquêtes SUMER 2010 et 2017.

Tableau 38 : Secteurs d'activité de l'établissement employeur présentant la proportion de salariés exposés à la silice cristalline la plus importante - NAF 2008 2 digit – SUMER 2010 et 2017

NAF 2008	% exposés (% redressé)	N exposés (effectif redressé)	N répondants (effectifs bruts)
<i>08 - Autres industries extractives</i>	<i>35,84 (40,51)</i>	<i>9 340 (7 900)</i>	<i>30 (64)</i>
<i>32 - Autres industries manufacturières</i>	<i>20,05 (11,64)</i>	<i>13 315 (8 890)</i>	<i>91 (193)</i>
<i>24 - Métallurgie</i>	<i>19,11 (16,41)</i>	<i>5 071 (12 646)</i>	<i>70 (274)</i>
<i>23 - Fabrication d'autres produits minéraux non métalliques</i>	<i>18,45 (15,72)</i>	<i>13 541 (18 778)</i>	<i>85 (324)</i>
42 - Génie civil	17,27 (7,41)	22 324 (10 882)	186 (262)
41 - Construction de bâtiments	14,16 (5,10)	15 328 (8 035)	134 (238)
43 - Travaux de construction spécialisés	11,50 (11,35)	131 698 (137 870)	1075 (1936)
33 - Réparation et installation de machines et d'équipements	9,27 (1,10)	13 977 (2 050)	168 (427)
78 - Activités liées à l'emploi	5,45 (2,38)	36 349 (10 853)	179 (1028)
20 - Industrie chimique	4,65 (1,76)	7 023 (3 209)	315 (619)
25 - Fabrication de produits métalliques, à l'exception des machines et des équipements	3,74 (2,32)	7 476 (6 602)	415 (624)

En italique : secteurs d'activité avec moins de 100 répondants à l'enquête

Entre parenthèse : données de l'enquête 2010

8.2.4.3 Limites

Les limites des enquêtes SUMER sont liées au volontariat des médecins enquêteurs et aux modalités de l'enquête :

- caractère déclaratif des données d'exposition, même si l'expertise du médecin du travail est supposée y remédier ;
- données collectées concernant l'activité de la dernière semaine travaillée ;
- sensibilité du repérage des expositions probablement diminuée par le fait qu'une exposition n'est déclarée que si la réponse « oui » est cochée (en d'autres termes, soit l'on ne coche rien, soit l'on coche « oui », ce qui accroît certainement la fréquence des « non » par défaut).

La baisse de près de la moitié du nombre de questionnaires exploitables en 2017 par rapport à l'édition de 2010 n'affecte pas la qualité et la représentativité statistique de l'enquête (DARES, 2018). Toutefois, l'analyse est plus qualitative pour certains secteurs d'activité, du fait d'effectifs bruts parfois trop faibles pour que l'on puisse espérer, en les pondérant, être représentatifs au niveau du secteur concerné.

Synthèse :

Malgré les limites de ces deux enquêtes SUMER 2010 et 2017, ces dernières retrouvent les mêmes secteurs d'activité les plus concernés par une exposition à la silice cristalline : « Construction », « Autres industries manufacturières ; réparation et installation de machines et d'équipements », « Métallurgie et fabrication de produits métalliques à l'exception des machines et des équipements », « Fabrication de produits en caoutchouc et en plastique ainsi que d'autres produits minéraux non métalliques », « Industries extractives ». Les données des deux enquêtes montrent une augmentation de la proportion de salariés exposés à la silice cristalline dans ces secteurs (augmentation quantitativement mise en lumière pour les secteurs où les effectifs de répondants sont suffisants pour que la pondération puisse être utilisée à des fins de représentativité statistique du secteur ; augmentation jugée de manière plus qualitative pour les secteurs d'activité où, dans l'édition 2017 de l'enquête SUMER, le nombre de répondants était inférieur à 100).

8.3 Exploitation des données d'exposition des bases de données COLCHIC et SCOLA

En France deux bases de données d'expositions professionnelles à des produits chimiques co-existent : COLCHIC créée en 1987 et SCOLA en 2007. Ces deux bases contiennent des données de même nature, mais obtenues dans des contextes différents. La base de données COLCHIC recense l'ensemble des données d'exposition professionnelle recueillies dans les entreprises françaises par les Caisses d'Assurance Retraite et de la Santé au Travail (CARSAT) et l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS) dans le cadre d'actions de prévention. La base de données SCOLA est quant à elle alimentée par les organismes accrédités dans le cadre du contrôle réglementaire du risque chimique sur le lieu de travail (décret du 15 décembre 2009).

Une analyse comparative descriptive des deux bases de données a été effectuée sur la période 1987-2012 (Mater *et al.*, 2016). Les variables, les lieux de travail, les agents chimiques ainsi que les niveaux d'exposition renseignés dans ces deux bases ont été analysés. Sur cette période, la base de données COLCHIC contient 841 682 résultats de mesures d'air couvrant 670 agents chimiques et la base de données SCOLA en comprend 152 486 couvrant 70 agents chimiques. Il faut noter que 46% des résultats enregistrés dans la base de données SCOLA concerne des mesures d'amiante. Les mesures réalisées couvrent des industries et des professions similaires dans les deux bases et les résultats renseignés contiennent également les mêmes informations auxiliaires. Une analyse statistique des niveaux d'exposition pour tous les agents chimiques - dont la silice cristalline - dans les bases de données COLCHIC et SCOLA avec au moins 500 enregistrements dans chaque base de données a été réalisée. La conclusion de cette étude souligne la source d'information considérable que représentent ces deux bases de données. Le fait qu'elles résultent d'objectifs différents peut conduire à des stratégies de mesures différentes. En conséquence une attention particulière doit être portée à l'analyse comparative des résultats des deux bases pour un même agent chimique.

8.3.1 Données disponibles

Les données d'exposition relatives à la silice cristalline enregistrées dans les bases de données COLCHIC et SCOLA relatives concernent les 3 formes de silice cristalline : le quartz, la cristobalite et la tridymite. Pour l'analyse de ces données, les mesures de concentration en poussières alvéolaires non silicogène (PANS) sont également à considérer puisque la réglementation impose le respect d'un indice d'exposition calculé à partir des concentrations en silice cristalline et en poussières alvéolaires (Cf.5.1.2.1) :

$$IE = \frac{C_{PANS}}{V_{PANS}} + \frac{C_Q}{V_Q} + \frac{C_C}{V_C} + \frac{C_T}{V_T}$$

Avec : C_Q = concentration en quartz (mg.m^{-3}), V_Q = valeur limite du quartz = $0,1 \text{ mg.m}^{-3}$, C_C = concentration en cristobalite (mg.m^{-3}), V_C = valeur limite de la cristobalite = $0,05 \text{ mg.m}^{-3}$, C_T = concentration en tridymite (mg.m^{-3}), V_T = valeur limite de la tridymite = $0,05 \text{ mg.m}^{-3}$, C_{PANS} = concentration en poussières alvéolaires non silicogènes (mg.m^{-3}), V_{PANS} = valeur limite des poussières alvéolaires non silicogènes = 5 mg.m^{-3} .

Il est à noter que, contrairement à ce qui est réalisé dans la base de données SCOLA, le calcul de l'indice d'exposition dans la base de données COLCHIC est effectué en prenant en compte les concentrations en poussières alvéolaires totales et non pas les poussières alvéolaires non silicogènes, ce qui surestime légèrement le résultat.

Une extraction des données d'exposition relatives à la silice cristalline des bases de données COLCHIC et SCOLA sur les périodes 1997-2016 (COLCHIC) et 2007-2016 (SCOLA) a été effectuée par l'INRS, en vue d'une analyse descriptive par secteur d'activité, tâches et métiers.

Une première exploitation statistique des données par année, par secteurs NAF selon la Nomenclature des Activités Françaises rev. 2 de 2008, par code tâche, (référentiel interne aux bases de données COLCHIC et SCOLA permettant de décrire l'activité du salarié au moment du

mesurage), et par métiers selon le Répertoire Opérationnel des Métiers et des Emplois (ROME version 1.2 – 1999) de Pôle Emploi. a été réalisée par l'INRS. Cette exploitation a été réalisée à partir des résultats de mesure bruts non pondérés sur 8 heures, ni corrigés par un facteur de protection.

Pour chaque modalité d'un critère, sont donnés :

- Le nombre de mesures (Nb mesures) ;
- La moyenne arithmétique (Moy. Arith.) ;
- L'écart-type (SD) ;
- La moyenne géométrique (MG) ;
- L'écart-type géométrique (SG) ;
- La valeur minimale (Min) ;
- Les centiles 5, 25, 50 (médiane), 75, 90 et 95 (C5, C25, C50, C75, C90, C95) ;
- La valeur maximale (Max) ;
- Le pourcentage de résultats inférieurs à la limite de quantification (LQ).

Lorsque le résultat est donné inférieur à la limite de quantification dans les bases de données, la valeur prise en compte pour le calcul est LQ/2.

Lorsque le nombre de mesures est :

- compris entre 1 et 3 mesures, seul le nombre de mesures a été complété ;
- compris entre 4 et 10 mesures, le nombre de mesures, la moyenne arithmétique, les valeurs minimale et maximale ont été complétés ;
- supérieur ou égal à 11, l'ensemble des informations a été donné.

La durée de prélèvement des mesures retenues pour l'analyse statistique est comprise entre 61 et 480 minutes. L'étude de Mater *et al.* (2016) montre que les médianes des durées de prélèvements pour la mesure du quartz entre les deux bases de données COLCHIC et SCOLA sont proches, respectivement 349 min et 421 min, et peuvent être considérées comme représentatives d'une exposition sur la durée du poste de travail.

La base de données COLCHIC comprend des mesures individuelles et des mesures réalisées en ambiance, alors que la base de données SCOLA ne comprend que des mesures individuelles. Les mesures individuelles étant les plus pertinentes pour évaluer l'exposition, une extraction distincte des résultats issus des mesures d'ambiance a donc été réalisée.

8.3.2 Analyse descriptive globale

8.3.2.1 Nombre de mesures

La base de données COLCHIC comprend pour la période 1997-2016 environ 5900 mesures individuelles de silice cristalline ainsi qu'environ 4800 mesures d'ambiance et pour la période 2007-2016, 2650 mesures individuelles et 1575 mesures d'ambiance. La base de données SCOLA comprend 10 fois plus de mesures individuelles sur cette dernière période.

Il est à noter que les mesures de tridymite sont marginales parmi ces résultats.

Résultats inférieurs à la limite de quantification :

Dans les deux bases de données, il est observé une proportion importante de mesures dont le résultat est inférieur à la limite de quantification : supérieure à 92% pour la cristobalite, supérieur à 81% pour la tridymite. Pour le quartz, cette proportion est moindre, mais reste cependant élevée : 43% dans la base de données SCOLA et supérieure à 50% dans la base de données COLCHIC.

Les poussières alvéolaires non silicogènes (PANS) n'ont pas été quantifiées dans 6 à 30% des cas (Cf. Tableau 39).

Tableau 39 : Nombre de mesures dans les bases de données COLCHIC et SCOLA

	COLCHIC (1997-2016)				COLCHIC (2007-2016)				SCOLA (2007-2016)	
	Ind.	% < LQ	Amb.	% < LQ	Ind.	% < LQ	Amb.	% < LQ	Ind.	% < LQ
PANS*	5879	6	4823	8	2653	12	1575	20	27033	29
Quartz	5879	51	4822	52	2653	67	1574	51	27025	43
Cristobalite	5788	92	4720	93	2653	96	1575	96	23204	91
Tridymite	2	-	5	-	-	-	-	-	5609	81
IE	5879	-	4823	-	2653	-	1575	-	27033	-

* dans la base de données COLCHIC il s'agit de poussières alvéolaires totales

Ind. = Nombre de mesures individuelles

Amb.. Nombre de mesures en ambiance

% > LQ : Proportion de mesures dont le résultat est inférieur à la limite de quantification

8.3.2.2 Différence de métrologie entre les deux bases

Une différence de méthodes de mesures mise en œuvre est observée entre les deux bases de données. En effet, la quasi-totalité des résultats des mesures réalisées par les CARSAT et CRAMIF et intégrées dans la base de données COLCHIC sont issus de prélèvements effectués sur membrane filtrante à l'aide d'un cyclone et d'une analyse en DRX, alors que les mesures enregistrées dans la base de données SCOLA sont plus diversifiées : 79 % sont issues d'un prélèvement réalisé à l'aide d'un échantillonneur CIP10-A et 63 % des analyses sont effectuées en infra-rouge, contre 37% en DRX (Cf. Tableau 40). Les données transmises à l'Anses n'ont pas permis d'effectuer d'analyse différenciée des résultats selon la méthode de mesure mise en œuvre.

Tableau 40 : Méthodes de mesures des concentrations en silice cristalline enregistrées dans COLCHIC et SCOLA

Préleveur	Analyse	COLCHIC (%)	SCOLA (%)
Cyclone 100 mm, débit 1,7 L/min + membrane filtrante	DRX	99,8	14
	IR	0	7
CIP10-A	DRX	0,2	23
	IR	0	56

8.3.2.3 Fréquence cumulée

Dans la base de données COLCHIC, environ 14 % des mesures individuelles de quartz sont supérieures à la VLEP-8h établie pour le quartz et 3% pour la cristobalite. L'indice d'exposition est dépassé dans environ 12% des cas. Les résultats dans la base de données SCOLA montrent des dépassements moindres : environ 7% pour le quartz, 1% pour la cristobalite et 12% pour l'indice d'exposition.

Dans la base de données SCOLA, 97% des mesures de poussières alvéolaires sont supérieures à la VLEP-8h de 5 mg.m⁻³ et 96% dans la base de données COLCHIC (mesures individuelles) (Cf. Tableau 41).

Tableau 41 : Proportions de mesures supérieures aux seuils réglementaires (en %)

	Seuil réglementaire (mg.m ⁻³)	COLCHIC (1997-2016)		SCOLA (2007-2016)
		Ind.	Amb.	
Quartz	0,1	14	10	7
Cristobalite	0,05	3	2	1
Tridymite	0,05	NC	NC	NC
PANS*	5	4	3	3
Indice d'exposition	1	12	22	12

* dans la base de données COLCHIC il s'agit de poussières alvéolaires totales

NC = non calculé

Ind. = Proportion de mesures individuelles (%)

Amb. = Proportion de mesures en ambiance (%)

Une comparaison à d'autres seuils de concentrations (0,05 et 0,025 mg.m⁻³) a été réalisée par secteurs d'activité. Elle est décrite plus loin.

8.3.2.4 Analyse globales

Les graphiques sous forme de boîte à moustaches permettent de présenter de manière synthétique la distribution des résultats en visualisant la médiane, ainsi que les percentiles 5, 25, 75 et 95. Dans la suite du rapport, la légende des boîtes à moustaches est identique à celle qui est spécifiée sur la Figure 31.

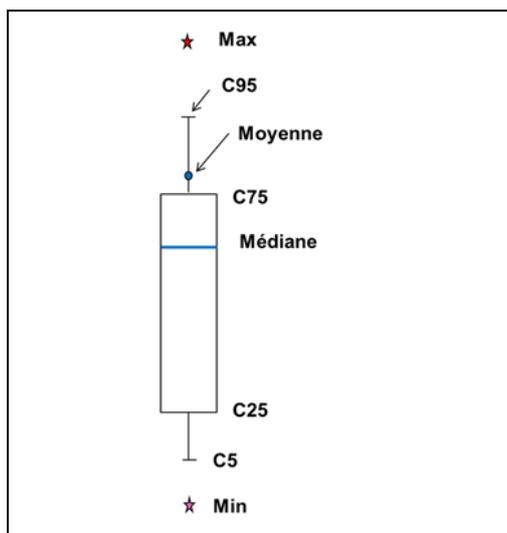


Figure 31 : Signification des boîtes à moustaches

La Figure 32 présente la distribution des concentrations en poussières alvéolaires issus des bases de données COLCHIC (1997-2016) et SCOLA (2007-2016). De manière globale, les mesures enregistrées dans la base de données COLCHIC sont supérieures aux mesures enregistrées dans

la base de données SCOLA. Les résultats des mesures d'ambiance dans la base de données COLCHIC sont inférieurs aux résultats des mesures individuelles.

Les données transmises à l'Anses n'ont pas permis d'effectuer une comparaison entre les résultats globaux issus de la base de données COLCHIC et issus de la base de données SCOLA sur la même période de temps. Cependant, les données annuelles globales étant disponibles pour chacune des deux bases, les moyennes géométriques annuelles des deux bases ont été comparées.

Sur la période 2007-2016, le ratio des moyennes géométriques annuelles des mesures de la base de données COLCHIC versus celles de la base de données SCOLA varie de 0,5 à 3,3 pour le quartz et 1,5 à 3 pour la cristobalite. Compte tenu de la différence entre les deux bases concernant les poussières alvéolaires (totales dans la base de données COLCHIC et non silicogènes dans la base de données SCOLA), le ratio n'a pas été calculé pour les poussières alvéolaires.

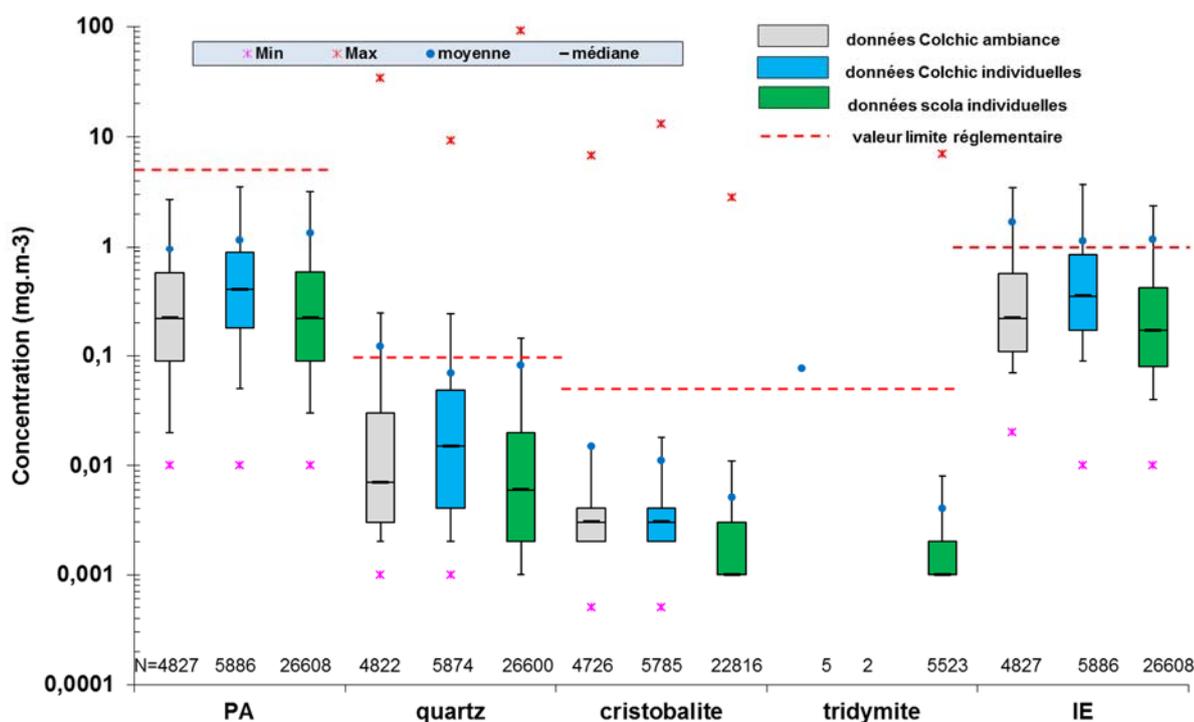


Figure 32 : Distribution des concentrations en poussières alvéolaires (PA (COLCHIC) et PANS (SCOLA)), quartz, cristobalite, tridymite et de l'indice d'exposition (IE) - Résultats globaux. COLCHIC (1997-2016) et SCOLA (2007-2016)

Tableau 42 : Ratio des moyennes géométriques (MG) des mesures individuelles de quartz entre les bases COLCHIC et SCOLA – période 2007-2016

	MG _{COLCHIC} / MG _{SCOLA}	
	Quartz	Cristobalite
2007	0,5	2,0
2008	-	-
2009	0,6	3,0
2010	0,9	3,0
2011	3,3	3,0

2012	2,5	3,0
2013	3,0	3,0
2014	1,4	1,5
2015	1,7	1,5
2016	1,5	2,0

Ces résultats sont concordants avec les observations effectuées par Mater et al. (2016) pour l'ensemble des polluants commun aux deux bases. La différence observée entre les deux bases peut être liée à la différence d'objectifs des mesures enregistrées dans ces deux bases : les mesures enregistrées dans la base de données COLCHIC sont réalisées dans un but de prévention et les mesures enregistrées dans la base de données SCOLA sont effectuées dans un cadre réglementaire de contrôle de l'exposition professionnelle, les stratégies mises en œuvre sont donc différentes.

Les mesures individuelles reflétant mieux l'exposition des travailleurs, seules ces dernières seront exploitées par la suite.

Compte tenu de la proportion importante de mesures de cristobalite et de tridymite inférieures à la limite de quantification, seules les données d'exposition au quartz ont fait l'objet d'une analyse détaillée (Cf chapitre 8.3.3). Les données d'exposition à la cristobalite et à la tridymite sont brièvement décrites au § 8.3.3.5.

8.3.3 Analyse des mesures d'exposition au quartz

8.3.3.1 Evolution temporelle – données globales

La Figure 33 représente l'évolution temporelle des concentrations en quartz, tous secteurs d'activité confondus. Il ne se dégage pas de tendance temporelle nette, toutefois une tendance pour un secteur d'activité donné peut être masquée par cette représentation globale.

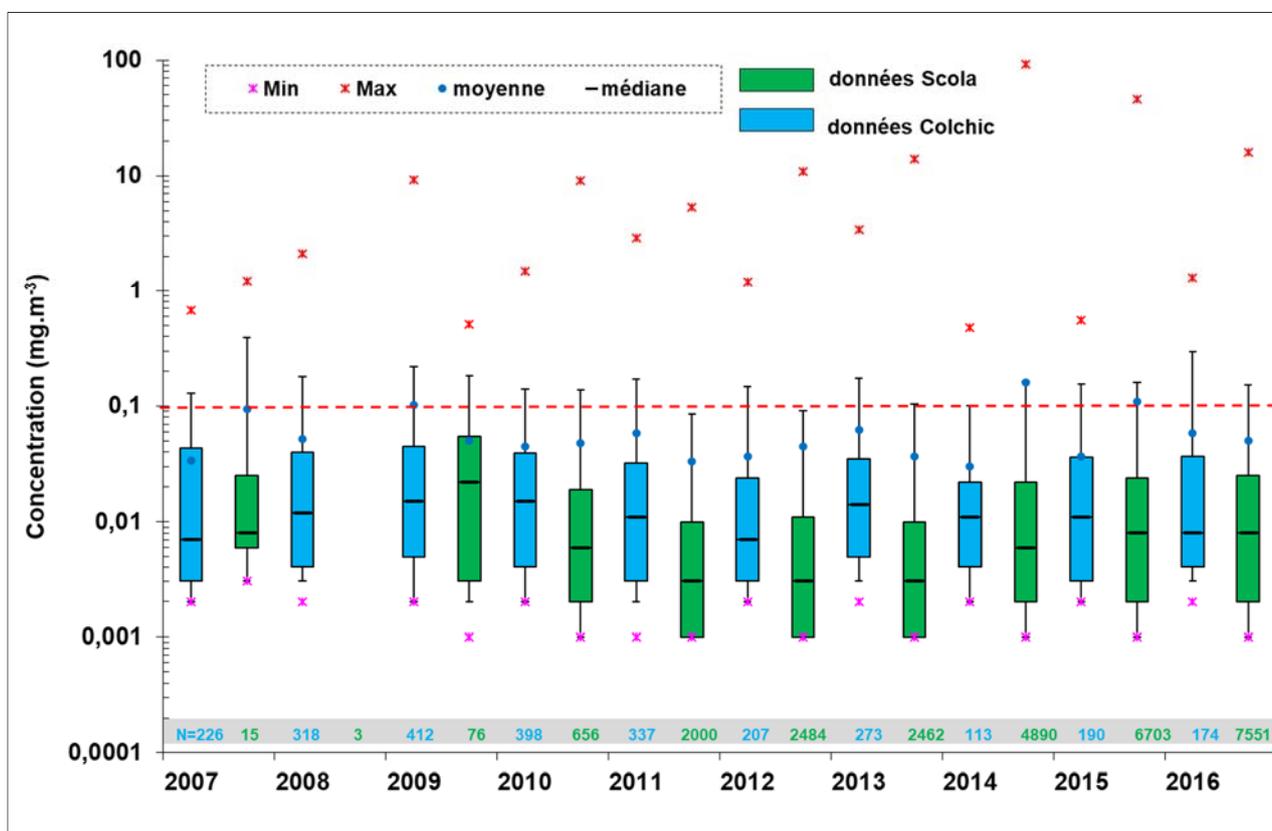


Figure 33 : Evolution annuelle des mesures d'exposition individuelles au quartz - COLCHIC et SCOLA, tout secteur d'activité confondu. Période 2007-2016.

8.3.3.2 Analyse par secteurs d'activité

8.3.3.2.1 *Différence entre les secteurs investigués*

Parmi les 38 secteurs de la nomenclature agrégée (NA-A38), 34 secteurs ont fait l'objet de mesures enregistrées dans la base de données SCOLA et 32 dans la base de données COLCHIC. Les secteurs ayant été le plus investigués sont identiques dans les bases de données COLCHIC et SCOLA, à savoir les « *industries extractives (BZ)* », la « *Fabrication de produits en caoutchouc et en plastique ainsi que d'autres produits minéraux non métalliques (CG)* », la « *Métallurgie et fabrication de produits métalliques à l'exception des machines et des équipements (CH)* » et la « *construction (FZ)* ». La hiérarchie des fréquences de mesures est toutefois différente dans les deux bases.

Ainsi, les « *industries extractives* » représentent 36% des mesures enregistrées dans la base de données SCOLA contre 4% pour la période 1997-2016 et 2% pour la période 2007-2016 dans la base de données COLCHIC. La « *métallurgie* » ne représente que 7% des mesures dans la base de données SCOLA contre 27% pour la période 1997-2016 et 29% pour la période 2007-2016 dans la base de données COLCHIC.

Les « *industries extractives* » sont le secteur d'activité le plus investigué dans la base de données SCOLA, à part quasi égale avec le secteur de la « *fabrication de produits en caoutchouc et en plastique ainsi que d'autres produits minéraux non métalliques* ». Le secteur de la « *construction* » est beaucoup moins représenté (3%). Dans la base de données COLCHIC, le secteur de la « *fabrication de produits en caoutchouc et en plastique ainsi que d'autres produits minéraux non métallique* » est le plus représenté avec 28% des mesures, suivi de la « *métallurgie* » (27%). Le secteur de la « *construction* » représente 14% des mesures (Cf. Figure 34).

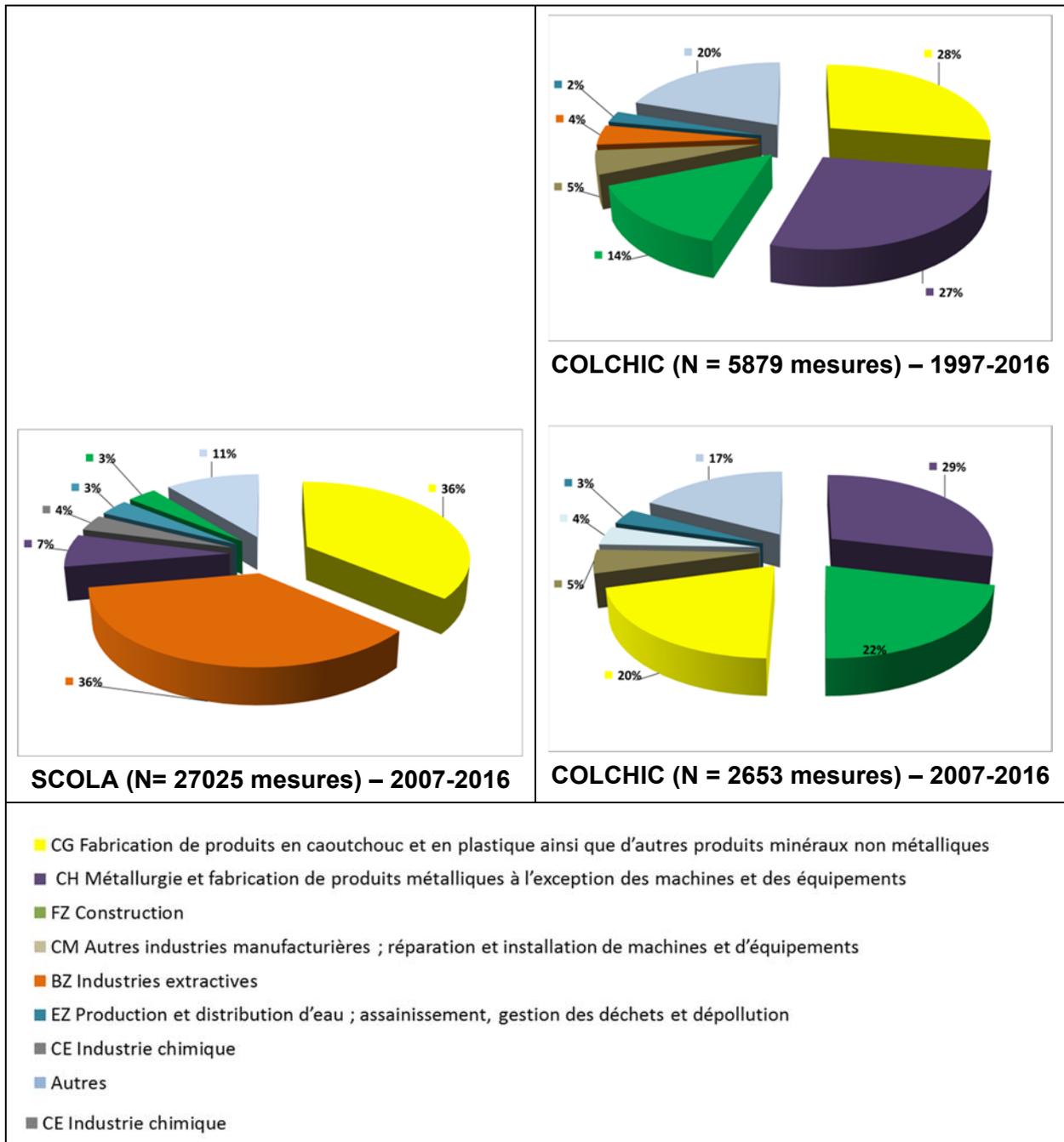


Figure 34 : Répartition des secteurs d'activité investigués en fonction du nombre de mesures d'exposition au quartz dans les bases de données COLCHIC et SCOLA (période 1997-2016) - - Nomenclature agrégée NA-A38

La nomenclature NAF 2-digit permet d'affiner l'analyse par secteurs d'activité. Les secteurs d'activité les plus représentés en nombre de mesures au sein de la base de données SCOLA sur la période 2007-2016 sont les « autres industries extractives », la « fabrication d'autres produits minéraux non métalliques » et la « métallurgie ». Dans la base de données COLCHIC, sur la même période, il s'agit de la « métallurgie », des « travaux de construction spécialisés », et de la « fabrication d'autres produits minéraux non métalliques » (Cf Figure 35).

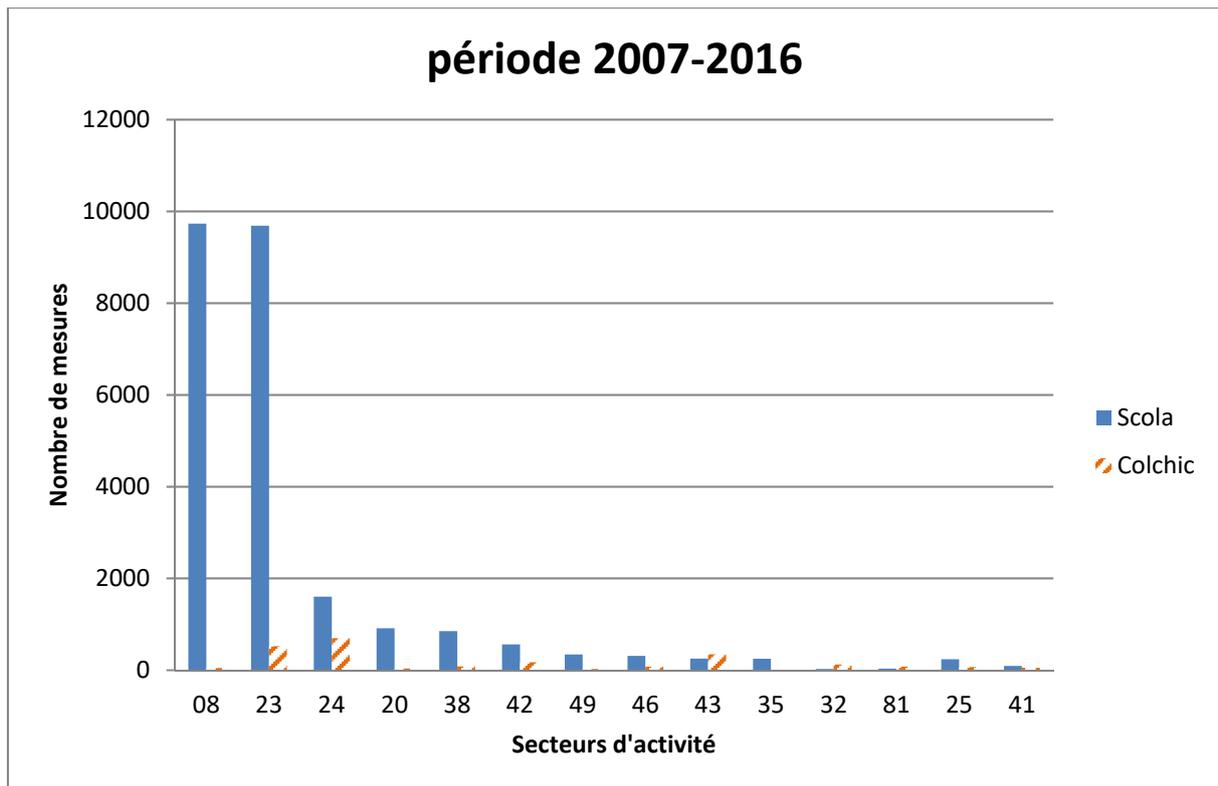


Figure 35 : Secteurs d'activité les plus représentés en nombre de mesures individuelles d'exposition au quartz – Nomenclature NAF-2 digit (SCOLA et COLCHIC, période 2007-2016)

La différence observée entre les deux bases pour le secteur des industries extractives pourrait être liée au changement de réglementation applicable à ce secteur qui doit depuis janvier 2014 se conformer au Code du travail pour ce qui est du contrôle du risque chimique et donc des mesures d'exposition professionnelle à la silice cristalline. Ce changement de réglementation a impliqué également une obligation d'enregistrer les mesures effectuées par les organismes accrédités dans ce secteur d'activité dans la base de données SCOLA. Comme le montre la Figure 36 le nombre de mesures réalisées dans ce secteur d'activité et enregistrées dans la base de données SCOLA augmente de manière notable à partir de 2014.

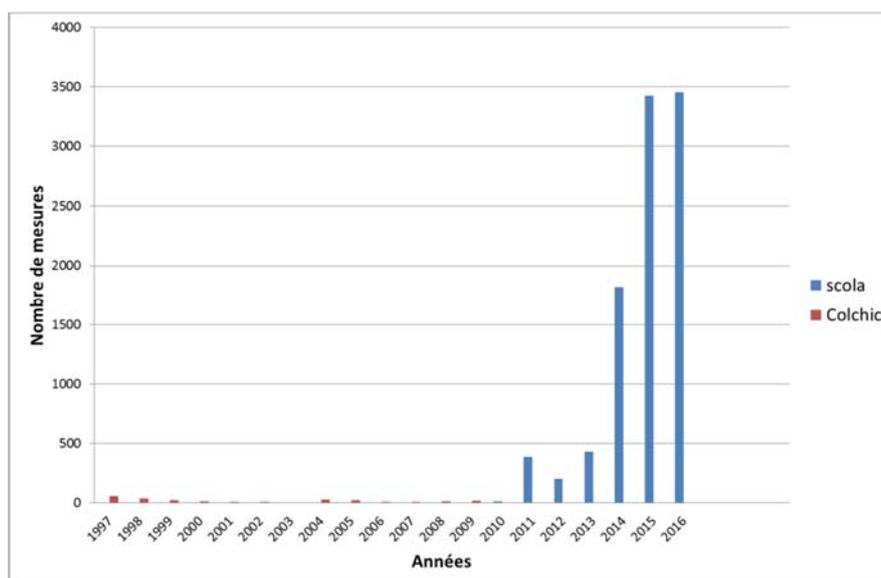


Figure 36 : Nombre annuel de mesures individuelles de quartz réalisées dans le secteur d'activité « 08 - Autres industries extractives » et enregistrées dans les bases SCOLA (2007 – 2016) et COLCHIC (1997-2016)

Dans la suite du rapport, afin de comparer les données enregistrées dans les bases de données SCOLA et COLCHIC, seules les mesures sur la période 2007-2016 ont été exploitées.

8.3.3.2.2 Secteurs d'activité avec les niveaux d'exposition en quartz les plus élevées

Dans la base de données SCOLA, le secteur d'activité pour lequel la médiane des mesures d'exposition au quartz est la plus élevée est le secteur « 41- Construction de bâtiments », avec une médiane à $0,173 \text{ mg.m}^{-3}$ (N = 91) supérieure à la VLEP-8h réglementaire, suivi du secteur « 87- Hébergement médico-social et social » avec une médiane à $0,064 \text{ mg.m}^{-3}$ (N = 15). Toutefois, concernant ce secteur d'activité, il est à noter que les tâches qui ont été investiguées sont les suivantes : « Décapage manuel à la brosse » (N=9), « Travaux de démolition » (N = 3), « Usinage par enlèvement de matière : tournage, perçage, alésage, fraisage, taraudage, filetage, mortaisage, rectifiage, moulurage, rainurage, rabotage, machines à fonctions multiples » (N=3).

De même pour le secteur « 94 - Activités des organisations associatives », pour lequel la médiane des mesures d'exposition au quartz est de $0,03 \text{ mg.m}^{-3}$, les tâches investiguées sont les suivantes : « Conduite de chariots de manutention » (N=33), « Conduite et surveillance de presse à injecter » (N=27), « Préparation des matières premières en général » (N=27), « Chargement, déchargement de silos/trémies, big-bags,.. » (N=21), « Transport mécanique des matières premières/produits intermédiaires » (N=18), « Réparation, maintenance, contrôle sur site (N=12), Conduite et surveillance de mélangeurs » (N=11), « Réparation, maintenance, contrôle en atelier d'entretien » (N=9), « Transport manuel des matières premières/produits intermédiaires » (N=6), « Préparation des résines destinées à la fabrication de pièces en matériaux composites » (N=2), « Conduite et surveillance d'installations de pesage, dosage » (N=1)

Les concentrations maximales en quartz ont été mesurées dans les secteurs : « 23 - Fabrication d'autres produits minéraux non métalliques », « 24 - Métallurgie », « 08 - Autres industries extractives » et « 42 - Génie civil » et sont extrêmement élevées : $91,86 \text{ mg.m}^{-3}$, $71,59 \text{ mg.m}^{-3}$, $32,89 \text{ mg.m}^{-3}$ et $10,9 \text{ mg.m}^{-3}$. En outre, les concentrations maximales en poussières alvéolaires non silicogènes mesurées dans ces secteurs sont également extrêmement élevées : respectivement $1178,73 \text{ mg.m}^{-3}$, 168 mg.m^{-3} , 522 mg.m^{-3} et 223 mg.m^{-3} .

Dans la base de données COLCHIC, les trois secteurs d'activité enregistrant les médianes des mesures d'exposition au quartz les plus élevées sont le secteur « 91 - Gestion des sites et monuments historiques et des attractions touristiques similaires » (médiane = $0,1 \text{ mg.m}^{-3}$), « 08 -

Autres industries extractives » (0,038 mg.m⁻³) et « 24 – Métallurgie » (médiane = 0,025 mg.m⁻³) (Cf. Tableau 43).

Les concentrations en quartz maximales mesurées sont nettement moins élevées que dans la base de données SCOLA, mais restent très élevées. Mesurées dans les secteurs : « 43 - Travaux de construction spécialisés », « 23 - Fabrication d'autres produits minéraux non métalliques », « 29 – Industrie automobile » et « 25 - Fabrication de produits métalliques, à l'exception des machines et des équipements », elles correspondent respectivement aux concentrations suivantes : 9,3 mg.m⁻³, 2,9 mg.m⁻³, 2,9 mg.m⁻³ et 2,1 mg.m⁻³.

Tableau 43 : Secteurs d'activité (NAF 2008) présentant les médianes des mesures d'exposition en quartz les plus élevées (période 2007-2016 – mesures individuelles).

SCOLA			COLCHIC		
Code NAF	N	C50 (C25 – C75) mg.m ⁻³	Code NAF	N	C50 (C25 – C75) mg.m ⁻³
41 Construction de bâtiments	91	0,173 (0,01275 – 0,772)	91 Bibliothèques, archives, musées et autres activités culturelles	21	0,1 (0,017 – 0,13)
87 Hébergement médico-social et social	15	0,06432 (0,04701 – 0,1225)	08 Autres industries extractives	47	0,038 (0,005 – 0,073)
94 Activités des organisations associatives	167	0,03 (0,0025 – 0,11)	24 Métallurgie	698	0,025 (0,011 – 0,06075)
42 Génie civil	563	0,0105 (0,0335 – 0,03375)	81 Services relatifs aux bâtiments et aménagement paysager	78	0,0235 (0,0014 – 0,046)
29 Industrie automobile	140	0,0105 (0,00137 – 0,032)	27 Fabrication d'équipements électriques	52	0,021 (0,00237 – 0,0525)
08 Autres industries extractives	9733	0,0093 (0,003 – 0,0282)	29 Industrie automobile	13	0,021 (0,018 – 0,044)
24 Métallurgie	1601	0,008 (0,00278 – 0,026)	88 Action sociale sans hébergement	12	0,0155 (0,01175 – 0,02525)
84 Administration publique et défense ; sécurité sociale obligatoire	51	0,0079 (0,0035 – 0,01211)	82 Activités administratives et autres activités de soutien aux entreprises	11	0,015 (0,006 – 0,0195)
82 Activités administratives et autres activités de soutien aux entreprises	31	0,0065 (0,00105 – 0,0219)	23 Fabrication d'autres produits minéraux non métalliques	522	0,014 (0,004 – 0,044)
68 Activités immobilières	27	0,0065 (0,0019 – 0,0066)	49 Transports terrestres et transport par conduites	27	0,014 (0,006 – 0,0435)

En gras : valeur > 0,1 mg.m⁻³ ; N : nombre de mesures ; C50 : médiane ; C25 : percentile 25 des concentrations ; C75 : percentile 75 des concentrations

8.3.3.2.3 Secteurs d'activité pour lesquels la proportion de mesures d'exposition au quartz excédant les seuils définis est la plus élevée

Méthode :

Une reconstruction de la distribution des résultats de mesures d'exposition au quartz par simulation Monte-Carlo a été réalisée à l'aide du logiciel @risk, à partir des données disponibles (Min, C5, C25, médiane, C75, C90, C95 et max). Un échantillon de 10 000 mesures a été recréé à partir des distributions initiales et des effectifs (nombre de mesures) par secteur d'activité (NAF-2 digit), dès lors que les effectifs sur la période étaient supérieurs ou égaux à 30.

La proportion de mesures supérieures à différents seuils a été déterminée à partir de ces distributions cumulées reconstruites.

Les seuils de concentrations en quartz pris en compte correspondent à :

- La VLEP-8h réglementaire actuellement en vigueur en France, à savoir $0,1 \text{ mg.m}^{-3}$. Cette valeur correspond également à la VLEP-8h réglementaire européenne contraignante pour la silice cristalline alvéolaire ;
- La VLEP-8h réglementaire la plus basse existante établie pour la silice cristalline alvéolaire à $0,05 \text{ mg.m}^{-3}$ aux USA, et la valeur d'action la plus basse recommandée pour la silice cristalline alvéolaire à $0,025 \text{ mg.m}^{-3}$ (OSHA, ACGIH).

Résultats :

Les Tableau 44 et Tableau 45 présentent les secteurs d'activité pour lesquels la proportion de mesures supérieures aux seuils définis est supérieure à 5 % respectivement dans la base de données SCOLA et dans la base de données COLCHIC (mesures individuelles – période 2007-2016).

Dans 16 secteurs d'activité, plus de 5 % des mesures sont supérieures à la VLEP-8h actuellement en vigueur. Soixante et un pourcent des mesures réalisées dans le secteur « 41- Construction de bâtiments » et enregistrées dans la base de données SCOLA dépassent la valeur limite réglementaire de $0,1 \text{ mg.m}^{-3}$. Dans la base de données COLCHIC, environ 24% des mesures dans ce secteur dépassent également la VLEP-8h. La proportion de mesures réalisées dans les autres secteurs de la construction (« 42 – Génie civil » et « 43 - Travaux de construction spécialisés ») et supérieures à la VLEP-8h est, respectivement pour ces secteurs, de 13 et 7 % dans la base de données SCOLA, et de 9 et 5 % dans la base de données COLCHIC pour la période 2007-2016.

En considérant le seuil de $0,05 \text{ mg.m}^{-3}$, 22 secteurs d'activité enregistrent plus de 5% de mesures individuelles supérieures au seuil dans la base de données SCOLA et 18 dans la base de données COLCHIC. Ce nombre monte à 31 pour la base de données SCOLA et 22 pour la base de données COLCHIC si le seuil de $0,025 \text{ mg.m}^{-3}$ est pris en référence (Cf Tableau 44 et Tableau 45).

Tableau 44 : Secteurs d'activité pour lesquels la proportion de mesures individuelles d'exposition au quartz excédant les seuils de 0,1 ; 0,05 et 0,025 mg.m⁻³ est supérieure à 5 % - SCOLA – période 2007-2016

CODE NAF	N	P(C > 0,1) %	P(C > 0,05) %	P(C > 0,025) %
41 - Construction de bâtiments	91	61,32	69,1	73,02
87 - Hébergement médico-social et social	15	34,58	70,66	87,88
94 - Activités des organisations associatives	167	28,06	43,73	54,47
81 - Services relatifs aux bâtiments et aménagement paysager	31	24,3	24,74	24,95
42 - Génie civil	563	15,23	22,59	34,35
64 - Activités des services financiers, hors assurance et caisses de retraite	36	12,86	19,85	23,24
49 - Transports terrestres et transport par conduites	342	10,8	19,94	24,48
08 - Autres industries extractives	9733	8,87	18,81	29,18
70 - Activités des sièges sociaux ; conseil de gestion	72	8,02	17,73	24,49
24 - Métallurgie	1601	7,87	17,34	26,32
27 - Fabrication d'équipements électriques	227	7,64	14,8	21,05
43 - Travaux de construction spécialisés	253	7,26	14,07	22,54
23 - Fabrication d'autres produits minéraux non métalliques	9686	6,99	12,19	21,53
29 - Industrie automobile	140	5,86	17,98	33,08
68 - Activités immobilières	27	5,43	14,76	21,51
72 - Recherche-développement scientifique	181	5,17	8,92	15,53
84 - Administration publique et défense ; sécurité sociale obligatoire	51	-	14,52	27,66
25 - Fabrication de produits métalliques, à l'exception des machines et des équipements	239	-	12,2	22,2
71 - Activités d'architecture et d'ingénierie ; activités de contrôle et analyses techniques	159	-	9,24	19,33
52 - Entreposage et services auxiliaires des transports	54	-	-	18,25
46 - Commerce de gros, à l'exception des automobiles et des motocycles	312	-	6,14	10,57
01 - Culture et production animale, chasse et services annexes	18	-	6,7	9,97
28 - Fabrication de machines et équipements n.c.a.	147	-	-	9,79
82 - Activités administratives et autres activités de soutien aux entreprises	31	-	6,92	8,76
37 - Collecte et traitement des eaux usées	56	-	-	8,63
38 - Collecte, traitement et élimination des déchets ; récupération	849	-	-	8,07
35 - Production et distribution d'électricité, de gaz, de vapeur et d'air conditionné	248	-	-	8,05
22 - Fabrication de produits en caoutchouc et en plastique	109	-	-	7,49
30 - Fabrication d'autres matériels de transport	89	-	-	6,45
33 - Réparation et installation de machines et d'équipements	46	-	-	6,25
20 - Industrie chimique	913	-	-	5

N : nombre de mesures ; P(C>x) : proportion de mesure en %, supérieure au seuil x en mg.m⁻³

Tableau 45 : Secteurs d'activité pour lesquels la proportion de mesures individuelles d'exposition au quartz excédant les seuils de 0,1, 0,05 et 0,025 mg.m⁻³ est supérieure à 5 % - COLCHIC – période 2007-2016

CODE NAF	N	P(C > 0,1) %	P(C > 0,05) %	P(C > 0,025) %
91 - Bibliothèques, archives, musées et autres activités culturelles	21	50	65,1	72,5
41 - Construction de bâtiments	53	23,8	32,2	42,8
49 - Transports terrestres et transport par conduites	27	20,8	24,5	40,6
29 - Industrie automobile	13	20,7	24,5	45,6
08 - Autres industries extractives	47	18,1	41,5	59,8
24 - Métallurgie	698	16,5	32,5	50
23 - Fabrication d'autres produits minéraux non métalliques	522	12,3	23,7	40,8
27 - Fabrication d'équipements électriques	52	12,1	27	46,8
82 - Activités administratives et autres activités de soutien aux entreprises	11	9,9	16,6	23,5
43 - Travaux de construction spécialisés	346	8,9	18,2	24,1
25 - Fabrication de produits métalliques, à l'exception des machines et des équipements	66	7,9	9,7	19,8
71 - Activités d'architecture et d'ingénierie ; activités de contrôle et analyses techniques	11	7,8	12,5	37
81 - Services relatifs aux bâtiments et aménagement paysager	78	7,5	23,3	48,3
42 - Génie civil	172	5	14,5	22,5
77 - Activités de location et location-bail	13	-	21,6	40
88 - Action sociale sans hébergement	12	-	-	25,6
46 - Commerce de gros, à l'exception des automobiles et des motocycles	75	-	6,8	18,5
22 - Fabrication de produits en caoutchouc et en plastique	18	-	7,4	16,6
28 - Fabrication de machines et équipements n.c.a.	35	-	5	11,9
20 - Industrie chimique	35	-	-	7,7
32 - Autres industries manufacturières	123	-	-	5,7

N : nombre de mesures ; P(C>x) : proportion de mesure en %, supérieure au seuil x en mg.m⁻³

8.3.3.2.4 Evolution temporelle globale des mesures d'exposition au quartz par secteur d'activité

L'analyse temporelle a été réalisée pour les secteurs d'activité ayant les proportions les plus élevées de mesure supérieures aux seuils définis :

- « *Construction* » : codes NAF 41, 42, 43 ;
- « *Métallurgie et fabrication de produits métalliques à l'exception des machines et des équipements* » : Code NAF 24 + 25 ;
- « *Fabrication de produits en caoutchouc et en plastique ainsi que d'autres produits minéraux non métalliques* » : code NAF 22 + 23 ;
- « *Autres industries extractives* »: code NAF 08.

Ce sont des secteurs d'activité « historiques » pour lesquels des données de mesures sont disponibles depuis de nombreuses années.

Les données de COLCHIC montrent une baisse importante des niveaux d'expositions dans le secteur de la construction entre la période 1997-2003 et les années suivantes. A partir de 2003, il ne se dégage pas de tendance pour ce secteur d'activité (coefficient de Spearman = 0,14).

Il ne se dégage pas de tendance d'évolution temporelle pour les autres secteurs d'activité. Dans le secteur de la « *Métallurgie et fabrication de produits métalliques à l'exception des machines et des*

équipements », les données de la base SCOLA semblent néanmoins indiquer une légère augmentation des niveaux d'exposition.

De manière générale les données de mesures enregistrées dans la base de données SCOLA sont inférieures aux données dans la base de données COLCHIC, hormis pour le secteur de la construction (Figure 37).

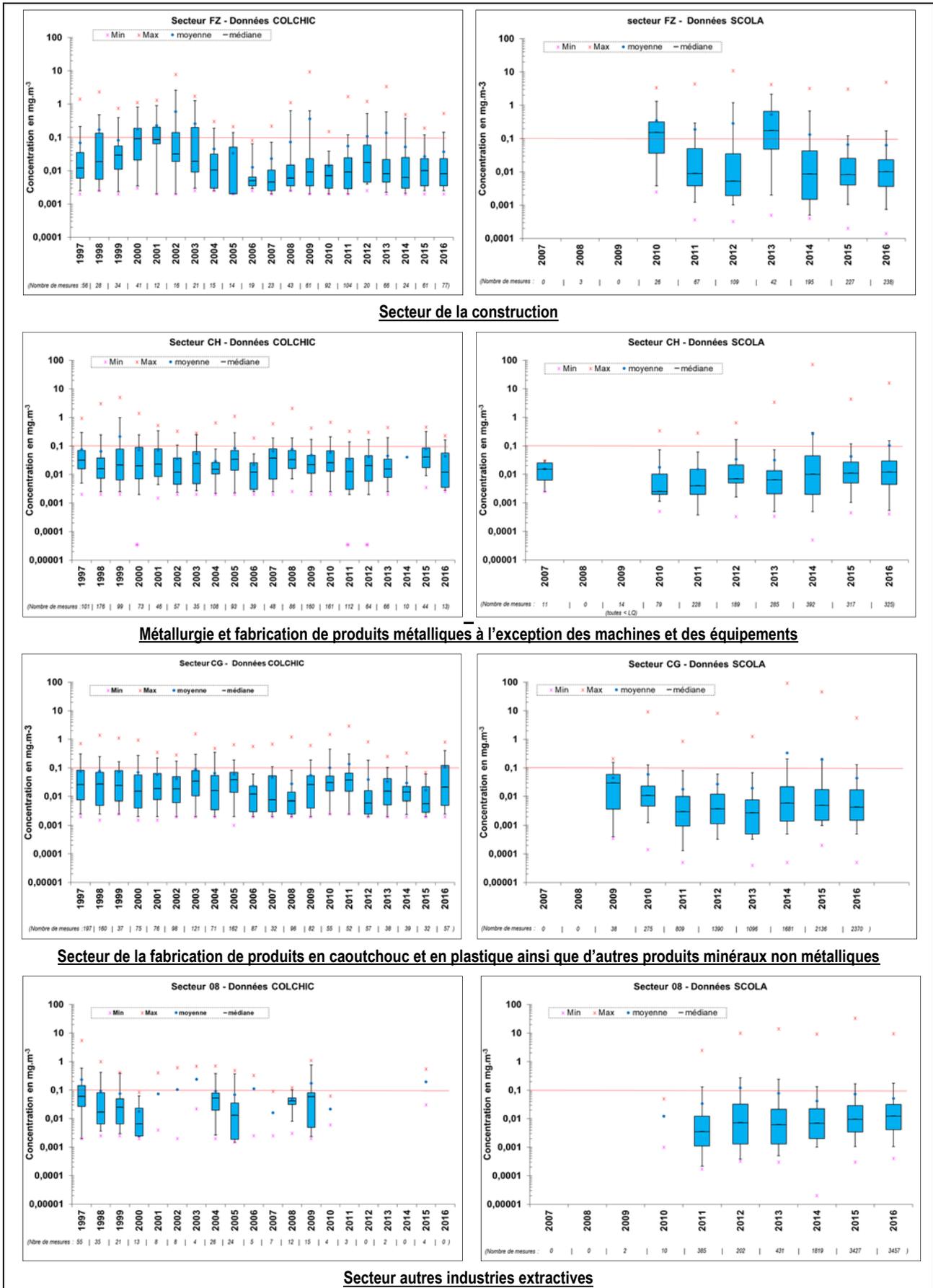


Figure 37 : Evolution temporelle des mesures d'exposition individuelles au quartz enregistrées dans COLCHIC et SCOLA pour 4 secteurs d'activité

8.3.3.2.5 Comparaison des mesures d'exposition au quartz au cours des périodes correspondant aux dates de réalisation des enquêtes SUMER 2010 et SUMER 2017

Méthode

Ne disposant pas de données en nombre suffisant sur une année par secteur d'activité, deux périodes temporelles ont été considérées pour apprécier l'évolution temporelle : 2009 à 2011 et 2015-2016. Ces deux périodes ont été retenues de façon à encadrer la période des enquêtes SUMER.

Un échantillon de 10 000 mesures a été recréé par simulation Monte-Carlo à partir des distributions initiales et des effectifs (nombre de mesures) de chaque année par NAF, dès lors que la somme des effectifs sur la période était supérieure ou égale à 30.

Par exemple pour le secteur NAF 23 :

- 2009 : 34 mesures => simulation de 310 « mesures fictives » au sein de la distribution recréée à partir des centiles disponibles ;
- 2010 : 270 mesures => simulation de 2461 « mesures fictives » ;
- 2011 : 793 mesures => simulation de 7229 « mesures fictives ».

Ces modalités ont été appliquées lorsque plus de 11 mesures par an et NAF étaient disponibles.

Lorsque 4 à 11 mesures étaient disponibles pour un couple NAF/période, des distributions log-normales ont été simulées avec les données disponibles (minum, moyenne et maximum). Le choix de la distribution log-normale est fondé sur la forme de la distribution de plusieurs couples NAF/période avec $N \geq 11$.

Lorsque moins de 4 mesures par couple NAF/Période étaient disponibles, il n'a pas été possible d'exploiter les données car les informations sur les mesures étaient insuffisantes.

Résultats :

SCOLA

Sur les 58 secteurs d'activité documentés (NAF 2008-2 digits) dans la base de données SCOLA, le pourcentage de mesures supérieures aux seuils de $0,1 \text{ mg.m}^{-3}$, $0,05 \text{ mg.m}^{-3}$ et $0,025 \text{ mg.m}^{-3}$ n'a pu être déterminé pour chacune des deux périodes temporelles que pour certains secteurs d'activité :

- Période 2009-2011 et 2015-2016: 11 secteurs d'activité (NAF-2digit) ((Cf. Tableau 47) ;
- Période 2009-2011 seulement : 1 secteur d'activité (NAF-2digit) supplémentaire, à savoir : « 84-Administration publique et défense ; sécurité sociale obligatoire » ;
- Période 2015-2016 seulement : 11 secteurs d'activité (NAF-2 digit) supplémentaires : « 10 - Industries alimentaires » ; « 22 - Fabrication de produits en caoutchouc et en plastique » ; « 28 - Fabrication de machines et équipements n.c.a. » ; « 30 - Fabrication d'autres matériels de transport » ; « 35- Production et distribution d'électricité, de gaz, de vapeur et d'air conditionné » ; « 37 - Collecte et traitement des eaux usées » ; « 43 - Travaux de construction spécialisés » ; « 46 - Commerce de gros, à l'exception des automobiles et des motocycles » ; « 71 - Activités d'architecture et d'ingénierie ; activités de contrôle et analyses techniques » ; « 73 - Publicité et études de marché » ; « 94 - Activités des organisations associatives ».

Les données concernant les secteurs d'activité pour lesquels la reconstruction des distributions n'a pu être réalisée que pour une seule des deux périodes temporelles sont présentées dans le Tableau 46. Cela concerne notamment le secteur « 43-Travaux de construction spécialisés ».

Tableau 46 : Proportion de mesures excédant les seuils considérés –Secteurs d'activité pour lesquels la reconstruction des distributions n'a pu être réalisée que pour une seule des deux périodes temporelles 2009-2011 ou 2015-2016 - SCOLA

Code	NAF intitulé	période de temps	P(C>0,1) %	P(C>0,05) %	P(C>0,025) %
10	Industries alimentaires	2015/16	0	0	3,73
22	Fabrication de produits en caoutchouc et en plastique	2015/16	2,44	4,36	10,61
28	Fabrication de machines et équipements n.c.a.	2015/16	1,88	4,17	12,72
30	Fabrication d'autres matériels de transport	2015/16	1,37	4,84	8,8
35	Production et distribution d'électricité, de gaz, de vapeur et d'air conditionné	2015/16	1,15	3,11	10,18
37	Collecte et traitement des eaux usées	2015/16	2,37	4,15	7,5
43	Travaux de construction spécialisés	2015/16	0,83	5,51	15,35
46	Commerce de gros, à l'exception des automobiles et des motocycles	2015/16	2,79	8,47	16,17
71	Activités d'architecture et d'ingénierie ; activités de contrôle et analyses techniques	2015/16	5,58	11,04	15,64
73	Publicité et études de marché	2015/16	0	0	0
84	Administration publique et défense ; sécurité sociale obligatoire	2009/11	0,16	34,82	52,98
94	Activités des organisations associatives	2015/16	26,86	41,12	55,08

Les données concernant les 11 secteurs d'activité pour lesquels la reconstruction des distributions a pu être réalisée sur les deux périodes de temps montrent globalement une augmentation du nombre de mesures supérieures aux seuils considérés, avec une dispersion moindre sur la période 2015-2016 (Cf. Figure 38).

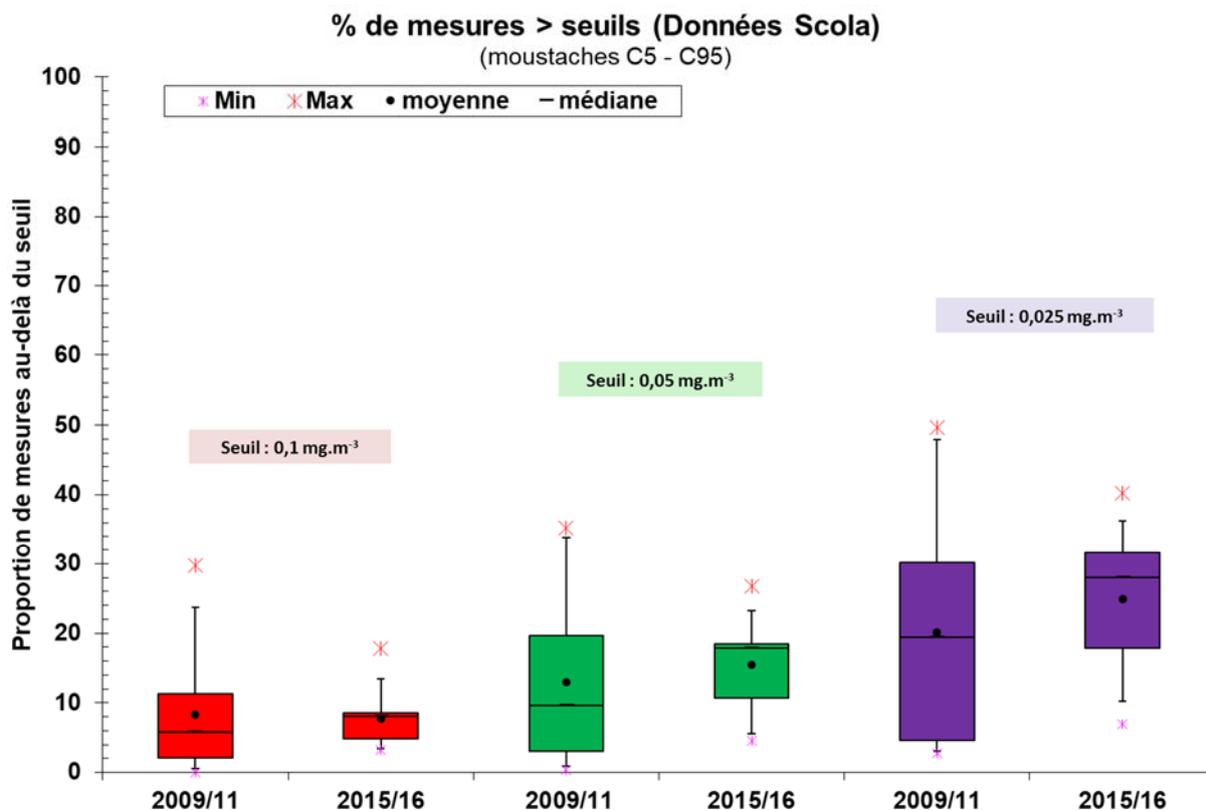


Figure 38 : Proportion de mesures d'exposition au quartz supérieures aux-seuils considérés –11 secteurs d'activité - SCOLA

Cette augmentation des niveaux d'exposition excédant les seuils considérés est observée pour les secteurs d'activité suivant : « *Autres industries extractives (08)* », « *Industrie chimique (20)* », « *Fabrication d'autres produits minéraux non métalliques (23)* », « *Métallurgie (24)* », « *Fabrication de produits métalliques, à l'exception des machines et des équipements (25)* », « *Fabrication d'équipements électriques (27)* », « *Collecte, traitement et élimination des déchets ; récupération (38)*, et *Recherche-développement scientifique (72)* »

Une baisse est observée pour les secteurs suivants : « *Industrie automobile (29)* », « *Génie civil (42)* » et « *Transports terrestres et transport par conduites (49)* ».

Les différences observées sont statistiquement significatives (test non paramétrique de Wilcoxon, p-value calculée inférieure au niveau de signification $\alpha=0,05$) (Cf. Tableau 47).

Une diminution de la fréquence des mesures excédant les seuils est observée pour le secteur de l' « *Industrie automobile (29)* », du « *Génie civil (42)* » et des « *Transports terrestres et transports par conduites (49)* ».

Tableau 47 : Données de mesures d'exposition au quartz par secteur d'activité (% de mesures au-delà des seuils considérés) – SCOLA – période 2009-2011 et 2015-2016

Code NAF(*)	P(C > 0,1) %			P(C > 0,05) %			P(C > 0,025) %		
	2009-2011	2015-2016		2009-2011	2015-2016		2009-2011	2015-2016	
08	6,69	9,09	↗	9,57	19,71	↗	19,43	32,21	↗
20	1,19	3,55	↗	1,46	4,53	↗	2,8	6,92	↗
23	6,21	7,88	↗	12,13	14,13	↗	21,25	21,8	↗
24	4,05	8,03	↗	9,78	18,05	↗	20,03	31,04	↗
25	0	8,05	↗	0,35	17,91	↗	4,7	24,13	↗
27	5,81	17,8	↗	7,82	26,77	↗	10,63	40,19	↗
29	15,99	5,62	↘	27,07	18,74	↘	39,02	32,3	↘
38	2,94	4,14	↗	3,62	7,34	↗	4,58	13,41	↗
42	29,71	8,26	↘	35,27	18,19	↘	49,63	30,01	↘
49	17,81	8,81	↘	32,4	17,76	↘	46,28	27,97	↘
72	0,98	3,25	↗	2,48	6,48	↗	3,35	13,86	↗

(*) Intitulé NAF 2008 :

08 - Autres industries extractives

20 - Industrie chimique

23 - Fabrication d'autres produits minéraux non métalliques

24 - Métallurgie

25 - Fabrication de produits métalliques, à l'exception des machines et des équipements

27 - Fabrication d'équipements électriques

29 - Industrie automobile

38 - Collecte, traitement et élimination des déchets ; récupération

42 - Génie civil

49 - Transports terrestres et transport par conduites

72 - Recherche-développement scientifique

↗ : Augmentation > 20% ; ↘ : diminution > 20% ; ↗ : Augmentation < 20% ; P(C>x) : proportion de mesures (%) exédant le seuil x en mg.m⁻³

COLCHIC

En considérant les données de la base de données COLCHIC, le pourcentage de mesures supérieures aux seuils de 0,1 mg.m⁻³, 0,05 mg.m⁻³ et 0,025 mg.m⁻³ a pu ainsi être déterminé pour 4 secteurs d'activité (NAF-2 digit) : la « Fabrication d'autres produits minéraux non métallique (23) », la « Métallurgie (24) », le « Génie civil (42) » et les « Travaux de construction spécialisés (43) ».

La part des mesures d'exposition au quartz excédant les différents seuils considérés a tendance à augmenter entre les deux périodes de temps, excepté pour le secteur de la « fabrication d'autres produits minéraux non métalliques », pour lequel le nombre de mesures supérieures au seuil de 0,025 mg.m⁻³ est en baisse (Cf. Tableau 48).

Tableau 48 : Données de mesures d'exposition au quartz par secteur d'activité (% de mesures au-delà des seuils considérés) – COLCHIC – période 2009-2011 et 2015-2016

Code NAF (*)	P(C > 0,1) %		P(C > 0,05) %		P(C > 0,025) %				
	2009-2011	2015-2016	2009-2011	2015-2016	2009-2011	2015-2016			
23	17,93	19,82	↗	34,37	31,4	↘	60,53	41,21	↘
24	14,83	20,99	↗	29,84	42,91	↗	50,73	62,58	↗
42	5,91	4,97	↘	14,03	15,8	↗	25,59	27,26	↗
43	9,31	10,45	↗	13,63	20,79	↗	20,92	30	↗

(*) Intitulé NAF 2008 :

23 - Fabrication d'autres produits minéraux non métalliques

24 - Métallurgie

42 - Génie civil

43 - Travaux de construction spécialisés

↗ : Augmentation > 20% ; ↘ : diminution > 20% ; ↗ : Augmentation < 20% ; P(C>x) : proportion de mesures (%) exédant le seuil x en mg.m⁻³

8.3.3.3 Analyse par secteur d'activité et tâches

Dans l'extraction des données transmises à l'Anses, les données d'exposition par tâche sont associées aux secteurs d'activité en codification NAF 5 digits.

Dans la base de données SCOLA, 1 888 couples secteur d'activité (NAF-5digit) / tâches sont enregistrés (N=27 025 mesures). N'ont été exploités pour cette analyse que les couples ayant fait l'objet de plus de 10 mesures, soit 410 couples représentant 21 561 mesures.

Dans la base de données COLCHIC sur la même période, 606 couples Secteur d'activité / tâches sont enregistrés (N=2 653 mesures). N'ont été exploités que les couples ayant fait l'objet de plus de 10 mesures, soit 55 couples représentant 1 174 mesures.

8.3.3.3.1 Couples tâche/secteur d'activité pour lesquels les niveaux d'exposition au quartz sont les plus élevés

SCOLA – Période 2007- 2016

Quatre couples NAF-4digit/tâche disposent d'une médiane supérieure à 0,1 mg.m⁻³, dont deux couples avec une médiane supérieure à 0,4 mg.m⁻³. Il s'agit des tâches « *autres travaux de gros œuvre, non codifié par ailleurs* » (Médiane = 0,472 mg.m⁻³, N=30) et « *Usinage, assemblage, soudage, collage, chaînes de montage, autres postes non codifiés par ailleurs* » (médiane = 0,402 mg.m⁻³, N=24) réalisées dans le secteur d'activité « *construction d'autres bâtiments* » (NAF 4120B). A noter que dans ces secteurs le percentile 25 des mesures est également supérieur à 0,1 mg.m⁻³.

Les deux autres tâches avec une médiane supérieure à 0,1 mg.m⁻³ sont les « *Travaux sur surfaces bétonnées: bouchardage, rectification, etc.* » dans le secteur de la « *Fabrication d'éléments en béton pour la construction (NAF 2361Z)* », et la « *Conduite et surveillance de mélangeurs* » dans le secteur de la « *Fabrication de carreaux en céramique (NAF 2331Z)* » (Cf. Tableau 49).

Tableau 49 : Couples secteurs d'activité / tâche ayant les médianes des mesures d'exposition au quartz les plus élevées – SCOLA 2007 -2016

CODE NAF	LIBELLÉ NAF	LIBELLÉ TÂCHE	NB RÉSULTATS	C50 (C25 – C75)
4120B	Construction d'autres bâtiments	Autres travaux de gros oeuvre, non codifiés, par ailleurs	30	0,472 (0,18225 – 1,5005)
4120B	Construction d'autres bâtiments	Usinage, assemblage, soudage, collage, chaînes de montage, autres postes non codifiés par ailleurs	24	0,402 (0,1535 – 0,79525)
2361Z	Fabrication d'éléments en béton pour la construction	Travaux sur surfaces bétonnées: bouchardage, rectification, etc	20	0,1525 (0,00298 – 0,533)
2331Z	Fabrication de carreaux en céramique	Conduite et surveillance de mélangeurs	11	0,138 (0,09475 – 0,2215)
2332Z	Fabrication de briques, tuiles et produits de construction, en terre cuite	Préparation des matières premières en général	36	0,0775 (0,01335 – 0,196)
2331Z	Fabrication de carreaux en céramique	Préparation des matières premières en général	14	0,0742 (0,0333 – 0,153)
2331Z	Fabrication de carreaux en céramique	Réparation, maintenance, contrôle sur site	13	0,0726 (0,0363 – 0,175)
2453Z	Fonderie de métaux légers	Opérations de remmoulage	15	0,061 (0,042 – 0,082)
9420Z	Activités des syndicats de salariés	Conduite et surveillance de presse à injecter	27	0,06 (0,0025 – 0,115)
2331Z	Fabrication de carreaux en céramique	Chargement, déchargement de silos/trémies, big-bags, ...	17	0,05882 (0,0317 – 0,0888)

En gras : valeurs > VLEP-8h de 0,1 mg.m⁻³ ; C50 : médiane ; C25 : percentile 25 des résultats de mesures ; C75 : percentile 75 des résultats de mesures

COLCHIC – mesures individuelles – Période 2007- 2016

Deux couples NAF/Tâches ont des médianes supérieures à 0,1 mg.m⁻³ : « *opération de finition, autres tâches non codifiées par ailleurs* » dans le secteur de la « *fonderie de fonte* » (médiane = 0,13 mg.m⁻³, N=18), et les « *travaux de gros oeuvre, autres tâches non codifiées par ailleurs* », dans le secteur de la « *gestion des sites et monuments historiques et des attractions touristiques similaires* » (médiane = 0,1 mg.m⁻³, N=14) (Cf. Tableau 50).

Tableau 50 : Couples secteurs d'activité / tâche ayant les médianes des mesures d'exposition au quartz les plus élevées – COLCHIC 2007 -2016

CODE NAF	LIBELLÉ NAF	LIBELLÉ TÂCHE	NB RÉSULTATS	C50 (C25 – C75)
2451Z	Fonderie de fonte	Opérations de finition : autres tâches non codifiées par ailleurs	18	0,13 (0,0725 – 0,19)
9103Z	Gestion des sites et monuments historiques et des attractions touristiques similaires	Travaux de gros œuvre : autres tâches non codifiées par ailleurs	14	0,1 (0,05 – 0,145)
2451Z	Fonderie de fonte	Ebavurage, ébarbage manuel (meule, bande abrasive, couteau)	45	0,081 (0,025 – 0,17)
2451Z	Fonderie de fonte	Usinage par abrasion mécanique : tronçonnage, sciage, limage, affûtage	33	0,074 (0,033 – 0,12)
4329A	Travaux d'isolation	Mise en œuvre de matériaux ou de produits isolants	16	0,07 (0,03475 – 0,1425)
2342Z	Fabrication d'appareils sanitaires en céramique	Emallage au trempé ou par pulvérisation	18	0,058 (0,023 – 0,1775)
2331Z	Fabrication de carreaux en céramique	Emallage au trempé ou par pulvérisation	14	0,052 (0,0395 – 0,061)
2451Z	Fonderie de fonte	Récupération des pièces décochées (manutention, accrochage sur support...)	46	0,0515 (0,02325 – 0,083)
2451Z	Fonderie de fonte	Sidérurgie et première transformation des métaux ferreux et non-ferreux : autres tâches non codifiées par ailleurs	43	0,043 (0,0115 – 0,135)
2451Z	Fonderie de fonte	Séparation des jets et masselottes	20	0,0395 (0,01375 – 0,085)

En gras : valeurs > VLEP-8h de 0,1 mg.m⁻³ ; C50 : médiane ; C25 : percentile 25 des résultats de mesures ; C75 : percentile 75 des résultats de mesures

8.3.3.3.2 *Couples tâche/Secteur d'activité pour lesquels la proportion de mesures d'exposition au quartz excédant les seuils définis est la plus élevée*

SCOLA 2007-2016 :

Pour 118 couples NAF/tâches, plus de 5% des mesures individuelles d'exposition sont supérieures à la VLEP-8h actuelle de 0,1 mg.m⁻³. Pour 4 couples, plus de la moitié des mesures excèdent ce seuil, à savoir :

- « *Autres travaux de gros œuvre, non codifiés, par ailleurs* » dans le secteur de la « *construction d'autres bâtiments (NAF 4120 B)* » ;
- « *Usinage, assemblage, soudage, collage, chaînes de montage, autres postes non codifiés par ailleurs* » dans le secteur de la « *Construction d'autres bâtiments (NAF 4120B)* » ;
- « *Conduite et surveillance de mélangeurs* » dans le secteur de la « *Fabrication de carreaux en céramique (NAF 2331Z)* » ;

- « *Travaux sur surfaces bétonnées: bouchardage, rectification, etc.* » dans le secteur la « *Fabrication d'éléments en béton pour la construction (NAF 2361Z)* ».

Près de 94% des mesures réalisées au cours de la tâche « *Autres travaux de gros œuvre, non codifiés, par ailleurs* » dans le secteur de la « *construction d'autres bâtiments (NAF 4120 B)* », sont supérieures à la VLEP-8h actuellement en vigueur, et 100% de ces mesures sont supérieures à 0,05 mg.m⁻³.

Cent quatre vingt deux couples NAF/tâches enregistrent plus de 5% des mesures supérieures à 0,05 mg.m⁻³, et pour 13 de ces couples la moitié des mesures excède le seuil de 0,05mg.m⁻³. Les secteurs d'activité concernés sont la « *construction de bâtiment (NAF 41)* », la « *Fabrication d'autres produits minéraux non métalliques (NAF 23)* », la « *Fabrication d'équipements électriques (NAF 27)* », les « *Autres industries extractives (NAF 08)* » et la « *Métallurgie (NAF 24)* » (Cf. Tableau 51).

Si le seuil de 0,025 mg.m⁻³ est pris en considération, alors 46 couples NAF/tâche enregistrent plus de la moitié des mesures excédant ce seuil (Cf. Annexe 5).

Les secteurs/tâches ayant la plus grande proportion de mesures au-delà du seuil concernent un faible nombre de mesures (≤ 30).

Pour les couples secteurs/tâches ayant fait l'objet d'au-moins 100 mesures (33 couples), les tâches ayant la plus grande proportion de mesures supérieures à 0,1 mg.m⁻³ sont réalisées dans les secteurs de la « *fabrication de ciment* », l' « *exploitation de gravières et sablières, extraction d'argiles et de kaolin* », la « *fabrication de briques, tuiles et produits de construction, en terre cuite* », ainsi que la « *construction de routes et autoroutes* » (Cf. Tableau 52).

Tableau 51 : Couples secteurs d'activité / tâche pour lesquels plus de la moitié des mesures d'exposition au quartz excède 0,05 mg.m⁻³– SCOLA 2007 -2016

Code NAF	Libellé NAF	Libellé tâche	N	P(C> 0,1) %	P(C> 0,05) %	P(C > 0,025) %
4120B	Construction d'autres bâtiments	Autres travaux de gros œuvre, non codifiés, par ailleurs	30	93,8	100	100
		Usinage, assemblage, soudage, collage, chaînes de montage, autres postes non codifiés par ailleurs	24	88,1	96,9	99,1
2331Z	Fabrication de carreaux en céramique	Conduite et surveillance de mélangeurs	11	72	89,8	97
2361Z	Fabrication d'éléments en béton pour la construction	Travaux sur surfaces bétonnées: bouchardage, rectification, etc.	20	58,8	67,1	71,4
2751Z	Fabrication d'appareils électroménagers	Emailage au trempé ou par pulvérisation	15	47,1	60,2	87,5
2332Z	Fabrication de briques, tuiles et produits de construction, en terre cuite	Préparation des matières premières en général	36	45,2	60,7	70,5
2331Z	Fabrication de carreaux en céramique	Réparation, maintenance, contrôle sur site	13	43,3	65,5	83,2
		Préparation des matières premières en général	14	41,8	64,8	94,1
0812Z	Exploitation de gravières et sablières, extraction d'argiles et de kaolin	Autres travaux de second œuvre ou d'entretien non codifiés par ailleurs	60	35,9	50,3	66,9
2352Z	Fabrication de chaux et plâtre	Conduite et surveillance de mélangeurs	14	33	59,8	86,6
9420Z	Activités des syndicats de salariés	Conduite et surveillance de presse à injecter	27	31,8	54,4	65,2
2331Z	Fabrication de carreaux en céramique	Chargement, déchargement de silos/trémies, big-bags, ...	17	23,4	58,2	86,1
2453Z	Fonderie de métaux légers	Opérations de remmoulage	15	11,2	64,5	85,9

N : nombre de mesures ; P(C>x) : proportion de mesures (%) supérieure au seuil x en mg.m⁻³

Tableau 52 : Couple secteurs d'activité / tâche pour lesquels plus de 5% des mesures excèdent 0,1 mg.m⁻³ et disposant d'au-moins 100 mesures – SCOLA 2007 -2016

Code NAF	Libellé NAF	Libellé tâche	N	P(C> 0,1) %	P(C> 0,05) %	P(C > 0,025) %
2351Z	Fabrication de ciment	Réparation, maintenance, contrôle en atelier d'entretien	141	25,2	39,6	46,8
		Contrôle, nettoyage, réparation ; autres tâches non codifiées par ailleurs	195	21,7	23,6	24,6
0812Z	Exploitation de gravières et sablières, extraction d'argiles et de kaolin	Conduite et surveillance de broyeurs	772	20,1	34,3	49,1
		Conduite et surveillance de concasseurs	537	17,7	25	49
		Réparation, maintenance, contrôle sur site	1198	17,2	25,7	43,5
2351Z	Fabrication de ciment	Conduite et surveillance de tamis ou de cribles	282	17,2	24,5	40,9
0812Z	Exploitation de gravières et sablières, extraction d'argiles et de kaolin	Conduite et surveillance de tamis ou de cribles	326	15,7	24,5	44,6
2351Z	Fabrication de ciment	Réparation, maintenance, contrôle sur site	377	15,3	22,3	31,3
0812Z	Exploitation de gravières et sablières, extraction d'argiles et de kaolin	Contrôle, nettoyage, réparation ; autres tâches non codifiées par ailleurs	247	13,8	23,2	41,6
2332Z	Fabrication de briques, tuiles et produits de construction, en terre cuite	Conduite et surveillance de machines à mouler	109	11,9	24,1	45,2
0812Z	Exploitation de gravières et sablières, extraction d'argiles et de kaolin	Réparation, maintenance, contrôle en atelier d'entretien	236	9,4	20	35,5
2351Z	Fabrication de ciment	Contrôle fabrication	184	9,4	15	23
		Réalisation d'essais, d'analyses physiques, chimiques, biologiques en laboratoire (ne concerne pas les laboratoires d'analyses médicales et hospitaliers, voir p	114	9,3	15,4	23,3
2332Z	Fabrication de briques, tuiles et produits de construction, en terre cuite	Réparation, maintenance, contrôle sur site	207	8,9	19,4	34,4
0812Z	Exploitation de gravières et sablières, extraction d'argiles et de kaolin	Réalisation d'autres travaux du BTP, non codifiés par ailleurs	171	7,7	9,2	9,9
0812Z		Autres travaux réalisés lors d'opérations d'extraction ou de forage	496	7	14,9	23,3
4211Z	Construction de routes et autoroutes	Conduite et surveillance de machine à attaque ponctuelle, foration à sec, enlèvement des déblais (marinage)	117	6,8	16,2	24,8
2332Z	Fabrication de briques, tuiles et produits de construction, en terre cuite	Conduite de chariots de manutention	212	6,5	15,4	24,3
0812Z	Exploitation de gravières et sablières, extraction d'argiles et de kaolin	Conduite et surveillance d'installations d'ensachage	178	6	15,2	29,6
		Conduite d'autres types de véhicules de transport	641	5,1	10,3	21,8

N : nombre de mesures ; P(C>x) : proportion de mesures (%) supérieure au seuil x en mg.m⁻³

8.3.3.4 Analyse par secteurs d'activité et métiers

Dans l'extraction des données transmises à l'Anses, les données d'exposition par métiers (en codification ROME) sont associées aux secteurs d'activité en codification NAF 5 digits.

Dans la base de données SCOLA, 3063 couples métier / secteur d'activité sont enregistrés soit 27025 mesures. N'ont été exploités que les couples ayant fait l'objet de plus de 10 mesures, soit 448 couples représentant 17 928 mesures.

L'exploitation n'a pas pu être réalisée pour 1 couple Métier/Secteur d'activité, en raison d'une erreur de reconstruction des distributions des résultats de mesure (totalité des mesures inférieures à la limite de quantification : « *Maçon* » (code métier 42131037) – « *Métallurgie de l'aluminium* » (NAF 2442Z))

Ainsi l'exploitation des données a été finalisée sur 447 couples métiers/NAF représentant 17 906 mesures.

Dans la base de données COLCHIC, 696 couples métiers / secteurs d'activité sont enregistrés (2 653 mesures). L'exploitation n'a été réalisée que pour 39 couples (représentant 955 mesures).

8.3.3.4.1 *Couples métiers-secteurs d'activité avec les niveaux d'exposition au quartz les plus élevés*

SCOLA – Période 2007 – 2016

Pour 8 couples métiers/NAF, la médiane des mesures individuelles d'exposition est supérieure à 0,1 mg.m⁻³. Pour les deux couples suivants, plus de 25 % des mesures sont supérieures à 0,1 mg.m⁻³ :

- « *Maçon-monteur industriel* » dans la « *Construction d'autres bâtiments (NAF 4120B)* » ;
- « *Finisseur* » dans la « *Construction d'autres ouvrages de génie civil n.c.a. (NAF 4299Z)* ».

Le Tableau 53 présente les 10 couples métiers/secteurs d'activité pour lesquels les médianes des mesures individuelles d'exposition à la silice cristalline sont les plus élevées.

Tableau 53 : Couples métier/secteur d'activité pour lesquels les médianes des mesures d'exposition sont les plus élevées – SCOLA 2007 -2016

CODE Métier	Libellé métier	CODE NAF	LIBELLÉ NAF	NB RÉSULTATS	C50 (C25 - C75)
42113021	Maçon-monteur industriel	4120B	Construction d'autres bâtiments	58	0,443 (0,163 - 1,03)
46121019	Finisseur	4299Z	Construction d'autres ouvrages de génie civil n.c.a.	20	0,437 (0,1855 - 2,42)
45411056	Palettiseur	2361Z	Fabrication d'éléments en béton pour la construction	14	0,264 (0,07825 - 0,50025)
45411003	Chef d'équipe à la finition (fonderie)	2451Z	Fonderie de fonte	13	0,154 (0,054 - 0,481)
42131047	Ouvrier d'exploitation des mines	0812Z	Exploitation de gravières et sablières, extraction d'argiles et de kaolin	14	0,13735 (0,01497 - 0,3025)
45232007	Conducteur de broyeur (céramique, matériaux de construction)	9420Z	Activités des syndicats de salariés	12	0,13 (0,06062 - 0,15)
44311006	Mécanicien d'entretien sur machines	2351Z	Fabrication de ciment	75	0,116 (0,01025 - 0,44875)
13221001	Agent de préparation	9420Z	Activités des syndicats de salariés	15	0,11 (0,00275 - 0,17)
46321020	Conducteur de presse	9420Z	Activités des syndicats de salariés	12	0,075 (0,0025 - 0,0975)
11211004	Agent technique (nettoyage)	4931Z	Transports urbains et suburbains de voyageurs	15	0,07345 (0,00884 - 0,19804)

En gras : valeur > 0,1 mg.m⁻³

COLCHIC – Période 2007-2016

Les couples métiers/secteurs d'activité, pour lesquels les médianes des mesures d'exposition sont les plus élevées, sont pour la plupart liés à l'activité de fonderie de fonte : « *Ouvrier de finition (ébarbage, fonderie)* », « *Ebarbeur-ébavureur (métallurgie)* », « *Ouvrier fondeur, Grenailleur, etc.* » Aucune médiane n'est supérieure à 0,1 mg.m⁻³ (Cf. Tableau 54).

Les niveaux maximaux enregistrés sont supérieurs à 0,1 mg.m⁻³ pour 22 couples métiers/NAF. Les maxima enregistrés concernent les couples suivants :

- « *Tailleur de pierre-marbrier* » / « *Taille, façonnage et finissage de pierres (NAF 2370Z)* » : 0,79 mg.m⁻³ ;
- « *Ouvrier de finition (ébarbage, fonderie)* » / « *Fonderie de fonte (NAF 2451Z)* » : 0,68 mg.m⁻³ ;
- « *Tailleur de pierre* » / « *Taille, façonnage et finissage de pierres (NAF 2370Z)* » : 0,68 mg.m⁻³.

Tableau 54 : Couples métier/secteur d'activité pour lesquels les médianes des mesures d'exposition sont les plus élevées – COLCHIC 2007 -2016

CODE Métier	Libellé métier	CODE NAF	LIBELLÉ NAF	NB RÉSULTATS	C50 (C25 – C75)
45411053	Ouvrier de finition (ébarbage, fonderie)	2451Z	Fonderie de fonte	54	0,0865 (0,0315 - 0,15)
45412025	Ebarbeur-ébavureur (métallurgie)	2451Z	Fonderie de fonte	16	0,0845 (0,03075 - 0,17)
45411039	Ebarbeur-ébavureur (métallurgie)	2451Z	Fonderie de fonte	19	0,081 (0,0405 - 0,16)
42124014	Monteur en isolation thermique	4329A	Travaux d'isolation	16	0,07 (0,03475 - 0,1425)
45232022	Emailleur en céramique (sur installation)	2342Z	Fabrication d'appareils sanitaires en céramique	18	0,058 (0,023 - 0,1775)
45212041	Ouvrier fondeur	2451Z	Fonderie de fonte	78	0,0465 (0,01525 - 0,07475)
44142022	Grenailleur	2451Z	Fonderie de fonte	11	0,046 (0,017 - 0,1535)
45213001	Agent de parachèvement (métallurgie)	2451Z	Fonderie de fonte	31	0,037 (0,0225 - 0,097)
47341014	Tailleur de pierre	2370Z	Taille, façonnage et finissage de pierres	14	0,031 (0,00562 - 0,14225)
45421017	Mouleur main (fonderie)	2451Z	Fonderie de fonte	48	0,03 (0,017 - 0,048)

En gras : valeur > 0,1 mg.m⁻³

8.3.3.4.2 Couples métier/secteur d'activité pour lesquels la proportion de mesures d'exposition au quartz excédant les seuils définis est la plus élevée

SCOLA – Période 2007-2016

Les métiers pour lesquels le plus grand nombre de mesures excède le seuil de 0,1 mg.m⁻³ sont :

- « *Finisseur* » dans la « *Construction d'autres ouvrages de génie civil n.c.a.* » (95% des mesures sont supérieures à 0,1 mg.m⁻³) ;
- « *Maçon – monteur industriel* » dans la « *construction d'autres bâtiment* » (88% des mesures sont supérieures à 0,1 mg.m⁻³) ;
- « *Palettiseur* » dans la « *fabrication d'éléments en béton pour la construction* » (72% des mesures sont supérieures à 0,1 mg.m⁻³).

Pour 8 couples métier/NAF, plus de la moitié des mesures d'exposition excède 0,1 mg.m⁻³. Plus de la moitié des mesures excède le seuil de 0,05 mg.m⁻³ pour 21 couples métier/NAF, et excède le seuil de 0,025 mg.m⁻³ pour 52 couples métiers/NAF.

Tableau 55 : Couple métier/secteurs d'activité pour lesquels plus de la moitié des mesures d'exposition excède 0,05 mg.m⁻³– SCOLA 2007 -2016

Code métier	Libellé métier	Code NAF	Libellé NAF	N	P(C> 0,1) %	P(C> 0,05) %	P(C > 0,025) %
46121019	Finisseur	4299Z	Construction d'autres ouvrages de génie civil n.c.a.	20	95	98,6	100
42113021	Maçon-monteur industriel	4120B	Construction d'autres bâtiments	58	88,4	96,5	98,6
45411056	Palettiseur	2361Z	Fabrication d'éléments en béton pour la construction	14	72,1	82,7	89,4
45411003	Chef d'équipe à la finition (fonderie)	2451Z	Fonderie de fonte	13	63,5	76,5	86
45232007	Conducteur de broyeur (céramique, matériaux de construction)	9420Z	Activités des syndicats de salariés	12	60,8	78,6	87,2
42131047	Ouvrier d'exploitation des mines	0812Z	Exploitation de gravières et sablières, extraction d'argiles et de kaolin	14	57,6	67,9	72,9
44311006	Mécanicien d'entretien sur machines	2351Z	Fabrication de ciment	75	53,8	65,6	71,5
13221001	Agent de préparation	9420Z	Activités des syndicats de salariés	15	52,3	64	69,8
45232035	Ouvrier d'imprégnation (céramique, matériaux de construction)	2751Z	Fabrication d'appareils électroménagers	15	47,2	60,2	87,4
11211032	Ouvrier de nettoyage	0812Z	Exploitation de gravières et sablières, extraction d'argiles et de kaolin	13	46,8	59,7	71,9
45232007	Conducteur de broyeur (céramique, matériaux de construction)	0812Z	Exploitation de gravières et sablières, extraction d'argiles et de kaolin	23	46,4	59	69,9
11211001	Agent de nettoyage	4931Z	Transports urbains et suburbains de voyageurs	27	45,6	51	63,4
11211004	Agent technique (nettoyage)	4931Z	Transports urbains et suburbains de voyageurs	15	44,7	59,1	68,7
44341004	Agent d'entretien polyvalent	0812Z	Exploitation de gravières et sablières, extraction d'argiles et de kaolin	48	41,3	50,1	65
13221001	Agent de préparation	2331Z	Fabrication de carreaux en céramique	12	34,6	63,9	100
43312005	Cariste	2331Z	Fabrication de carreaux en céramique	13	27,5	53,6	76,5
11211001	Agent de nettoyage	0812Z	Exploitation de gravières et sablières, extraction d'argiles et de kaolin	27	24,5	53,9	75,4
46321020	Conducteur de presse	9420Z	Activités des syndicats de salariés	12	23,8	58,6	67,2
45232032	Opérateur de production (céramique, matériaux de construction)	2361Z	Fabrication d'éléments en béton pour la construction	44	17,3	63	96
45412031	Employé au conditionnement (à la main)	0812Z	Exploitation de gravières et sablières, extraction d'argiles et de kaolin	12	11,3	53,8	77,9
45421017	Mouleur main (fonderie)	2453Z	Fonderie de métaux légers	13	4,6	55,4	81,4

N : nombre de mesures ; P(C>x) : proportion de mesures (%) supérieure au seuil x en mg.m⁻³

Les couples métiers/secteurs d'activité pour lesquels la proportion de mesures au-delà de 0,1 mg.m⁻³ est la plus importante bénéficie d'un faible nombre de mesures.

Pour les couples secteurs/métiers ayant fait l'objet d'au-moins 100 mesures (25 couples, représentant 7 731 mesures), les métiers ayant la plus grande proportion de mesures supérieures à 0,1 mg.m⁻³ sont identifiés dans les secteurs de la « fabrication de ciment » (« Mécanicien de maintenance », « Chef de carrière », « Pilote d'installation ») et de l'« exploitation de gravières et sablières, extraction d'argiles et de kaolin » (« Surveillant de concasseur », « Agent de maintenance polyvalent », « Pilote d'installation », « Mécanicien de maintenance, etc. ») (Cf. Tableau 56).

Tableau 56 : Couples métiers / secteurs d'activité pour lesquels plus de 5 % des mesures excèdent 0,1 mg.m⁻³ et disposant d'au moins 100 mesures – SCOLA 2007 -2016

Code métier	Libellé métier	Code NAF	Libellé NAF	N	P(C> 0,1) %	P(C> 0,05) %	P(C > 0,025) %
44311007	Mécanicien de maintenance	2351Z	Fabrication de ciment	220	22,7	25,3	41,9
45232040	Surveillant de concasseur (céramique, matériaux de construction)	0812Z	Exploitation de gravières et sablières, extraction d'argiles et de kaolin	248	20,6	38,1	59,5
44341009	Agent de maintenance polyvalent	0812Z	Exploitation de gravières et sablières, extraction d'argiles et de kaolin	407	20,2	29,4	45,5
45231013	Pilote d'installation (traitement de granulats)	0812Z	Exploitation de gravières et sablières, extraction d'argiles et de kaolin	125 4	19	32,6	49,2
42131014	Chef de carrière	2351Z	Fabrication de ciment	157	18,5	23,5	33,6
45231013	Pilote d'installation (traitement de granulats)	2351Z	Fabrication de ciment	528	15,9	24,9	42,4
44311007	Mécanicien de maintenance	0812Z	Exploitation de gravières et sablières, extraction d'argiles et de kaolin	194	12,2	24,6	42,5
43211013	Conducteur de dumper	0812Z	Exploitation de gravières et sablières, extraction d'argiles et de kaolin	216	8,5	18,9	30
52232024	Technicien laboratoire (matériaux)	0812Z	Exploitation de gravières et sablières, extraction d'argiles et de kaolin	123	7,4	10	25,8
43211018	Conducteur de tombereau	0812Z	Exploitation de gravières et sablières, extraction d'argiles et de kaolin	170	6,8	13,1	22,7
42131025	Conduiseur (carrières)	4211Z	Construction de routes et autoroutes	114	6,7	17,1	29,3
43312005	Cariste	2332Z	Fabrication de briques, tuiles et produits de construction, en terre cuite	260	6,1	15,8	23,6
61233001	Chef de carrière	0812Z	Exploitation de gravières et sablières, extraction d'argiles et de kaolin	109	5,8	15,9	24

N : nombre de mesures ; P(C>x) : proportion de mesures (%) supérieure au seuil x en mg.m⁻³

COLCHIC – Période 2007-2016 :

Parmi les 39 couples métiers/secteurs d'activité, ceux qui présentent la proportion la plus importante de mesures d'exposition excédant la valeur de 0,1 mg.m⁻³ sont les suivants (Cf Figure 39):

- « Tailleur de pierre-marbrier » dans le secteur « Taille, façonnage et finissage de pierres (NAF 2370Z) » ;
- « Emailleur en céramique (sur installation) » dans le secteur « Fabrication d'appareils sanitaires en céramique (NAF 2342Z) » ;
- « Ebarbeur-ébavureur (métallurgie) » dans la « Fonderie de fonte (NAF 2451Z) » ;
- « Grenailleur » dans la « Fonderie de fonte (NAF 2451Z) » ;
- « Ouvrier de finition (ébarbage, fonderie) » dans la « Fonderie de fonte (NAF 2451Z) » ;
- « Monteur en isolation thermique » dans les « Travaux d'isolation (NAF 4329Z) » ;
- « Tailleur de pierre » dans le secteur « Taille, façonnage et finissage de pierres (NAF 2370Z) ».

Parmi ceux-ci, pour 5 couples, plus de la moitié des mesures excèdent 0,05 mg.m : « Ouvrier de finition (ébarbage, fonderie) » en « fonderie de fonte », « Ebarbeur-ébavureur (métallurgie) » en « fonderie de fonte » (2 codes métiers associés), « Monteur en isolation thermique » dans les « Travaux d'isolation », et « Emailleur en céramique (sur installation) » dans le secteur « Fabrication d'appareils sanitaires en céramique ».

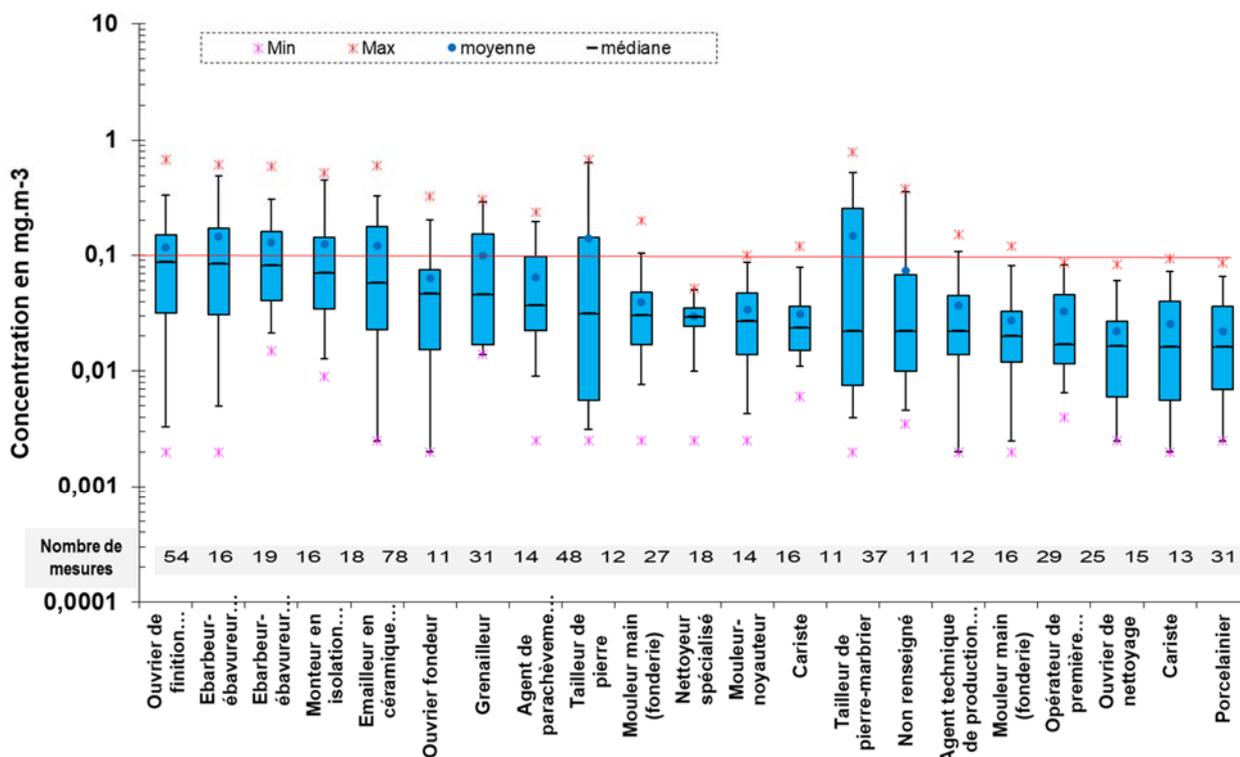


Figure 39 : Couples métiers/NAF pour lesquels les médianes des mesures d'exposition sont les plus élevées – COLCHIC – période 2007-2016.

8.3.3.5 Taux de quartz

Les données transmises n'ont pas permis d'effectuer une analyse du taux de quartz.

8.3.4 Analyse des mesures d'exposition à la cristobalite et à la tridymite

Cristobalite

Concernant les mesures d'exposition à la cristobalite, plus de 90% des résultats sont inférieurs à la limite de quantification que ce soit dans la base de données COLCHIC ou la base de données SCOLA. De ce fait les médianes, moyennes géométriques et percentiles 95 des mesures sont tous largement inférieurs à la valeur limite réglementaire de 0,05 mg.m⁻³, excepté pour 3 secteurs d'activité dans la base de données COLCHIC, ou le percentile 95 dépasse la valeur de 0,1 mg.m⁻³ : secteurs de l'« *industrie automobile* » (NAF 29), des « *activités d'architecture et d'ingénierie ; activités de contrôle et analyses techniques* » (NAF 71) et de l'« *industrie chimique* » (NAF 20). Dans la base de données COLCHIC, les niveaux maximaux sont observés dans le secteur de l'« *Industrie chimique* » (NAF 20) (2,1 mg.m⁻³) puis le secteur de la « *métallurgie* » (NAF 24) avec 0,29 mg.m⁻³

Les percentiles 95 des mesures d'exposition à la cristobalite les plus élevés dans la base de données SCOLA sont enregistrés dans le secteur de la « *construction de bâtiment* » (NAF 41, 0,046 mg.m⁻³), la « *Fabrication de produits métalliques, à l'exception des machines et des équipements* » (NAF 25, 0,02805 mg.m⁻³), et les « *Industries alimentaires* » (NAF 10, 0,0276 mg.m⁻³). Le secteur d'activité avec la médiane la plus élevée est le secteur de la « *construction de bâtiment* » (NAF 41).

Les niveaux d'exposition maximum observés pour la cristobalite dans la base de données SCOLA atteignent 2,8 mg.m⁻³ dans le secteur de la « *fabrication de produits minéraux* » (NAF 23), et 1,58 mg.m⁻³ dans le secteur de la « *métallurgie* » (NAF 24) (Cf. tableau en Annexe 6).

Tridymite

Aucune mesure de tridymite n'est enregistrée dans la base de données COLCHIC.

Dans la base de données SCOLA, les médianes des concentrations en tridymite par secteur d'activité sont toutes nulles, et les percentiles 95 inférieurs à 0,0084 mg.m⁻³. Les valeurs maximales ont été enregistrées dans les secteurs de la « *Fabrication d'autres produits minéraux non métalliques* » (NAF 23), des « *Autres industries extractives* » (NAF 08), de la « *Production et distribution d'électricité, de gaz, de vapeur et d'air conditionné* » (NAF 35), de l'« *Industrie chimique* » (NAF 20) et des « *Industries alimentaires* » (NAF 10) et correspondent respectivement à 7 mg.m⁻³, 0,21 mg.m⁻³, 0,11 mg.m⁻³, 0,095 mg.m⁻³ et 0,06875 mg.m⁻³. Les autres valeurs maximales sont inférieures à 0,025 mg.m⁻³.

8.3.5 Analyse de l'indice d'exposition

L'indice d'exposition n'a pas fait l'objet d'une analyse détaillée. Il est fortement dépendant des concentrations en poussières alvéolaires non silicogènes et en quartz. Les secteurs d'activité et les tâches pour lesquels l'indice d'exposition excède la valeur réglementaire de 1, sont les mêmes que ceux pour lesquels la VLEP-8h du quartz est dépassée (Cf. tableaux en Annexe 7) :

- Dans la base de données SCOLA, le secteur de la « *construction de bâtiment* » est le secteur d'activité pour lequel la médiane des mesures d'indice d'exposition est la plus élevée (2,2543). Les tâches pour lesquelles la médiane de l'indice d'exposition est la plus élevée sont les tâches « *Autres travaux de gros œuvre, non codifiés, par ailleurs* » et « *Usinage, assemblage, soudage, collage, chaînes de montage, autres postes non codifiés par ailleurs* » dans le secteur de la « *Construction d'autres bâtiments* », puis « *Travaux sur surfaces bétonnées: bouchardage, rectification, etc.* » dans le secteur de la « *Fabrication d'éléments en béton pour la construction* ».

- Dans la base de données COLCHIC, la médiane de l'indice d'exposition est la plus élevée dans le secteur « *Bibliothèques, archives, musées et autres activités culturelles* » (1,086). Les tâches pour lesquelles la médiane de l'indice d'exposition est la plus élevée sont les « *Opérations de finition : autres tâches non codifiées par ailleurs* » et « *Ebavurage, ébarbage manuel (meule, bande abrasive, couteau)* » dans le secteur de la « *fonderie de fonte* », puis « *Travaux de gros œuvre : autres tâches non codifiées par ailleurs* » dans la « *Gestion des sites et monuments historiques et des attractions touristiques similaires* ».

8.3.6 Conclusion

Même si les objectifs des mesures enregistrées dans chacune des bases de données sont différents (prévention pour de données COLCHIC, contrôle réglementaire pour la base de données SCOLA), les données sont complémentaires. Les secteurs d'activités investigués sont différents. Ainsi l'analyse des données de ces deux bases permet de couvrir un large champs de secteurs d'activité/tâches/métiers.

Le quartz est la forme de silice cristalline la plus largement analysée. La cristobalite et la tridymite, quasiment systématiquement recherchée conjointement avec le quartz dans la base de données SCOLA, ne sont généralement pas quantifiées (plus de 90% des mesures sont en deçà de la limite de quantification, pour chacune des deux bases de données).

De manière globale, les concentrations enregistrées dans la base de données COLCHIC sont supérieures aux concentrations enregistrées dans la base de données SCOLA pour les mêmes secteurs d'activité. Cette différence peut s'expliquer par la différence d'objectif de réalisation des mesures.

Les secteurs d'activité présentant les niveaux d'exposition les plus élevés sont :

- o « *Construction* » ;
- o « *Industries extractives* » ;
- o « *Fabrication d'autres produits minéraux non métalliques* » ;
- o « *Métallurgie* ».

Les tâches les plus exposantes sont les travaux de gros œuvre et les tâches d'usinage, assemblage dans le secteur de la construction de bâtiment, la conduite et surveillance de mélangeurs dans la fabrication de carreaux de céramiques.

Les métiers dont les niveaux d'exposition dépassent le plus fréquemment la valeur limite actuelle sont : « *finisseur* » (secteur « *construction d'autres ouvrages de génie civil* »), « *maçon-monteur industriel* » (secteur « *construction d'autres bâtiments* »), « *palettiseur* » (secteur « *Fabrication d'éléments en béton pour la construction* »), « *tailleur de pierre-marbrier* » (secteur « *taille, façonnage et finissage de pierres* »), « *ouvrier de finition (ébarbage, fonderie)* » (« *secteur fonderie de fonte* »), « *ébarbeur-ébavureur (métallurgie)* » (secteur « *fonderie de fonte* »).

L'analyse de ces données n'a pas mis en évidence de secteurs d'activité « émergents » en matière d'exposition à la silice cristalline.

8.4 Exploitation des données de la base de données MEGA

En 2006, le BGIA a publié un rapport compilant les données de la base de données MEGA (BGIA, 2006).

Les niveaux d'exposition moyens présentés sont une synthèse de mesures en zone respiratoire et de mesures en poste fixe, dont le poids de chaque type a été pondéré par des comités d'experts.

Ce rapport n'a pas été exploité compte tenu de la disponibilité de données françaises récentes via les bases de données COLCHIC et SCOLA.

8.5 Exploitation des données métrologiques issues de la littérature

Le principal objectif de cette recherche bibliographique, outre la connaissance des niveaux d'exposition, visait à identifier l'existence d'activités professionnelles exposées à la silice cristalline et qui n'auraient pas été recensées dans les bases de données COLCHIC et SCOLA.

Les données issues d'études menées dans d'autres pays sont présentées mais ne sont pas retenues pour la caractérisation ultérieure de l'exposition professionnelle (Cf. chapitre 9) à la silice cristalline en France en raison de différences possibles en termes d'activités, de méthodes de travail, d'usage et de quantités de silice utilisées. Les résultats obtenus lors de ces études ne sont ainsi pas nécessairement représentatifs de la situation française.

Recherche des sources de données d'exposition :

Une recherche de la littérature scientifique sur les publications parues depuis 2000 a été réalisée. Les bases de données Scopus et Pubmed ont été consultées pour identifier les études portant sur l'exposition à la silice cristalline. La période de recherche couvre les années 2000 à 2017. Les requêtes étaient les suivantes :

- Scopus : « (((TITLE-ABS-KEY (silica OR quartz OR tridymite OR cristobalite) AND PUBYEAR > 1999))) AND TITLE-ABS-KEY (concentration* OR sampl* OR measur*) AND TITLE-ABS-KEY (respirable) AND NOT TITLE-ABS-KEY (metabol*) »
- Pubmed : (((silica[Title/Abstract] OR quartz[Title/Abstract] OR tridymite[Title/Abstract] OR cristobalite[Title/Abstract]) AND ("2000/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))) AND (concentration*[Title/Abstract] OR sampl*[Title/Abstract] OR measur*[Title/Abstract]) AND (respirable[Title/Abstract]) NOT (metabol*[Title/Abstract]))

Une 1ère requête a été effectuée le 25/06/2016, et une mise à jour complémentaire le 11/01/2018 et juin 2018.

La littérature grise a également été prise en compte via une recherche auprès des organismes ayant publié des données d'exposition: HSE, IOM, IRSST, SPF, etc., ainsi qu'une recherche de thèses présentant des données d'exposition.

Sélection des documents :

Un premier tri sur titre et abstract a été réalisé afin de rejeter les articles hors sujets.

Un second tri, réalisé par deux lecteurs indépendants, a permis de sélectionner les études jugées pertinentes. Les critères de rejet étaient les suivants :

- Toute source de données dont le sujet ne concernait pas les niveaux d'exposition à la silice cristalline, ou l'évaluation des moyens de maîtrise des niveaux d'exposition à la silice cristalline ;
- Toute source de donnée en langue autre que le français ou l'anglais ;
- Toute source de donnée ne répondant pas aux critères de qualité scientifique : métrologie de réalisation des mesures (description du type de prélèvement, de la méthode d'analyse, des conditions de mesures, etc.) ;
- Les études réalisées dans les pays en développement car les conditions de travail sont très éloignées des conditions de travail en France. Les études retenues sont donc essentiellement des études européennes et nord-américaines ;
- Certaines études a priori exclues ont parfois été retenues car il s'agissait des seules études renseignant sur un secteur d'activité particulier ;
- Liens d'intérêt des auteurs.

L'évaluation des articles et extraction du contenu scientifique des articles sélectionnés a été réalisée via l'élaboration et le renseignement de fiches de lecture (la trame de ces fiches de lecture est disponible en Annexe 8).

Cinq grandes sections constituent ces fiches : (1) des éléments d'identification de la publication, (2) un recensement des résultats présentés (population étudiée, type d'exposition, méthode d'évaluation des expositions, données météorologiques (stratégie, prélèvement, analyse, etc.) résultats et conclusions des auteurs), (3) la formulation d'un commentaire critique de la part du lecteur sur la publication, (4) la possibilité d'établir une liste de références pertinentes à consulter citées dans cette publication, (5) la conclusion du lecteur sur la qualité méthodologique de l'étude et la pertinence à la retenir pour l'expertise.

8.5.1 Secteurs investigués

Le Tableau 57 présente les études retenues, secteurs d'activité investigués et pays. Parmi les études retenues, le secteur d'activité le plus investigué est le secteur de la construction.

Tableau 57 : Etudes retenues

Secteur d'activité	Pays	Référence
Agriculture	USA	Archer <i>et al.</i> , 2002, Lee <i>et al.</i> , 2004
	Canada	Green <i>et al.</i> , 1990 Popendorf <i>et al.</i> , 1982
	Afrique du Sud	Swanepoel <i>et al.</i> , 2009, Swanepoel <i>et al.</i> , 2010, Swanepoel <i>et al.</i> , 2011, Swanepoel <i>et al.</i> , 2018
Carbure de Silicium	Canada, Europe	Dion <i>et al.</i> , 2005
Chantiers routiers	USA	Middaugh <i>et al.</i> , 2012, Hammond <i>et al.</i> , 2016
Construction	USA	Akbar-Khanzadeh <i>et al.</i> , 2002, Rappaport <i>et al.</i> , 2003, Golla et Heitbrink (2004), Linch, 2002, Akbar-Khanzadeh <i>et al.</i> , 2007, Akbar-Khanzadeh <i>et al.</i> , 2010, Shepherd <i>et al.</i> , 2009, Garcia <i>et al.</i> , 2014, Yassin <i>et al.</i> , 2005
	Australie	Trompf <i>et al.</i> , 2015
	Pays-Bas	Van Deurssen <i>et al.</i> , 2014
	Angleterre	Galea <i>et al.</i> , 2015 Galea <i>et al.</i> , 2016
	Danemark	Kirkeskov <i>et al.</i> , 2016
	Nouvelles Zélande	McLean, Glass, t Mannelje, <i>et al.</i> , 2017
	Norvège	Bakke <i>et al.</i> , 2001, Bakke <i>et al.</i> , 2002
	Pays-Bas	Lumens <i>et al.</i> , 2001a Nij <i>et al.</i> , 2002, Tjoe Nij, Hohr, <i>et al.</i> , 2004
	Canada	Radnoff, Todor, <i>et al.</i> , 2014
	Différents secteurs industriels (pierres, céramique, verre, sablage, atelier peinture, etc...)	Iran
Canada		Radnoff, Todor, <i>et al.</i> , 2014
USA		Yassin <i>et al.</i> , 2005
Pierres artificielles	USA	Phillips <i>et al.</i> , 2013, Simcox <i>et al.</i> , 1999, Zwack <i>et al.</i> , 2016, Qi et Echt, 2016, Qi et Lo, 2016, Cooper <i>et al.</i> , 2015, Johnson <i>et al.</i> , 2017
Fracturation hydraulique	USA	Esswein <i>et al.</i> , 2013
Fabrication matériaux réfractaires	Taiwan	Chen <i>et al.</i> , 2007
Industrie extractive / Mines	USA	Verma <i>et al.</i> , 2011, Wickman <i>et al.</i> , 2002, Hwang <i>et al.</i> , 2017, Hedges <i>et al.</i> , 2010
	Australie	Brown et Rushton, 2005
	UK	Brown et Rushton, 2005
	Canada	Radnoff, Todor, <i>et al.</i> , 2014
Fonderie	Iran	Omidianidost <i>et al.</i> , 2016,
	Suède	Andersson <i>et al.</i> , 2009
	USA	Yassin <i>et al.</i> , 2005
Travailleurs brique	Népal	Sanjel <i>et al.</i> , 2017
Centrales électriques alimentées au charbon	USA	Hicks <i>et al.</i> , 2006

De rares études se sont intéressées à l'exposition des travailleurs dans le domaine agricole (Green *et al.*, 1990, Lee *et al.*, 2004, Swanepoel *et al.*, 2009, 2010, 2011, 2018), ou plus récemment le secteur de la découpe de plans de travail en pierre artificielle (Simcox *et al.*, 1999, Phillips *et al.*, 2013, Zwack *et al.*, 2016, Qi et Echt, 2016, Qi et Lo, 2016, Cooper *et al.*, 2015 et Johnson *et al.*, 2017). Ces deux secteurs d'activité, n'étant pas investigués dans les bases de données COLCHIC et SCOLA ont fait l'objet d'une analyse détaillée (Cf. § 8.5.3 et 8.5.4).

Plusieurs études se sont consacrées au secteur des industries extractives/travail de la pierre/mines aux USA (Wickman *et al.*, 2002, Verma *et al.*, 2011, Watts Jr *et al.*, 2012), au Royaume-Uni (Brown et Rushton, 2005) et en Australie (Hedges *et al.*, 2010). D'autres études portent sur différents secteurs industriels : pierres, céramique, verre, sablage, atelier peinture, etc... (Radnoff, Todor, *et al.*, 2014 ; Mohammadyan *et al.*, 2013 ; Tuomi *et al.*, 2014 ; Yassin *et al.*, 2005).

Les principaux résultats de ces études sont présentés dans le Tableau 58. Les secteurs d'activité présentant les concentrations maximales en silice cristalline sont les secteurs des Centrales électriques alimentées au charbon, des industries extractives/mines, de la fracturation hydraulique et de la fonderie.

Tableau 58 : Principaux résultats des niveaux d'exposition issus des publications retenues

Secteur d'activité	Niveaux d'exposition à la silice cristalline (mg.m ⁻³)			Référence
	min	max	MG _{min} - MG _{max}	
Carbure de Silicium	0,005	0,157	0,013 – 0,079	Dion <i>et al.</i> , 2005
Chantiers routiers	0,003 -	0,064 -	0,004 – 0,013 0,21 – 0,96	Hammond <i>et al.</i> , 2016, Middaugh <i>et al.</i> , 2012, Radnoff, Todor, <i>et al.</i> , 2014
Fracturation hydraulique	0,006	2,755	0,013 – 0,327	Esswein <i>et al.</i> , 2013
Fab. matériaux réfractaires	-	-	0,03 – 0,06	Chen <i>et al.</i> , 2007
Industrie extractive / Mines	nd	13,97	0,03 – 0,11	Verma <i>et al.</i> , 2011, Wickman <i>et al.</i> , 2002, Hedges <i>et al.</i> , 2010, Radnoff, Todor, <i>et al.</i> , 2014, Brown et Rushton, 2005, Hwang <i>et al.</i> , 2017
Fonderie	0,003 -	2,1 -	0,016 – 0,06 0,055 – 0,154	Andersson <i>et al.</i> , 2009, Omidianidost <i>et al.</i> , 2016, Yassin <i>et al.</i> , 2005,
Travailleur brique	0,026	0,810	0,071 – 0,331	Sanjel <i>et al.</i> , 2017
Centrales électriques alimentées au charbon	0,004	96 / 13	0,018 – 2,1	Hicks <i>et al.</i> , 2006

min : concentration minimale, *max* : concentration maximale, *MG_{min}* : moyenne géométrique minimale des concentrations ; *MG_{max}* : moyenne géométrique maximale des concentrations

Variabilité du taux de quartz :

Plusieurs études, essentiellement réalisées dans le secteur des industries extractives/mines aux USA se sont intéressées à la teneur en quartz dans les poussières alvéolaires et à ses variations (Cauda *et al.*, 2014, Chubb *et al.*, 2017, Hwang *et al.*, 2017).

Cauda *et al.* (2014) ont analysé le taux de quartz dans les poussières alvéolaires prélevées dans l'industrie des mines aux Etats-Unis entre 1997 et 2011. Ces échantillons ont été prélevés dans 4 types d'industries extractives (mines de métaux, extractions de minerais non métalliques, extraction de pierres et carrières de sables/granulats), et à 3 emplacements différents : en souterrain, au niveau du broyage et en surface. Le pourcentage de quartz était plus élevé et plus variable dans les mines de sable/granulats et les mines de métaux que dans les autres mines (8,2 à 8,9%). Cette étude souligne que quel que soit le type de mine, les taux de quartz dans les poussières alvéolaires prélevées au niveau du broyage et de la surface sont similaires (9,6% dans les mines de métaux, 5,8-6,2% dans les mines de minerais non métalliques, 5,9-6,8% dans l'extraction de pierres, et 11,0-9% dans les carrières de sables/granulats), mais nettement supérieurs aux taux de quartz déterminés dans les échantillons prélevés en souterrain (respectivement 5,3% ; 2,3% ; 3,1% et 11,2% pour chaque type de mines). Pour les industries du charbon, des métaux et non métaux le pourcentage de silice et la concentration en poussières alvéolaires étaient inversement liés : plus la concentration en poussières alvéolaires était faible et plus le taux de silice était élevé et variable.

Chubb *et al.* (2017) ont étudié en laboratoire la distribution granulométrique d'échantillons de poussières prélevés à partir de matières en vrac décantées dans différents secteurs de 3 mines d'or (Alaska, Nevada et Afrique du sud) et remis en suspension (échantillons de poussières aérosolisés en chambre puis prélevés l'aide d'un impacteur MOUDI (coupes à 18µm ; 10µm ; 5,6µm ; 3,2µm ; 1,8µm ; 1,0µm ; 560nm ; 180nm ; analyse de la SC par IFTR et DRX)). Cette étude montre que :

- la teneur en quartz du matériau n'est pas identique à la teneur en quartz dans la fraction alvéolaire : les teneurs en quartz des 3 échantillons dans le matériau s'échelonnaient entre 9 et 37%, et dans la fraction alvéolaire entre 3,7 et 18,5% ;
- la teneur en silice n'est pas constante entre les fractions granulométriques, et diffère selon les échantillons : dans les échantillons de poussières « Alaska » et « Nevada » la teneur en quartz diminue avec la granulométrie (respectivement 8,2 à 0,7% et 41,3 à 4,1%) , alors que pour l'échantillon « Afrique du Sud », la teneur en silice cristalline est beaucoup plus variable : elle augmente entre l'entrée et le 1^{er} étage de l'impacteur (17,8 à 27,8%), puis se stabilise (étages 1 à 4 : 27,8 – 27,5%), diminue (étage 5 et 6 : 20,2 et 13,9%), puis augmente (étage 7 et 8 : 30,8 et 46,8%).

Les auteurs précisent que l'effet de la distribution granulométrique de la silice cristalline sur la quantification précise de la silice cristalline dans les échantillons de poussières alvéolaires doit être évalué afin de déterminer si des effets dus à la taille des particules peuvent contribuer à une mauvaise classification de l'exposition des travailleurs.

Dans l'étude de Hwang *et al.* (2017), le pourcentage de quartz dans les poussières alvéolaires a été déterminé au niveau de différents postes de travail dans 6 mines de Taconite aux Etats-Unis. Le taux de quartz mesuré pour les différents postes investigués était en moyenne de 15% excepté pour le poste de granulation où le taux de silice cristalline était d'environ 5%. L'ensemble des mesures souligne une grande variabilité du taux de quartz (Cf. figure ci-dessous). Le coefficient de corrélation entre les concentrations en poussières alvéolaires et en silice cristalline alvéolaire varie de 0,02 pour le poste de concentration (*concentrating*) à 0,51 pour le poste de concassage (*crushing*). Selon les auteurs, la faible corrélation constatée au niveau du poste de concentration indiquant que les concentrations de silice cristalline sont indépendantes des concentrations de poussières alvéolaires, est probablement due aux processus de concentration qui éliminent la silice cristalline.

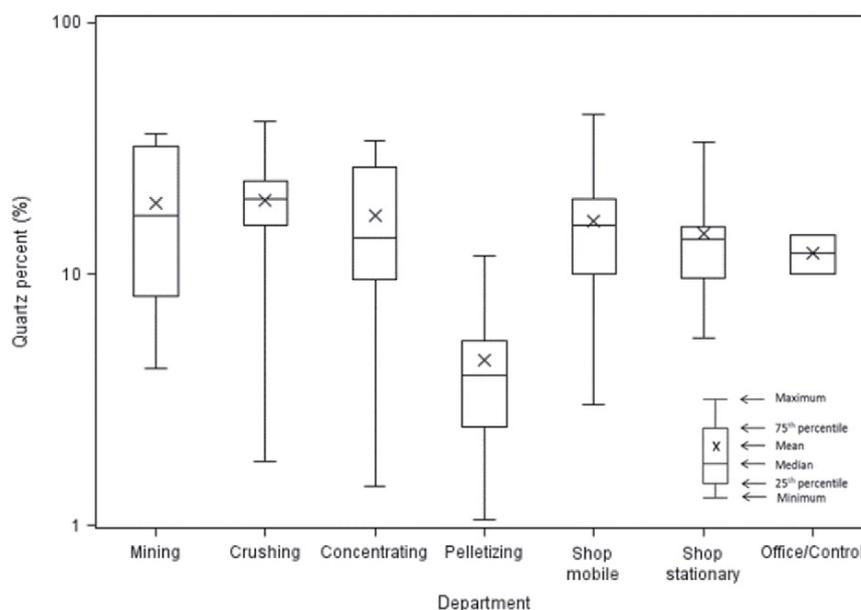


Figure 40 : Taux de quartz dans les poussières alvéolaires – Etude de Hwang *et al.* (2017)

Une autre étude réalisée dans le secteur des travaux routiers confirme également cette variabilité du taux de quartz : Hammond *et al.* (2016) se sont intéressés aux travaux de réfection routière et ont évalué l'exposition à la silice cristalline alvéolaire d'un opérateur de fraiseuses de chaussées d'asphalte et d'un travailleurs au sol sur deux chantiers différents. Dans le cadre de cette étude, ils ont déterminé la teneur en silice cristalline du matériau d'asphalte qui était à fraiser, ainsi que la teneur en silice cristalline dans les poussières alvéolaires mesurées lors des prélèvements sur les opérateurs. Le matériau du premier site contenait entre 7 et 23% de silice cristalline (moyenne 16%), et la teneur en silice cristalline des poussières alvéolaires prélevées s'échelonnait entre 0% (silice cristalline non-détectée) et 14%. Pour le second site, la teneur en silice cristalline dans le matériau était de 5 à 12% (moyenne 8%), et dans les poussières alvéolaires entre 0 (silice cristalline non détectée) et 9%.

Dans le secteur du bâtiment, le taux de quartz dans les poussières alvéolaires est également très variable comme le montre l'étude de Garcia *et al.* (2014). Dans cette étude qui visait à quantifier l'exposition de couvreurs à la poussière alvéolaire et à la silice cristalline alvéolaire lors de l'utilisation d'une scie circulaire à moteur électrique pour la découpe de tuiles en béton, les teneurs en silice cristalline des matériaux étaient comprises entre 19 et 26%, et les pourcentages de silice cristalline déterminés dans les poussières alvéolaires variaient de 4,7 à 14,4% pour les coupeurs/couvreurs (*cutter/roofer*) et de 0,6 à 15,8% pour les couvreurs (*roofer*).

8.5.2 Cas particulier du secteur de la construction

8.5.2.1 Étude de l'IRSST

Une recherche systématique de la littérature scientifique et technique des données d'exposition dans le secteur de la construction a été réalisée en 2011 par l'IRSST en vue de créer une base de données d'exposition dans ce secteur d'activité (IRSST, 2013 ; Beaudry *et al.*, 2013).

Cette étude compile les données issues de la littérature scientifique postérieures à 1990 (jusqu'en 2010), ainsi que des données de mesures réalisées par des organismes privés ou publics.

Après sélection, 116 documents ont été retenus présentant des données d'exposition. Soixante-sept documents présentent des informations sur les moyens de maîtrise de l'exposition.

Plus de 80% des données proviennent d'Amérique du Nord et 17% de pays européens.

Après stratification, codage (source de données, titre d'emploi, tâches, outils, matériaux, chantiers, etc.), ajustement au contexte québécois, l'IRSST a établi différentes statistiques descriptives des mesures d'exposition : selon le titre d'emploi (mesures à visée d'évaluation de l'exposition : moyenne sur 8h pour comparaison aux VLEP), selon la tâche (mesures de quelques min à quelques heures, tâche ciblée), selon le matériau travaillé et selon l'outil mis en œuvre.

Quatre groupes peuvent être distingués en fonction de leurs niveaux d'exposition, selon le titre d'emploi :

- Niveaux d'exposition les plus élevés :
 - o Travailleurs en souterrains (confinement). Leur niveau d'exposition moyen sur 8h est d'environ 0,18 à 0,30 mg.m³ (moyenne géométrique). Les tâches associées sont essentiellement des travaux à proximité d'un tunnelier, ou le passage de pièces de maçonnerie.
- Niveaux d'expositions moyens :
 - o Foreur, briqueteur-maçon, cimentier applicateur. Les niveaux d'exposition moyens se situent entre 0,14 et 0,17 mg.m³.
- Niveaux d'expositions moyens plus faibles :
 - o Manœuvre (pipeline, spécialisé, journalier), et opérateurs d'usines fixes ou mobiles. Les niveaux d'exposition moyens sont compris entre 0,06 et 0,11 mg.m³.
- Niveaux d'exposition plus faibles :
 - o Opérateur d'équipement lourd, contremaître et chaudronnier. Les niveaux d'exposition moyens sont inférieurs à 0,05 mg.m³.

D'après cette étude, le grenailage au jet de sable est la tâche qui génère les niveaux d'exposition les plus élevés (1,6 mg.m³), suivi du sciage de pièces de maçonnerie à l'aide d'une scie portative (0,65 mg.m³), du meulage de pièces de maçonnerie (environ 0,55 mg.m²), du bouchardage du béton (environ 0,45 mg.m³).

Les données de cette base ont été utilisées pour élaborer un outil de modélisation de l'exposition à la silice cristalline dans le secteur de la construction en fonction de tâches spécifiques (Sauvé *et al.*, 2012; 2013 et 2014).

Pour information cette base de données est accessible au format Access sur le site de l'IRSST.

Limites de cette étude :

Les limites associées à cette étude sont notamment liées à la disparité des études compilées, des méthodes de mesures mises en œuvre et des objectifs différents des études incluses.

8.5.2.2 Revue de la littérature

La revue de la littérature a permis de retenir 16 publications.

Parmi ces études, certaines ont pour objectif d'évaluer l'exposition des travailleurs au poste de travail (la durée du prélèvement correspond à la durée du poste de travail, les expositions peuvent être moyennées sur 8h), d'autres à évaluer l'exposition des travailleurs lors d'une tâche particulière (prélèvement de plus courte durée, centré sur la tâche réalisée), et d'autres visent à évaluer l'efficacité d'un moyen de maîtrise des expositions (études sur le terrain ou en laboratoire, comparaison entre avec et sans moyens de maîtrise).

Le Tableau 59 présente les niveaux d'exposition pour les activités investiguées présentant les niveaux d'exposition les plus élevés. En gras sont mentionnés les niveaux d'exposition supérieurs à la VLEP-8h de 0,1 mg.m⁻³. L'ensemble des activités et résultats est détaillé en Annexe 9.

Malgré la comparabilité difficile des études liées aux designs différents, au manque d'information sur les tâches réalisées incluses dans la dénomination « métier », aux conditions environnantes différentes, il ressort que parmi les postes de travail investigués, les plus exposés sont les ouvriers réalisant du sablage (MG_{max} = 1,28 mg.m⁻³), les démolisseurs (MG_{max} = 1,1 mg.m⁻³), les travailleurs du béton (MG_{max} = 0,7 mg.m⁻³).

Tableau 59 : Niveaux d'exposition moyennés sur la durée du poste de travail-8h

Activité	Silice cristalline (moyenne 8h mg.m)			Poussières alvéolaires (moyenne 8h mg.m)			références
	min	max	MG _{min} – MG _{max}	min	max	MG _{min} – MG _{max}	
Démolition	0,01	35,9	0,09 – 1,1	0,05	298,8	0,2 – 10,8	Van Deurssen <i>et al.</i> , 2014, Nij <i>et al.</i> , 2002, Kirkeskov <i>et al.</i> , 2016, Lumens <i>et al.</i> , 2001b, Radnoff, Todor, <i>et al.</i> , 2014
Maçonnerie / forage de béton	0,006	14,2	0,02 – 0,70	0,01	29	0,22 – 3,10	Van Deurssen <i>et al.</i> , 2014, Trompf <i>et al.</i> , 2015, Lumens <i>et al.</i> , 2001b, Tjoe Nij <i>et al.</i> , 2002, 2004, Tjoe Nij, Hohr, <i>et al.</i> , 2004, Rappaport <i>et al.</i> , 2003, Yassin <i>et al.</i> , 2005, McLean, Glass, 't Mannetje, <i>et al.</i> , 2017 ; Radnoff, Todor, <i>et al.</i> , 2014
Tunneliers	0,001	1,4	0,002 – 0,39	0,1	10	0,2 – 2,80	Bakke <i>et al.</i> , 2001, Bakke <i>et al.</i> , 2002, Galea <i>et al.</i> , 2015
Tunnelier forage-minage	0,02	1,4	0,03 – 0,39	0,4	10	0,91 – 2,8	Bakke <i>et al.</i> , 2001, Bakke <i>et al.</i> , 2002
Maçon effectuant des tâches à la truelle (Tuck pointers)	0,0016	1,65	0,002 – 0,35	0,14	17,04	0,27 – 3,43	Van Deurssen <i>et al.</i> , 2014, Nij <i>et al.</i> , 2002, Tjoe Nij, Hohr, <i>et al.</i> , 2004, Yassin <i>et al.</i> , 2005
Couvreurs / Découpe de tuiles	0,02	0,51	0,06 - 0,36	0,13	2,7	0,36 - 1,46	Garcia <i>et al.</i> , 2014
Sablage	0,007	26,2	0,074 – 1,28	1,16	833	0,6 – 13,5	Rappaport <i>et al.</i> , 2003, Golla <i>et al.</i> , 2004, Radnoff, Todor, <i>et al.</i> , 2014, Radnoff et Kutz, 2014

min : concentration minimale, *max* : concentration maximale, *MGmin* : moyenne géométrique minimale des concentrations ;
MGmax : moyenne géométrique maximale des concentrations

Les résultats des études récentes sont cohérents avec les résultats de la base de données établie par l'IRSST, notamment concernant les démolisseurs (Kirkeskov *et al.*, 2016) et concernant les métiers/tâches de maçonnerie (Van Deurssen *et al.*, 2014, Trompf *et al.*, 2015).

Ces études mettent en avant plusieurs points :

- Il est possible d'être surexposés à la silice cristalline, même avec la mise en œuvre d'un dispositif d'aspiration à la source :
 - o Découpe tuiles : $MG = 0,36 \text{ mg.m}^{-3}$ (Garcia *et al.*, 2014) ;
 - o Foreur de béton : $MG = 0,2 \text{ mg.m}^{-3}$ (15% captage à la source, 67% humide) (Van Deurssen *et al.*, 2014) ;
 - o Démolisseurs : $MG = 0,12 \text{ mg.m}^{-3}$ (18% unité ventilation fixe, 20% arrosage eau) (Van Deurssen *et al.*, 2014).
- Les niveaux d'exposition aux poussières alvéolaires peuvent être inférieurs à la VLEP-8h correspondante de 5 mg.m^{-3} , voire être inférieurs à 1 mg.m^{-3} , mais les niveaux d'exposition à la silice cristalline peuvent dépasser la VLEP-8h de $0,1 \text{ mg.m}^{-3}$ (Garcia *et al.*, 2014, Van Deurssen *et al.*, 2014, Bakke *et al.*, 2001, Kirkeskov *et al.*, 2016, Tjoe Nij, Höhr, *et al.*, 2004).
- Les niveaux d'exposition mesurés au cours d'une tâche sont plus élevés que les niveaux d'exposition mesurés sur une période de 8h.

Concernant plus particulièrement les activités de démolition, une campagne de mesures de l'exposition des opérateurs aux poussières alvéolaires de silice cristalline (parmi d'autres poussières), a été réalisée en France en partenariat avec le SNED, l'INRS, l'OPPBT, les CARSAT et la CRAMIF entre 2010-2014 (INRS, 2017 – projet RESPIRE). Les mesures ont été réalisées sur 26 chantiers de démolition, dont 12 chantiers de curage, 12 chantiers d'abattage et 2 chantiers de démolition intérieur/écrêtage.

Les résultats de cette étude soulignent qu'une seule des mesures effectuée dépassait la VLEP-8h de $0,1 \text{ mg.m}^{-3}$: cette mesure a été réalisée au cours de la tâche de découpe manuelle au chalumeau d'armature de béton (il est précisé dans l'étude que le chalumiste réalisait cette opération à proximité d'un mini-engin démolissant du béton à l'aide d'un brise-roche hydraulique). La plupart des expositions déterminées dans cette études sont inférieures à 30% de la VLEP-8h (Cf. Tableau 61). Les tâches pour lesquelles les expositions mesurées ont été jugées significatives (concentrations comprises entre 30 et 80% de la VLEP-8h) sont les tâches de curage de cave, tri et évacuation de gravats, démolition de cloisons en plaques de plâtres et de plafonds, dépose de laine de verre et dépose de gaines électriques, sciage à l'humide de murs en béton, démolition d'une dalle en béton au brise-roche hydraulique, conducteur de pelle lors d'un abattage, opérateur sur nacelle (démolition manuelle en assistance de pelle) (INRS, 2017).

Tableau 60 : Exposition à la silice cristalline lors d'opérations de démolition -Projet RESPIRE (d'après l'audition du SNED, 2016 et INRS, 2017)

Types de travaux	Proportion des mesures dans chaque classe d'exposition à la silice cristalline ^(*) (%)				
	Faible	Significative	Forte	Critique	Non mesurée
Curage	73	9%	0	0	18
Démolition	55	45	0	0	0
Abattage	61	9	0	3	27

^(*) Classes d'exposition :

Faible : niveaux d'exposition < 30% de la VLEP-8h (ici 0,1 mg.m⁻³) – Significative : niveaux d'exposition compris entre 30 et 80% de la VLEP-8h, Forte : niveaux d'exposition compris entre 80 et 100% de la VLEP-8h, critique : niveaux d'exposition > VLEP-8h.

Efficacité des moyens de maîtrise des expositions

D'autres études, plus spécifiques, visant à évaluer l'efficacité d'un ou plusieurs dispositifs de prévention comme la ventilation générale ou aspiration à la source, travail à l'humide, etc. ont été identifiées lors de la recherche bibliographique. Il est à noter qu'il n'a pas été effectué de revue de la littérature spécifique pour documenter ces éléments. Ces études portent essentiellement sur des interventions sur du béton (découpe, perçage, sciage, meulage de béton) (Akbar-Khanzadeh *et al.*, 2002, 2007, 2010, Shepherd *et al.*, 2009).

Les études de Akbar Kandazeh *et al.* (2002, 2007 et 2010), réalisées en laboratoire, dans des conditions maîtrisées, mettent en lumière l'intérêt du captage à la source pour réduire les expositions lors du meulage de béton (Cf. Tableau 61).

Dans cette étude, la mise en place d'un dispositif de ventilation générale permet d'abaisser les concentrations en silice cristalline d'un facteur 5. Cependant le dispositif le plus efficace est le captage à la source, car avec ou sans ventilation générale, les niveaux d'exposition sont de 0,13 mg.m⁻³ contre 75,5 mg.m⁻³ en l'absence de tout dispositif. Le travail à l'humide s'avère moins efficace dans cette étude que le captage à la source.

Tableau 61 : Niveaux d'exposition déterminés lors du meulage de pièces en béton (Akbar-Khanzadeh *et al.* (2007))

Tâche	Ventilation générale	Captage à la source	N	Silice cristalline (mg.m)		
				min	max	MG
Meulage béton	N	N	3	43	147	75,5
Meulage béton à l'humide	N	N	3	1,08	1,84	1,36
Meulage béton	N	O	3	0,0077	0,314	0,131
Meulage béton	O	N	2	6,58	44,2	17
Meulage béton à l'humide	O	N	4	0,331	0,929	0,477
Meulage béton	O	O	3	0,0077	0,25	0,132

Limites des études et comparabilité des études :

Les objectifs de ces études sont parfois différents : détermination de l'exposition à une tâche ou un métier, étude des déterminants de l'exposition, étude de l'efficacité d'un ou plusieurs dispositifs d'aspiration/abattement des poussières (locaux, ventilation générale, travail à l'humide, etc.). L'échantillonnage peut être réalisé par tâche ou bien sur la durée de la période de travail. Les résultats sur la période de mesure sont parfois moyennés sur 8h, avec l'hypothèse que l'exposition est nulle lors de la période non échantillonnée. Les méthodes de préparation des échantillons ne sont pas toujours précisées dans les études. Les limites de la comparabilité de ces études sont liées à la disparité des études compilées, aux différentes méthodes de mesures mises en œuvre, ainsi qu'à la variabilité des intitulés des tâches.

Synhtèse :

Le secteur de la construction est le secteur ayant fait l'objet du plus grand nombre d'investigation (après tri des articles).

Les études visant à évaluer l'efficacité des moyens de réduction de l'exposition mettent en avant l'intérêt des dispositifs d'aspiration à la source et du travail à l'humide.

Malgré comparabilité difficile entre les études, certaines tâches/métiers ressortent comme plus exposant(e)s :

- Intervention sur béton (ponçage, découpe)
- Découpe de tuile
- Démolition

Les niveaux d'exposition aux poussières alvéolaires peuvent être inférieurs à la VLEP-8h correspondante de 5 mg.m^{-3} , voire être inférieurs à 1 mg.m^{-3} , mais les niveaux d'exposition à la silice cristalline peuvent dépasser la VLEP-8h de $0,1 \text{ mg.m}^{-3}$.

La mise en place de dispositif de captage à la source ou travail à l'humide permet d'abaisser les niveaux d'exposition.

8.5.3 Cas particulier du secteur des plans de travail en pierres artificielles

Les plans de travail en pierres peuvent contenir des quantités importantes de silice cristalline. La fabrication et l'installation de ce type de matériaux nécessite des opérations de découpe, broyage, abrasion ou perçage susceptibles de générer des expositions excessives aux poussières de silice cristalline chez les opérateurs de ce secteur.

Plusieurs travaux récents se sont intéressés à cette problématique en se focalisant sur :

- les niveaux d'exposition des opérateurs en lien avec les activités et les moyens de prévention sur la durée du poste de travail (Simcox *et al.*, 1999, Phillips *et al.*, 2013, Zwack *et al.*, 2016) ou associées à la tâche (Zwack *et al.*, 2016, Qi et Echt, 2016, Qi et Lo, 2016) ;
- la détermination expérimentale de l'efficacité des moyens de prévention utilisés pour limiter cette exposition (Cooper *et al.*, 2015, Johnson *et al.*, 2017).

Dans tous les cas, ces travaux se sont focalisés sur les opérateurs utilisant des outils manuels portatifs (pneumatiques ou électriques) dans le cadre de leur activité.

Ces opérateurs peuvent être amenés à utiliser différents outils en fonction de leur besoin et sont amenés dans une journée de travail à utiliser des matériaux naturels ou de synthèse avec des teneurs variables en quartz. Une seule publication mentionne la présence de cristobalite dans un matériau et dans quelques prélèvements d'air associés (Qi et Lo, 2016). Les différents travaux ont rarement pu mettre en évidence une relation entre le taux de quartz dans les poussières alvéolaires

avec le type de pierres ou la tâche (Phillips *et al.*, 2013, Qi et Echt, 2016) à l'exception d'une étude. Qi et Lo (2016) ont ainsi pu mettre en évidence une variation statistiquement significative du pourcentage de quartz dans la fraction alvéolaire en fonction de la tâche (moyenne globale 48,3% ± 17,8%, **63,6%±14,1% pour les rectifieurs, 40,1%±13,8% pour les polisseurs**).

Les mesures d'exposition au poste de travail sur opérateur ont démontré l'efficacité d'un travail à l'humide avec une réduction des expositions aux poussières alvéolaires et à la silice cristalline d'un facteur 10 voire supérieur (Tableau 62). Concernant l'étude de Zwack *et al.* (2016), les données sur poste de travail à sec ou humide ne sont pas différenciées, et beaucoup de données sont inférieures à la limite de quantification, de ce fait le calcul de la moyenne arithmétique n'est pas exploitable.

Tableau 62 : Silice cristalline (mg.m⁻³) – poste de travail

Référence	N	A sec			N	A l'humide		
		min	max	MA		min	max	MA
Simcox <i>et al.</i> , 1999	19	<0,04	0,77	0,325	18	<0,02	0,09	0,055
Phillips <i>et al.</i> , 2013	9			0,935^a	6			0,052 ^b
Zwack <i>et al.</i> , 2016		< LQ	1,3	-				

^a A sec et essentiellement à sec regroupés – ^b A l'humide et essentiellement à l'humide regroupés

Les opérateurs les plus exposés sont généralement les rectifieurs durant les opérations de chanfreinage (*grinding*) (Phillips *et al.*, 2013, Zwack *et al.*, 2016). Les niveaux d'exposition déterminés par tâche confirment que cette opération est la plus exposante avec le polissage (Zwack *et al.*, 2016, Qi et Echt, 2016, Qi et Lo, 2016) (Tableau 63).

Tableau 63 : Silice cristalline et poussières alvéolaires (mg.m⁻³) – Mesures à la tâche

Tache (à l'humide)	Référence	N	Silice cristalline (mg.m ⁻³)			Poussières alvéolaires (mg.m ⁻³)		
			min	max	MG	min	max	MG
Polissage	Zwack <i>et al.</i> , 2016	24	ND	0,14	-	ND	0,43	-
	Qi et Echt, 2016	18	0,0271	0,1426	0,0578	0,065	0,3039	0,1745
	Qi et Lo, 2016	25	0,0214	0,1229	0,0657	0,068	0,2959	0,1763
Chanfreinage (<i>grinding</i>)	Zwack <i>et al.</i> , 2016	4	0,05	0,14	-	0,2	0,55	-
	Qi et Echt, 2016	19	0,0578	0,4508	0,1342	0,1351	1,3524	0,435
	Qi et Lo, 2016	14	0,1148	0,5832	0,2233	0,2044	0,9089	0,3691
Laminage	Qi et Echt, 2016	7	0,048	0,119	0,0876	0,0552	0,2217	0,1781

L'étude de Zwack *et al.* (2016) présente des résultats de mesures effectuées sur des opérateurs de commandes numériques. Dans cette étude, ces opérateurs sont exposés à des niveaux d'exposition beaucoup plus faibles (inférieures à 16 µg.m⁻³).

Compte-tenu de niveaux d'exposition très élevés lors de ces opérations sur plan de travail en pierres reconstituées ou naturelles, des travaux expérimentaux ont été menés pour évaluer l'efficacité des moyens de prévention pour limiter au maximum les empoussièrtements lors des opérations de sciage (Cooper *et al.*, 2015) ou de chanfreinage (Johnson *et al.*, 2017). Ces travaux ont permis de mettre en évidence que le travail à l'humide est nécessaire ; l'utilisation d'un rideau d'eau plutôt qu'un spray est généralement plus efficace. De la même manière, l'utilisation combiné d'un système de captage localisé couplé à un travail à l'humide permet dans la plupart des cas de diminuer d'une manière plus significative les empoussièrtements (Tableau 64). Néanmoins, le niveau résiduel est non

négligeable et reste supérieur à la VEP-8h actuelle de 0,1 mg.m⁻³. A noter que dans le cas du chanfreinage des arêtes à l'humide (spray) avec meule disque diamant, l'utilisation du captage localisé réduit l'efficacité du travail à l'humide. Les auteurs émettent l'hypothèse que le captage aspirerait les gouttelettes d'eau émises par le spray. Ce phénomène ne se produirait pas avec un rideau d'eau.

Tableau 64 : Efficacité des moyens de contrôle des empoussièrtements générés par des outils portatifs utilisés dans la fabrication des plans de travail (Johnson et al. (2017))

Tache	Captage localisé	N	Silice cristalline (mg.m)			Poussières alvéolaires (mg.m)		
			min	max	MG	min	max	MG
Chanfreinage des arêtes à l'humide (spray) avec meule disque diamant	O	6	2,084	6,223	2,988	2,933	9,306	5,158
	N	6	0,261	0,571	0,434	<LD	2,708	1,238
Chanfreinage des arêtes à l'humide (rideau) avec meule disque diamant	O	4	0,907	1,484	1,128	1,467	2,521	1,9
	N	4	1,52	2,621	2,115	2,763	4,89	3,812
Chanfreinage des arêtes à l'humide (rideau) avec meule disque en SiC	O	4	0,16	0,496	0,248	0,302	0,963	0,505
	N	6	1,161	4,436	2,249	2,403	8,969	4,347
Chanfreinage des arêtes à sec avec meule disque en SiC	O	3	0,198	1,83	0,767	0,332	2,954	1,269
	N	3	1,749	8,738	4,819	3,119	15,01	8,201

min : concentration minimale, max : concentration maximale, MG : moyenne géométrique des concentrations, LD : limite de détection

A titre de comparaison, l'étude de Healy *et al.* (2014) s'est intéressée à l'exposition des tailleurs de pierres lors de la restauration de monuments historiques en Irlande. Les opérations de restauration les plus exposantes ont été identifiées comme étant le meulage et la taille de pierres en grès avec une moyenne géométrique de 0,70 mg.m⁻³ malgré l'utilisation de système de captage à la source. Les mêmes tâches réalisées sur du granite conduisent à des niveaux d'exposition beaucoup plus faibles (moyenne géométrique de 0,06 mg.m⁻³).

Synthèse :

Les opérations les plus exposantes semblent être le chanfreinage et polissage. Ces opérations, même réalisées avec dispositifs de captage, sont émissives et les niveaux d'exposition associés à ces tâches sont élevés, supérieurs à la VLEP-8h actuelle de 0,1 mg.m⁻³.

Une réduction significative des expositions est observée lors du travail à l'humide ou lors d'utilisation d'un système de captage localisé couplé à un travail à l'humide. Les dispositifs doivent être choisis en fonction de la nature des outils.

8.5.4 Cas particulier du secteur de l'agriculture

Il existe relativement peu d'études sur l'exposition des agriculteurs à la silice cristalline. Parmi celles identifiées, la majorité était dédiée à des mesures environnementales ou à la détermination du pourcentage de quartz dans la fraction alvéolaire des poussières collectées (Green *et al.*, 1990), seules quelques études étaient plus particulièrement consacrées à des mesures d'exposition professionnelle réalisées au niveau des voies respiratoires des agriculteurs.

Les études concernant les expositions professionnelles ont été réalisées :

- aux Etats Unis lors de la récolte d'agrumes, de pêches et de raisins (Pependorf *et al.*, 1982), d'agrumes et de raisins californiens (Lee *et al.*, 2004), lors de la culture de coton, tabac, soja, patates douces (Archer *et al.*, 2002) ;
- en Afrique du Sud lors de la culture de maïs, blé, tournesol, pastèque, citrouilles (Swanepoel *et al.*, 2009, Swanepoel *et al.*, 2010, 2011, 2018).

Il est difficile à partir de ces seules données d'identifier les tâches et les activités les plus exposantes à la silice cristalline mais les mesures réalisées mettent en évidence des niveaux d'exposition à la silice cristalline pouvant être importants notamment dans le cas où le sol contient un pourcentage élevé de quartz.

Archer *et al.* (2002) soulignent plus particulièrement l'influence sur l'exposition des agriculteurs de la nature des cultures réalisées et des procédés utilisés mais également de la nature du sol et des conditions environnementales (humidité du sol, de l'air, vitesse du vent).

Pependorf *et al.* (1982) se sont plus particulièrement intéressés à l'exposition à la silice cristalline des agriculteurs réalisant la récolte d'agrumes, de pêches et de raisins aux Etats Unis sans préciser la nature du sol cultivé. Parmi les résultats des prélèvements de silice cristalline réalisés lors de la récolte du raisin 50% dépassaient 0,025 mg.m⁻³ (Min 0,007 mg.m⁻³- Max 0,105 mg.m⁻³).

Des concentrations importantes de quartz ont également été mesurées par Archer *et al.* (2002) dans 7 fermes situées dans trois comtés de la caroline du Nord Est réalisant diverses cultures (coton, tabac, soja, patates douces) dans des sols sableux mettant en évidence de faibles niveaux d'exposition aux poussières alvéolaires dans la majorité des cas (1,3 ± 2,9 mg.m⁻³) mais une exposition importante au quartz (0,66 +- 1 56 mg.m⁻³) (mesures sur 4h).

Les concentrations les plus élevées de quartz 3,91 mg.m⁻³ et de poussières alvéolaires 7,62 mg.m⁻³ ont été mesurées sur 4h durant la plantation de patates douces.

Les auteurs se sont également attachés à réaliser des mesures d'exposition en fonction du type de travail réalisé en prenant en compte plus particulièrement les conducteurs de tracteur disposant d'une cabine (sans préciser les conditions de filtration de l'air), les conducteurs de tracteurs non équipés de cabine et ceux réalisant les récoltes et plantations à pied.

Les concentrations de quartz mesurées étaient dans les trois cas supérieures à 0,05 mg.m⁻³ mettant en évidence une insuffisance de protection des salariés (Tableau 65).

Tableau 65 : Concentrations en poussières alvéolaires et silice cristalline – Archer *et al.* (2002)

Tâche réalisée	Nombre de mesures	Poussières alvéolaires mg.m ⁻³	Silice cristalline mg.m ⁻³
Conducteurs de tracteurs disposant d'une cabine	10	0,23 ± 0,36	0,09 ± 0,12
Conducteurs de tracteurs ne disposant pas de cabine	13	3,09 ± 4,31	1,55 ± 2,36
« Travailleurs à pied »	14	0,42 ± 0,85	0,12 ± 0,20

Lee *et al.* (2004) se sont intéressés à l'exposition des agriculteurs lors de la récolte manuelle d'agrumes et de raisins californiens de Juin à Septembre 1992 sans spécifier la nature du sol cultivé. La moyenne géométrique des mesures d'exposition aux poussières alvéolaires et à la silice cristalline réalisées était égale à 1,14 mg.m⁻³ et 0,08 mg.m⁻³ lors de la récolte des agrumes et 0,23 mg.m⁻³ et 0,02 mg.m⁻³ lors de celle des raisins. Les proportions de quartz dans les poussières étaient similaires dans les deux cultures, en moyenne égale à 7% lors de la récolte des agrumes et 9% lors de celle du raisin.

Dans l'étude de Swanepoel *et al.* (2010), 138 prélèvements de poussières alvéolaires et de silice cristalline ont été réalisés pendant 17 jours entre Juillet 2006 et Août 2008 dans une ferme de 850 hectares située dans l'est de la province de l'état libre d'Afrique du Sud dont le sol était sableux. Les salariés effectuaient divers types de cultures (maïs, blé, tournesol, pastèque, citrouilles...). Les moyennes géométriques étaient égales respectivement pour la poussière alvéolaire à 0,32 mg.m⁻³ et 0,035 mg.m⁻³ pour la silice cristalline. Bien que les niveaux d'exposition à la poussière alvéolaire soient relativement peu élevés (seuls 9 % des prélèvements excédaient 2 mg.m⁻³, la concentration la plus élevée 6,49 mg.m⁻³ étant mesurée lors de la plantation de blé), des expositions importantes au quartz ont été mesurées pour l'ensemble des tâches évaluées. Trente et un pourcents des mesures excédaient la valeur de 0,05 mg.m⁻³ recommandée par le NIOSH et 57% celle de 0,025 mg.m⁻³ recommandée par l'ACGIH. La concentration de quartz la plus élevée 0,626 mg.m⁻³ a été mesurée lors de la plantation de blé.

En 2011, Swanepoel *et al.* (2011) ont complété leur étude par des mesures réalisées dans une ferme au sol argileux, pendant la période de plantation et de récolte du maïs, et dans une ferme au sol sablo-limoneux. Les résultats sont présentés en fonction de la nature du sol : sol sablonneux (pourcentage de sable 86%), sablo-limoneux (pourcentage de sable 64%), et des sols argileux (pourcentage d'argile 45%).

Tableau 66 : Concentrations en silice cristalline et poussières alvéolaires mesurées en fonction de la nature du sol (Swanepoel *et al.* (2011))

Type de sol	Silice cristalline (mg.m ⁻³)				Poussières alvéolaires (mg.m ⁻³)			
	N	min	max	MG	N	min	max	MG
Sablonneux	138	< LD	0,626	0,0317	138	0,02	6,49	0,3
Sablo-limoneux	77	< LD	0,413	0,0316	77	0,03	3,39	0,2
Argileux	83	< LD	0,098	0,0311	83	0,06	3,97	0,5

Les expositions sont similaires pour les fermes au sol sablonneux et sablo-limoneux. Les moyennes géométriques sont de 0,03 mg.m⁻³ mais avec des maximums supérieurs à 0,4 mg.m⁻³ et une proportion importante de mesures supérieures à 0,05 mg.m⁻³, alors que la ferme au sol argileux a généré une plus faible proportion d'expositions supérieures à 0,05 mg.m⁻³ et aucune mesure supérieure à 0,1 mg.m⁻³. Toutefois, ces différences ne sont pas aussi importantes qu'attendues. De plus, le pourcentage de quartz dans les poussières alvéolaires varie beaucoup dans chacune des fermes, mais la médiane n'est pas statistiquement différente selon le type de sol. Les auteurs émettent l'hypothèse que ce pourrait être dû à la différence entre les tâches réalisées sur les 3 fermes : dans la ferme sol sableux et sol argileux, seules des opérations mécaniques ont été réalisées alors que des opérations manuelles ont été réalisées dans la ferme au sol sablo-limoneux.

Pour affiner la comparaison, les auteurs rapportent les résultats des mesures d'exposition au quartz pour deux professions similaires dans les exploitations agricoles de sols sablonneux, sablo-limoneux et argileux, à savoir la plantation et la récolte du maïs. L'exposition au quartz est significativement plus faible dans les fermes en sol argileux que dans les fermes en sol sablonneux et sablo-limoneux pour les exploitants de plantations de maïs. Par contre l'exposition moyenne au quartz n'est pas significativement différente chez les conducteurs de tracteurs de semoirs à maïs bien que les concentrations les plus élevées aient été observées sur les sols sableux.

Les auteurs soulignent que le type d'emploi et la façon dont la tâche est exécutée (p. ex., mécanique ou manuelle) peuvent être des déterminants importants de l'exposition.

Une étude réalisée dans le secteur de l'industrie de la canne à sucre suggère que les travailleurs pourraient être exposés à la silice cristalline sous la forme de quartz ou de cristobalite générés par le brûlage des cannes à sucre (Le Blond *et al.*, 2008, Le Blond *et al.*, 2010). Les feuilles de canne à sucre brutes cultivées commercialement contiennent jusqu'à 1,8 % en poids de silice, principalement sous forme de corps de silice amorphe (avec des impuretés à l'état de traces, par exemple Al, Na, Mg), avec seulement une petite quantité de quartz. Ces cannes sont brûlées avant récolte, et les températures de brûlage peuvent atteindre 1056°C, température suffisante pour la formation de cristobalite métastable. Le Blond *et al.* (2008) ont constaté dans une étude expérimentale, que les cendres résiduelles et la fumée issues du brûlage de feuillage de cannes à sucre dans des conditions contrôlées, contenaient de la silice cristalline. En 2010, il n'ont pas constaté de présence de silice cristalline dans les émissions atmosphériques issues du brûlage dans les conditions réelles, mais du quartz et de la cristobalite ont été identifiés dans les cendres de bagasse de canne à sucre (respectivement 5-15 % en poids et 1-3 % en poids) formés dans l'usine de transformation (Le Blond *et al.*, 2010).

Synthèse :

Très peu d'études avec des mesures d'exposition individuelles dans le secteur agricole ont été recensées. Il est donc difficile d'identifier des tâches et les activités les plus exposantes à la silice cristalline.

Ces études permettent néanmoins de mettre en évidence des niveaux d'exposition à la silice cristalline pouvant être importants sur la période de travail (> 0,1 mg.m⁻³) notamment dans le cas où le sol contient un pourcentage élevé de quartz.

Elles soulignent également la variabilité importante du taux de quartz dans les poussières alvéolaires pour une même nature de sol.

Les paramètres d'influence sur l'exposition des agriculteurs sont la nature des cultures réalisées, des procédés utilisés et la nature du sol et des conditions environnementales (humidité du sol, de l'air, vitesse du vent).

Il n'y a pas de données concernant le secteur agricole, en France, alors même que certaines cultures sont effectuées sur des sols sablonneux (endives, carottes, etc.)

8.6 Conclusion

La recherche de données d'exposition, au travers des différentes sources consultées (Enquêtes SUMER, Matrices emploi exposition, basées de données de mesures, littérature, etc.) a permis d'identifier des secteurs d'activité plus particulièrement exposés à la silice cristalline : Construction, industries extractive, métallurgie. Il s'agit de secteurs d'activité « historiques », dont les expositions sont documentées depuis plusieurs années.

Les tâches/emplois qui se révèlent les plus exposants sont les activités de sablage, démolitions, travaux de maçonnerie/forage du béton, le perçage de tunnel.

Certains secteurs d'activité sont très peu investigués comme la fabrication/usinage de plan de travail en pierres artificielles ou l'agriculture, mais les données disponibles confirment une exposition à la silice cristalline dans ces secteurs. Concernant le travail des pierres artificielles, les émissions de silice cristalline dans l'air sont très élevées lors de certaines tâches manuelles, conduisant à des niveaux d'exposition très élevés. Les opérations les plus exposantes semblent être le chanfreinage et polissage. A titre de comparaison, l'étude de Healy *et al.* (2014) qui s'est intéressée à l'exposition des tailleurs de pierres lors de la restauration de monuments historiques en Irlande montre

également que le meulage et la taille de pierres en grès conduisent à des niveaux d'exposition élevés.

De manière générale, une réduction significative des expositions est observée lors du travail à l'humide ou lors d'utilisation d'un système de captage localisé couplé à un travail à l'humide. Toutefois, l'efficacité est dépendant de l'outil et des dispositifs de captage/humide mis en œuvre. Ces expositions, dans le cadre d'opérations sur les plans de travail en pierres artificielles restent toutefois importantes (niveaux d'exposition > 0,05 mg.m⁻³, voire supérieurs à 0,1 mg.m⁻³ pour certaines tâches), même en utilisant des dispositifs de captage ou abattement de poussières.

9 Caractérisation de l'exposition professionnelle à la silice cristalline en France

L'objectif de ce chapitre est de caractériser l'exposition de la population professionnelle à la silice cristalline en France.

9.1 Principe général

La caractérisation de l'exposition professionnelle vise *in fine* à pouvoir disposer, en fonction de différents seuils d'exposition retenus, d'une estimation du nombre de travailleurs exposés à la silice cristalline. Elle est fondée sur la connaissance des niveaux d'exposition recensés dans les bases de données COLCHIC et SCOLA, en référence à la période 2007-2016, et sur l'estimation des populations exposées issue des enquêtes SUMER 2010 et 2017 (Figure 41). Seules les données d'exposition au quartz dans les bases de données COLCHIC et SCOLA ont été prises en compte, du fait du trop faible nombre de mesures supérieures à la limite de quantification pour la cristobalite et la tridymite.

Cette méthodologie fondée sur l'analyse conjointe des données d'emploi et d'exposition a déjà été appliquée dans plusieurs études (Kauppinen *et al.*, 2006, Peters *et al.*, 2015, Afsset, 2009).

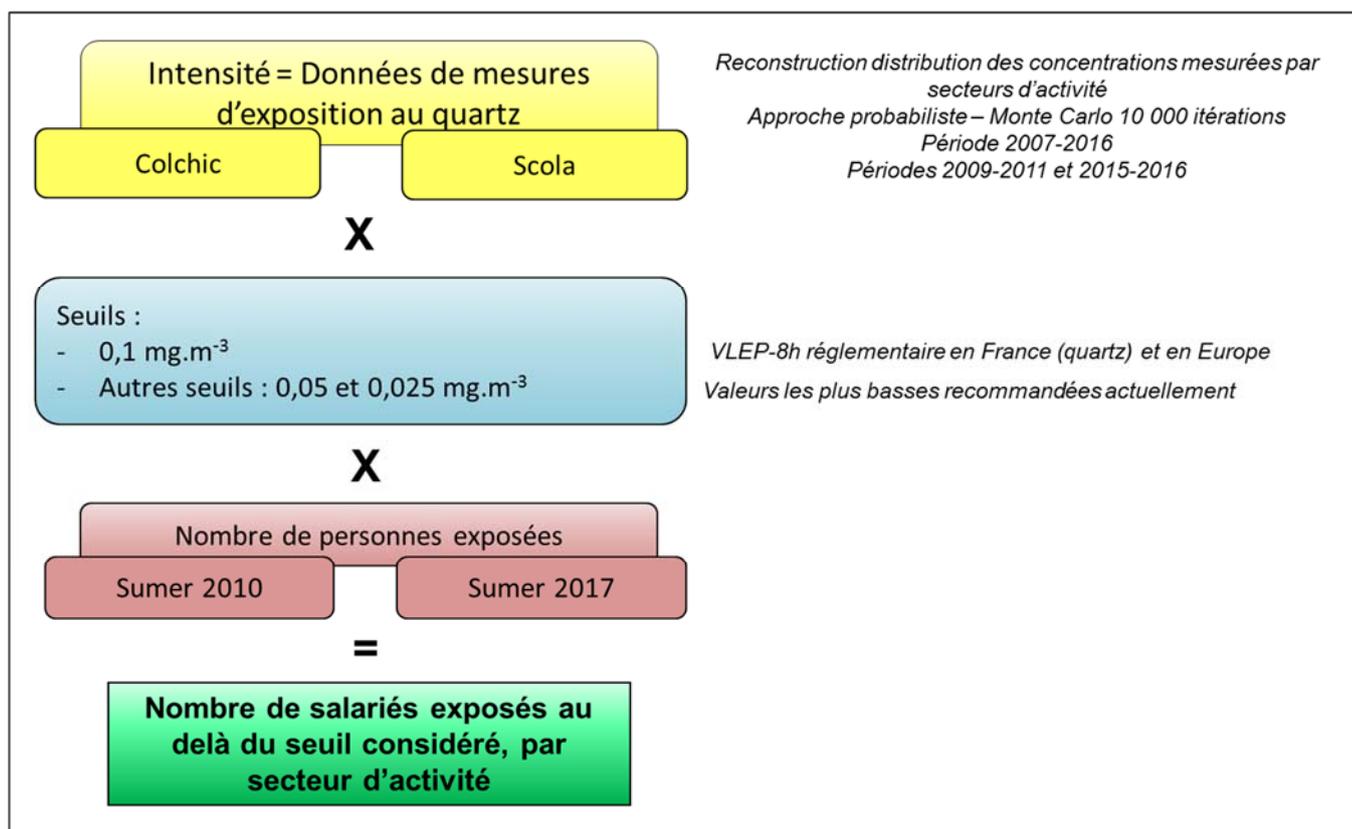


Figure 41 : Principe général : caractérisation de l'exposition à la silice cristalline en France

Les données d'exposition au quartz prises en compte sont les distributions obtenues par simulation Monte Carlo à partir des données des bases de données COLCHIC et SCOLA (la méthode de reconstruction des distributions est détaillée précédemment dans la partie 0).

Les seuils de concentration pris en considération correspondent à :

- La VLEP-8h réglementaire actuellement en vigueur en France pour le quartz, à savoir $0,1 \text{ mg.m}^{-3}$. Cette valeur correspond également à la VLEP-8h réglementaire européenne contraignante pour la silice cristalline alvéolaire ;
- La VLEP-8h réglementaire la plus basse existante établie à $0,05 \text{ mg.m}^{-3}$ aux USA pour la silice cristalline et la valeur d'action la plus basse recommandée pour la silice cristalline à $0,025 \text{ mg.m}^{-3}$ (OSHA, ACGIH).

9.2 Estimation du nombre de salariés exposés à la silice cristalline par secteur d'activité

9.2.1 Identification des secteurs d'activité pour lesquels le croisement des données n'a pas pu être réalisé

9.2.1.1 Identification de secteurs d'activité non identifiés dans les enquêtes SUMER comme exposés à la silice cristalline, mais disposant de mesures de quartz

Le croisement des données de mesures d'exposition enregistrées dans les bases de données SCOLA et COLCHIC avec les données de population dans les enquêtes SUMER a permis d'identifier des secteurs d'activité non identifiés dans les deux enquêtes de 2010 et 2017 comme étant des secteurs d'activité exposant à la silice cristalline mais pour lesquels des mesures de quartz sont disponibles dans l'une ou l'autre base de données.

Il est à noter que parmi ces secteurs d'activité, la plupart disposent de peu de données de mesures, et les moyennes géométriques sont toutes inférieures à $0,025 \text{ mg.m}^{-3}$ hormis pour le secteur « 91-Bibliothèques, archives, musées et autres activités culturelles » pour lequel la moyenne géométrique des 21 mesures enregistrées dans la base de données COLCHIC est de $0,0464 \text{ mg.m}^{-3}$, avec un maximum de $0,37 \text{ mg.m}^{-3}$.

A l'inverse, pour certains secteurs d'activité, les concentrations maximales enregistrées sont nettement supérieures à $0,1 \text{ mg.m}^{-3}$: « Industrie du cuir et de la chaussure » (max = $0,66528 \text{ mg.m}^{-3}$) ; « Fabrication de produits en caoutchouc et en plastique » (max = $0,25 \text{ mg.m}^{-3}$) ; « Activités des services financiers, hors assurance et caisses de retraite » (max = $1,601 \text{ mg.m}^{-3}$) ; « Travail du bois et fabrication d'articles en bois et en liège, à l'exception des meubles; Fabrication d'articles en vannerie et sparterie » (max = $0,2 \text{ mg.m}^{-3}$) ; « Fabrication d'équipements électriques » (max = $1,3 \text{ mg.m}^{-3}$) ; « Collecte et traitement des eaux usées » (max = $0,32 \text{ mg.m}^{-3}$) ; « Activités immobilières » (max = $0,15194 \text{ mg.m}^{-3}$) (Tableau 67 et Tableau 68).

La caractérisation de l'exposition professionnelle à la silice cristalline en France n'a donc pas pu être réalisée pour l'ensemble des secteurs d'activité répertoriés dans le Tableau 67 et le Tableau 68.

Tableau 67 : Secteurs d'activité non identifiés dans l'enquête SUMER 2010 comme exposés à la silice cristalline, avec des mesures d'exposition dans SCOLA et/ou COLCHIC

Code	Secteur d'activité (NAF – 2 digits) Intitulé	SUMER 2010			SCOLA	COLCHIC
		N exposés	N total	N répond.	MG (Min – Max ; N) (mg.m ⁻³)	MG (Min – Max ; N) (mg.m ⁻³)
02	Sylviculture et exploitation forestière	0	12 700	71	NR	nd (0,0025 - 0,035 ;4)
07	Extraction de minerais métalliques	NR	NR	NR	NR	nd (nd - nd;1)
09	Services de soutien aux industries extractives	0	1 315	2	nd (0,0004 - 0,0758 ;7)	NR
14	Industrie de l'habillement	0	52 107	108	NR	nd (0,004 - 0,022;6)
15	Industrie du cuir et de la chaussure	0	23 493	58	nd (0,02103 - 0,66528 ;7)	nd (0,003 - 0,011;8)
17	Industrie du papier et du carton	0	67 384	171	nd (0,00033 - 0,0105;7)	nd (0,002 - 0,014;9)
18	Imprimerie et reproduction d'enregistrements	0	89 531	200	nd (0,0003 - 0,00135;7)	NR
22	Fabrication de produits en caoutchouc et en plastique	0	222 483	415	0,00233 (0,0001 - 0,25 ;109)	0,00829 (0,002 - 0,16;18)
36	Captage, traitement et distribution d'eau	0	38 268	91	nd (nd - nd;3)	NR
39	Dépollution et autres services de gestion des déchets	0	910	4	nd (0,00125 - 0,0253 ;5)	nd (0,0045 - 0,032 ;6)
51	Transports aériens	0	107 613	179	nd (nd - nd;3)	NR
56	Restauration	0	490 190	922	NR	nd (nd - nd;1)
60	Programmation et diffusion	0	9 989	29	NR	nd (0,001 - 0,003;4)
61	Télécommunications	0	212 749	357	nd (0,0012 - 0,0115;7)	NR
64	Activités des services financiers, hors assurance et caisses de retraite	0	575 309	1 412	0,0054 (0,00035 - 1,601 ;36)	NR
73	Publicité et études de marché	0	162 010	290	0,0015 (0,00105 - 0,0147;55)	NR
74	Autres activités spécialisées, scientifiques et techniques	0	40 716	84	nd (0,00033 - 0,00037;8)	NR
80	Enquêtes et sécurité	0	146 009	278	nd (nd - nd;2)	NR
91	Bibliothèques, archives, musées et autres activités culturelles	0	33 060	63	nd (0,00001 - 0,0145;8)	0,0464 (0,002 - 0,37 ;21)
ZZ	-	0	12 700	71	nd (nd - nd;3)	NR

Dans SUMER : 0 = aucun salarié identifié comme exposés à la silice cristalline dans le secteur ; NR = pas d'information concernant la population du secteur

Dans COLCHIC / SCOLA : NR = pas de mesure réalisée dans le secteur ; nd = donnée non déterminée en raison d'un nombre insuffisant de mesures.

Tableau 68 : Secteurs d'activité non identifiés dans l'enquête SUMER 2017 comme exposés à la silice cristalline, avec des mesures d'exposition dans SCOLA et/ou COLCHIC

Code	Secteur d'activité (NAF – 2 digits) Intitulé	SUMER 2017			SCOLA	COLCHIC
		N exposés	N total	N répond.	MG (Min – Max ; N) (mg.m ⁻³)	MG (Min – Max ; N) (mg.m ⁻³)
02	Sylviculture et exploitation forestière	0	26 183	31	NR	nd (0,0025 - 0,035 ; 4)
07	Extraction de minerais métalliques	0	1 017	1	NR	nd (nd - nd ; 1)
09	Services de soutien aux industries extractives	NR	NR	NR	nd (0,0004 - 0,0758 ; 7)	NR
10	Industries alimentaires	0	485 371	488	0,00359 (0,00041 - 0,031 ; 97)	nd (0,002 - 0,02 ; 5)
11	Fabrication de boissons	0	20 949	34	0,00127 (0,00041 - 0,00592 ; 22)	nd (0,002 - 0,006 ; 4)
14	Industrie de l'habillement	0	42 794	50	NR	nd (0,004 - 0,022 ; 6)
15	Industrie du cuir et de la chaussure	0	33 279	29	nd (0,02103 - 0,66528 ; 7)	nd (0,003 - 0,011 ; 8)
16	Travail du bois et fabrication d'articles en bois et en liège, à l'exception des meubles ; fabrication d'articles en vannerie et sparterie	0	79 816	88	nd (0,002 - 0,2 ; 9)	nd (nd - nd ; 2)
17	Industrie du papier et du carton	0	84 817	69	nd (0,00033 - 0,0105 ; 7)	nd (0,002 - 0,014 ; 9)
18	Imprimerie et reproduction d'enregistrements	0	70 719	81	nd (0,0003 - 0,00135 ; 7)	NR
19	Cokéfaction et raffinage	0	4 682	67	0,00096 (0,00005 - 0,014 ; 15)	nd (nd - nd ; 3)
21	Industrie pharmaceutique	0	83 935	120	0,00179 (0 - 0,04 ; 73)	NR
26	Fabrication de produits informatiques, électroniques et optiques	0	96 715	221	0,00097 (0,00014 - 0,02682 ; 82)	nd (0,0025 - 0,009 ; 4)
27	Fabrication d'équipements électriques	0	76 724	175	0,00454 (0,00005 - 5 ; 227)	0,016 (0,002 - 1,3 ; 52)
31	Fabrication de meubles	0	76 873	48	NR	nd (nd - nd ; 3)
36	Captage, traitement et distribution d'eau	0	33 687	54	nd (nd - nd ; 3)	NR
37	Collecte et traitement des eaux usées	0	21 329	10	0,00557 (0,00033 - 0,32 ; 56)	NR
51	Transports aériens	0	50 836	93	nd (nd - nd ; 3)	NR
56	Restauration	0	564 327	377	NR	nd (nd - nd ; 1)
60	Programmation et diffusion	0	65 941	35	NR	nd (0,001 - 0,003 ; 4)
64	Activités des services financiers, hors assurance et caisses de retraite	0	649 199	827	0,0054 (0,00035 - 1,601 ; 36)	NR

Secteur d'activité (NAF – 2 digits)		SUMER 2017			SCOLA	COLCHIC
Code	Intitulé	N exposés	N total	N répond.	MG (Min – Max ; N) (mg.m ⁻³)	MG (Min – Max ; N) (mg.m ⁻³)
68	Activités immobilières	0	450 728	281	0,00775 (0,00104 - 0,15194 ; 27)	nd (0,002 - 0,023 ; 4)
73	Publicité et études de marché	0	97 763	78	0,0015 (0,00105 - 0,0147 ; 55)	NR
74	Autres activités spécialisées, scientifiques et techniques	0	55 992	56	nd (0,00033 - 0,00037 ; 8)	NR
77	Activités de location et location-bail	0	126 873	91	0,00394 (0,00102 - 0,0157 ; 24)	0,01321 (0,0025 - 0,072 ; 13)
86	Activités pour la santé humaine	0	1 780 327	1 834	0,00158 (0,0005 - 0,007 ; 18)	0,00379 (0,002 - 0,019 ; 12)
90	Activités créatives, artistiques et de spectacle	0	52 326	46	NR	nd (nd - nd ; 3)
ZZ	-	NR	NR	NR	nd (nd - nd ; 3)	NR

Dans SUMER : 0 = aucun salarié identifié comme exposés à la silice cristalline dans le secteur ; NR = pas d'information concernant la population du secteur

Dans COLCHIC / SCOLA : NR = pas de mesure réalisée dans le secteur ; Nd = donnée non déterminée en raison d'un nombre de mesure insuffisant.

En gras : valeur > 0,025 mg.m⁻³

9.2.1.2 Secteurs identifiés dans les enquêtes SUMER comme exposés à la silice cristalline, mais sans aucune donnée d'exposition individuelle enregistrée dans les bases de données COLCHIC ou SCOLA

A l'inverse, pour certains secteurs identifiés dans l'enquête SUMER 2010 ou 2017 comme ayant un nombre non nul de travailleurs exposés à la silice cristalline, aucune données d'exposition (ou bien très peu de mesures) ne sont disponibles dans les bases de données COLCHIC et/ou SCOLA.

Pour l'ensemble de ces secteurs, la caractérisation de l'exposition professionnelle à la silice cristalline en France n'a donc pas pu être réalisée.

D'après les enquêtes SUMER 2010 et 2017, cette population « non couverte » représente environ 14 000 à 44 500 travailleurs exposés, soit environ 4,8 à 11,9% de la population déclarée exposée dans chacune des deux enquêtes (Tableau 69 et Tableau 70).

Tableau 69 : Secteurs identifiés dans l'enquête SUMER 2010 comme exposés à la silice cristalline, mais sans données d'exposition individuelle enregistrée dans COLCHIC ou SCOLA

Secteur d'activité (NAF 2-digits)		SUMER 2010			SCOLA	COLCHIC
Code	Intitulé	N exposés	N total	N répond.	MG (Min – Max ; N) (mg.m ⁻³)	MG (Min – Max ; N) (mg.m ⁻³)
31	Fabrication de meubles	107	53 382	154	NR	nd (nd - nd ; 3)
45	Commerce et réparation d'automobiles et de motocycles	1 892	453 367	373	nd (0,002 - 0,0099 ; 6)	NR
47	Commerce de détail, à l'exception des automobiles et des motocycles	1 639	1 716 388	2 993	NR	nd (0,003 - 0,018 ; 4)
65	Assurance	1 009	193 223	553	NR	nd (nd - nd ; 3)
78	Activités liées à l'emploi	10 853	456 716	1 028	NR	nd (nd - nd ; 3)
90	Activités créatives, artistiques et de spectacle	276	54 918	120	NR	nd (nd - nd ; 3)
96	Autres services personnels	224	203 996	399	NR	nd (nd - nd ; 2)

N : nombre, MG : moyenne géométrique

Tableau 70 : Secteurs identifiés dans l'enquête SUMER 2017 comme exposés à la silice cristalline, mais sans données d'exposition individuelle enregistrée dans COLCHIC ou SCOLA

Secteur d'activité (NAF 2-digits)		SUMER 2017			SCOLA	COLCHIC
Code	Intitulé	N exposés	N total	N répond.	MG (Min – Max ; N) (mg.m ⁻³)	MG (Min – Max ; N) (mg.m ⁻³)
47	Commerce de détail, à l'exception des automobiles et des motocycles	5 188	1 831 243	1 373	NR	nd (0,003 - 0,018 ; 4)
55	Hébergement	469	229 301	189	NR	NR
65	Assurance	1 014	175 261	165	NR	nd (nd - nd ; 3)
78	Activités liées à l'emploi	36 349	666 676	179	NR	nd (nd - nd ; 3)
80	Enquêtes et sécurité	328	271 731	158	nd (nd - nd ; 2)	NR
96	Autres services personnels	236	376 150	161	NR	nd (nd - nd ; 2)

N : nombre, MG : moyenne géométrique

9.2.2 Estimation du nombre de salariés exposés à la silice cristalline

9.2.3 Croisement des données d'exposition sur la période 2007-2016 avec les enquêtes SUMER 2010 et SUMER 2017

Le croisement des enquêtes SUMER 2010 et 2017 avec les données de la base SCOLA (2007-2016) a pu être réalisé pour 29 et 25 secteurs d'activités (NAF 2-digit) respectivement et le croisement avec les données individuelles la base COLCHIC (2007-2016) pour 14 et 13 secteurs d'activité. La part de l'effectif des enquêtes SUMER pris en compte dans cette exploitation par rapport à l'effectif total de salariés déclarés exposés dans ces enquêtes est comprise entre 64 et 87% (Cf. Tableau 71).

Tableau 71 : Part de l'effectif pris en compte dans le croisement des données d'exposition sur la période 2007-2016 avec les enquêtes SUMER 2010 et SUMER 2017

	N SA SUMER (*)	N total salariés SUMER	N SA exposés SUMER (*)	N salariés exposés SUMER	Effectif pris en compte par rapport à l'effectif exposé total dans SUMER (%)
SUMER 2010	87	21 606 951	50	294 852	-
SUMER 2010 * SCOLA 2007-2016	32	11 783 514	29	256 740 (248 083)	87,1
SUMER 2010 * COLCHIC 2007-2016	14	4 257 745	14	227 817 (219 917)	77,3
SUMER 2017	83	24 787 985	42	365 194	-
SUMER 2017 * SCOLA 2007-2016	32	11 714 938	25	272 424 (244 382)	74,6
SUMER 2017 * COLCHIC 2007-2016	14	3 943 046	13	235 230 (193 873)	64,4

(*) N SA : nombre de secteurs d'activité (NAF-2 digits)

N : nombre ; Données () : ne tiennent pas compte des secteurs d'activité avec N répondants < 100

De manière globale, selon la méthode appliquée, entre environ 23 000 et 30 000 salariés seraient exposés au-delà de 0,1 mg.m⁻³, ce qui représente environ 8% de la population exposée à la silice cristalline selon les enquêtes SUMER (et 0,1 % de la population totale des secteurs d'activité concernés selon les enquêtes SUMER). En considérant le seuil de 0,025 mg.m⁻³, le nombre de salariés exposés au-delà de ce seuil est compris entre environ 61 000 et environ 70 000, ce qui représente environ 19 à 21,5% de la population exposée (et environ 0,3 % de la population totale des secteurs d'activité concernés selon les enquêtes SUMER) (Cf. Tableau 72 et Tableau 73).

Tableau 72 : Nombre de salariés exposés au-delà des seuils considérés – Estimation à partir de SCOLA (2007-2016) et COLCHIC (2007-2016)

Sources des données		N exposés au-delà de		
		0,1 mg.m ⁻³	0,05 mg.m ⁻³	0,025 mg.m ⁻³
SCOLA (2007-2016)	SUMER 2010	23 758 (23025)	40 908 (39 383)	91 957 (59 581)
	SUMER 2017	29 875 (27 683)	47 773 (43 456)	70 039 (63 016)
COLCHIC (2007-2016)	SUMER 2010	21 982 (20 549)	43 895 (40 623)	63 418 (58 689)
	SUMER 2017	22 084 (17 575)	43 891 (34 584)	62 809 (48 334)

N : nombre ; Données () : ne tiennent pas compte des secteurs d'activité avec N répondant < 100

Tableau 73 : Proportion de salariés exposés au-delà des seuils considérés – Estimation à partir de SCOLA (2007-2016) et COLCHIC (2007-2016)

Sources des données		% travailleurs exposés au-delà de (par rapport à la population exposée ^(*))			% travailleurs exposés au-delà de (par rapport à la population totale ^(*))		
		0,1 mg.m ⁻³	0,05 mg.m ⁻³	0,025 mg.m ⁻³	0,1 mg.m ⁻³	0,05 mg.m ⁻³	0,025 mg.m ⁻³
SCOLA (2007-2016)	SUMER 2010	8	13,9	21	0,11	0,19	0,29
	SUMER 2017	8,1	13	19,1	0,12	0,19	0,28
COLCHIC (2007-2016)	SUMER 2010	7,5	14,9	21,5	0,1	0,2	0,29
	SUMER 2017	6,1	12	17,2	0,09	0,18	0,25

() des secteurs d'activités concernés selon les enquêtes SUMER*

Quel que soit le seuil considéré (0,1 ; 0,05 ou 0,025 mg.m⁻³), et quelle que soit la base de données de mesures d'exposition prise en compte pour l'exploitation, les secteurs d'activité ayant le plus grand nombre de travailleurs exposés au-delà du seuil sont les secteurs de la construction (41 – Construction de bâtiments, 42 – Génie Civil et 43 – Travaux de constructions spécialisés), le secteur de la Fabrication d'autres produits minéraux non métalliques (23) et la métallurgie (24) (Cf. Figure 42).

Le secteur de la construction (NAF 41 – Construction de bâtiments, 42 – Génie Civil et 43 – Travaux de constructions spécialisés) représente entre environ 14 600 et 22 400 travailleurs exposés au-delà de 0,1 mg.m⁻³ soit 66 à 75 % de la population totale exposée au-delà 0,1 mg.m⁻³. Ce secteur représente également 61 à 69% de la population exposée au-delà de 0,025 mg.m⁻³

Le secteur des industries extractives représente un nombre de travailleurs exposés au-delà du seuil nettement moins important que le secteur de la construction, mais il représente le secteur dans lequel la proportion de travailleurs exposés au-delà du seuil est la plus importante parmi la population totale.

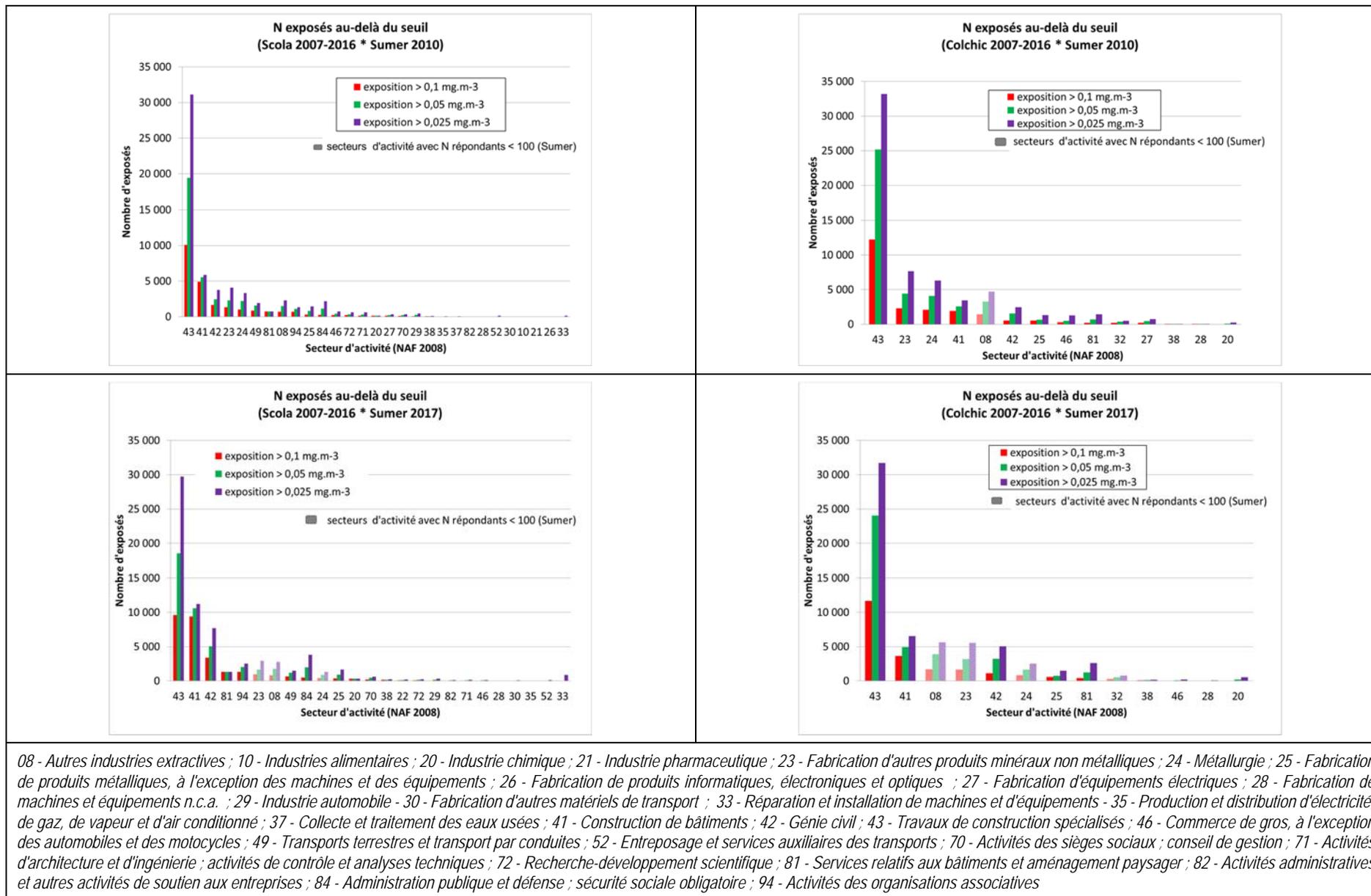


Figure 42 : Nombre de salariés exposés au-delà des seuils considéré par secteur d'activité.

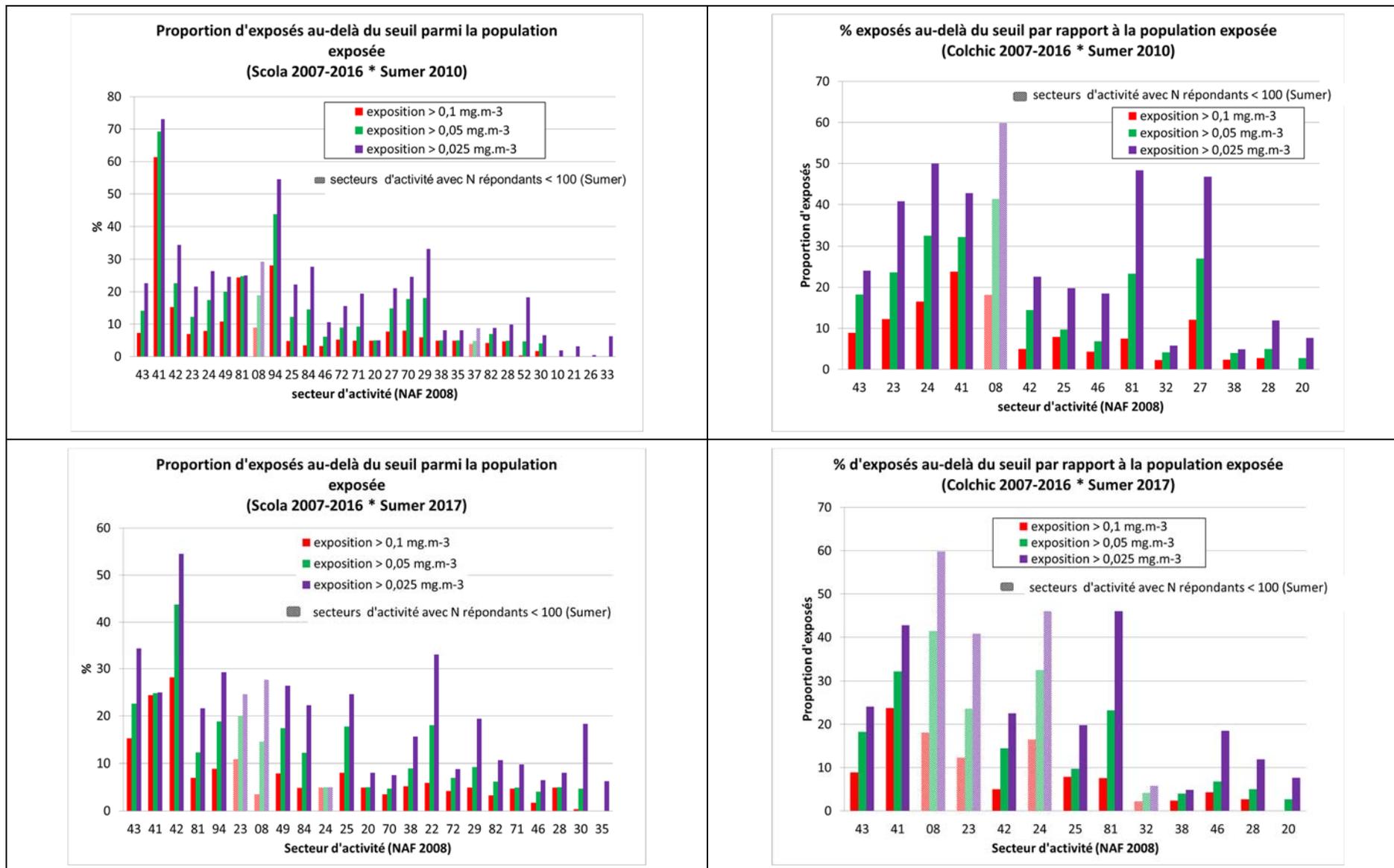


Figure 43 : Proportion de salariés exposés au-delà des seuils considéré par secteur d'activité par rapport à la population exposée du secteur d'activité

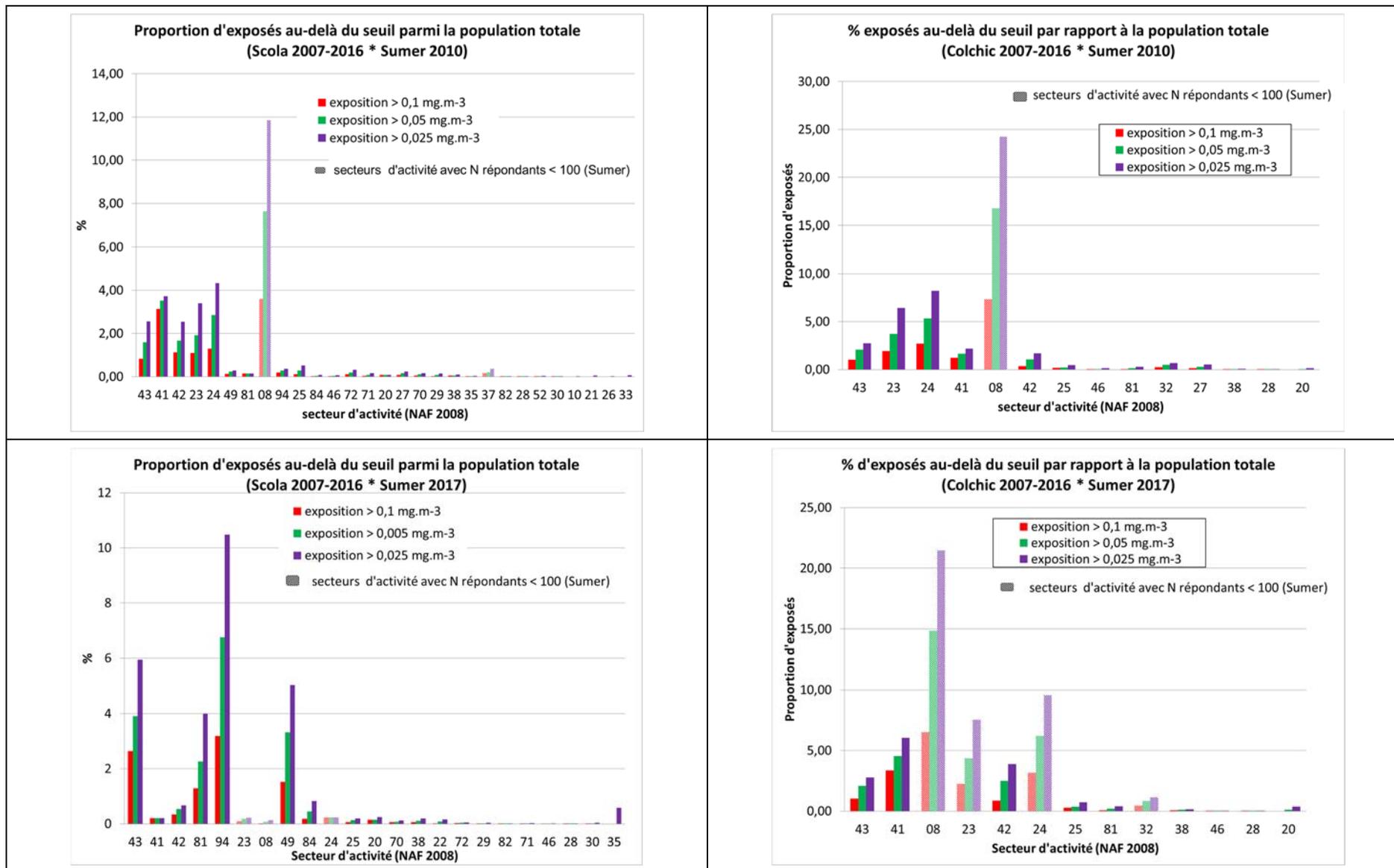


Figure 44 : Proportion de salariés exposés au-delà des seuils considéré par secteur d'activité par rapport à la population totale du secteur d'activité

9.2.4 Croisement des données d'exposition sur la période 2009-2011 avec l'enquête SUMER 2010 et des données d'exposition sur la période 2015-2016 avec l'enquête SUMER 2017

Afin d'affiner l'exploitation des données, une comparaison des données d'exposition déterminées au cours d'une période de temps proche de la période des enquêtes SUMER 2010 et 2017 a été effectuée. La reconstruction de la distribution des données d'exposition pour les deux périodes temporelles considérées est explicitée dans la partie 8.3.3.2.5.

Compte tenu des modalités de traitement statistique, ce traitement n'a pu être réalisé que pour 11 secteurs d'activité à partir des données de la base SCOLA et 4 secteurs d'activité à partir des données COLCHIC. La part de l'effectif des enquêtes SUMER pris en compte dans cette exploitation par rapport à l'effectif total de salariés déclarés exposés dans ces enquêtes est comprise entre 21 et 25,8% pour l'exploitation à partir des données de la base SCOLA et entre 47,3 et 61,1 % pour l'exploitation réalisée à partir des données de mesures individuelles de la base COLCHIC (Cf. Tableau 74).

Tableau 74 : Part de l'effectif pris en compte dans le croisement des données d'exposition sur la période 2007-2016 avec les enquêtes SUMER 2010 et SUMER 2017

Sources des données	N SA SUMER (*)	N total salariés SUMER	N SA exposés SUMER (*)	N salariés exposés SUMER	Effectif pris en compte par rapport à l'effectif exposé total dans SUMER (%)
SUMER 2010	87	21 606 951	50	294 852	
SUMER 2010 * SCOLA 2009-11	11	2 257 270	11	76 019 (68 119)	25,8
SUMER 2010 * COLCHIC 2009-11	4	1 557 689	4	180 170	61,1
SUMER 2017	83	24 787 985	42	365 194	
SUMER 2017 * SCOLA 2015-16	11	1 799 226	10	76 545 (48 502)	21,0
SUMER 2017 * COLCHIC 2015-16	4	373 575	4	172 634 (154 021)	47,3

(*) N SA : nombre de secteurs d'activité (NAF-2 digits)

N : nombre ; Données () : ne tiennent pas compte des secteurs d'activité avec N répondants < 100

Exploitation réalisée à partir des données de la base SCOLA :

Globalement le nombre de salariés exposés au-delà des seuils considérés semble constant, de même que la proportion de salariés exposés au-delà des seuils (Tableau 75 et Tableau 76). Toutefois une analyse par secteur d'activité montre que la médiane de la proportion de salariés exposés au-delà des seuils a tendance à augmenter (Tableau 77), ce qui est également illustré par les Figure 46 et Figure 47.

Le détail des données pour chacun des 11 secteurs d'activité pris en compte est présenté dans le Tableau 78.

Cette augmentation de la proportion de travailleurs exposés au-delà des seuils considéré (par rapport à la population exposée, mais également par rapport à la population totale des secteurs considérés) est notamment mise en évidence pour les secteurs : Autres industries extractives^(*)

(NAF08), Industrie chimique (20), Fabrication d'autres produits minéraux non métalliques (*) (NAF 23), métallurgie (*) (24), Fabrication de produits métalliques, à l'exception des machines et des équipements (25), Fabrication d'équipements électriques (27), Collecte, traitement et élimination des déchets ; récupération (38), et Recherche-développement scientifique (72), et une baisse pour les secteurs suivants : Industrie automobile (29), Génie civil (42) et Transports terrestres et transport par conduites (49) (les (*) indiquent que ces résultats prennent en compte des données des enquêtes SUMER obtenues à partir d'un nombre de répondants inférieur à 100).

Tableau 75 : Nombre de salariés exposés au-delà des seuils considérés – Estimation à partir de SUMER 2010 * SCOLA (2009-2011) et SUMER 2017 * SCOLA (2015-2016)

Source des données	N exposés au-delà de		
	0,1 mg.m ⁻³	0,05 mg.m ⁻³	0,025 mg.m ⁻³
SUMER 2010 * SCOLA 2009-11	7 772	12 150	19 737
SUMER 2017 * SCOLA 2015-16	5 792	11 995	19 200

Tableau 76 : Proportion de salariés exposés au-delà des seuils considérés – Estimation à partir de SUMER 2010 * SCOLA (2009-2011) et SUMER 2017 * SCOLA (2015-2016)

Source des données	% travailleurs exposés au-delà de (par rapport à la population exposée ^(*))			% travailleurs exposés au-delà de (par rapport à la population totale ^(*))		
	0,1 mg.m ⁻³	0,05 mg.m ⁻³	0,025 mg.m ⁻³	0,1 mg.m ⁻³	0,05 mg.m ⁻³	0,025 mg.m ⁻³
	SUMER 2010 * SCOLA 2009-11	9,53	14,89	24,19	0,33	0,52
SUMER 2017 * SCOLA 2015-16	7,57	15,67	25,08	0,32	0,67	1,07

(*) des secteurs d'activités concernés selon les enquêtes SUMER

Tableau 77 : Distribution du nombre et de la proportion de travailleurs exposés au-delà des seuils considérés – SUMER 2010 * SCOLA 2009-11 et SUMER 2017 * SCOLA 2015-16

	Seuil (mg.m ⁻³)	Médiane (Min-Max)	
		SUMER 2010* SCOLA 2009-11	SUMER 2017 *SCOLA 2015-16
% mesures au-delà du seuil = % travailleurs exposés au-delà du seuil par rapport à la population exposée	0,1	5,8 (0 - 29,7)	8,03 (3,25 - 17,8)
	0,05	9,6 (0,35 - 35,3)	17,91 (4,5 - 26,8)
	0,025	19,4 (2,8 - 49,6)	28,0 (6,9 - 40,2)
N exposés au-delà du seuil	0,1	155 (0 - 3233)	185 (0 - 1844)
	0,05	246 (23 - 3838)	267 (0 - 4061)
	0,025	420 (59 - 5401)	440 (0 - 6699)
% travailleurs exposés au-delà du seuil par rapport à la population totale du secteur	0,1	0,07 (0 - 2,2)	0,1 (0 - 1,43)
	0,05	0,1 (0,01 - 2,61)	0,19 (0 - 3,14)
	0,025	0,14 (0,05 - 3,68)	0,29 (0 - 5,18)

08 - Autres industries extractives ; 20 - Industrie chimique ; 23-Fabrication d'autres produits minéraux non métalliques ; 24-Métallurgie ; 25-Fabrication de produits métalliques, à l'exception des machines et des équipements ; 27-Fabrication d'équipements électriques ; 29-Industrie automobile ; 38-Collecte, traitement et élimination des déchets ; récupération ; 42-Génie civil ; 49-Transports terrestres et transport par conduites ; 72-Recherche-développement scientifique

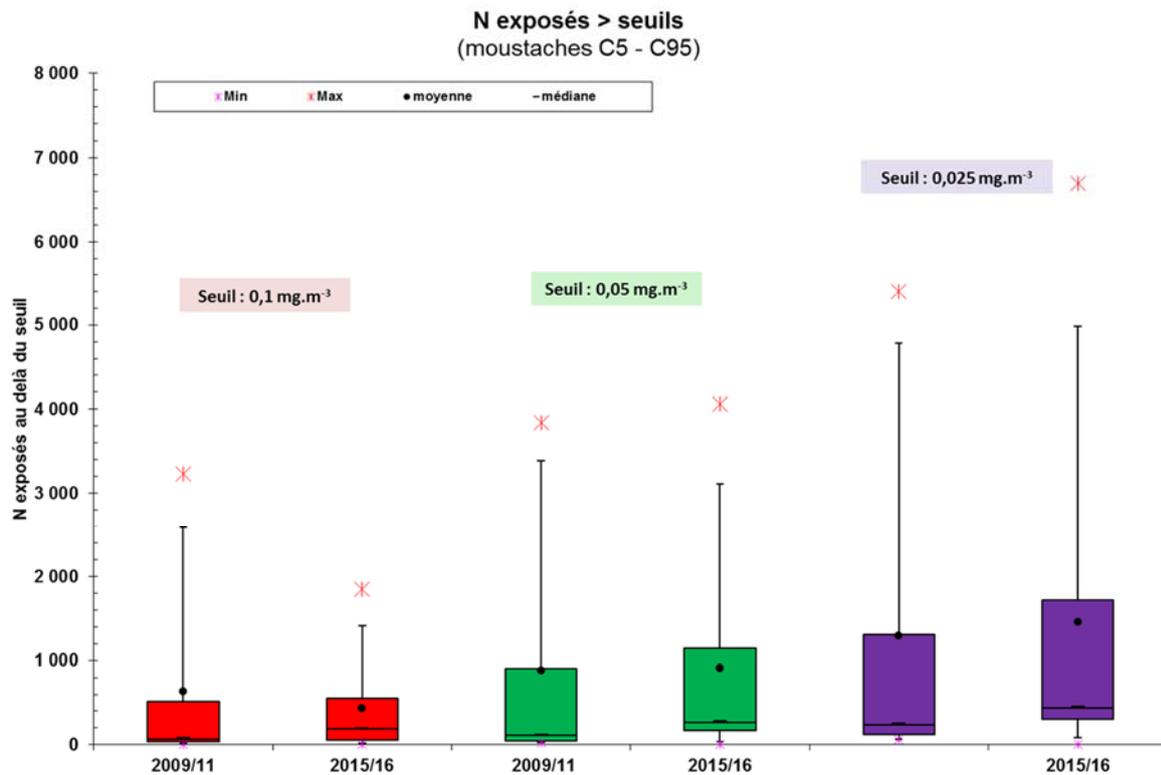


Figure 45 : Evolution temporelle du nombre de travailleurs exposés au-delà des seuils considérés - Données SUMER 2010*SCOLA (2009-2011) et SUMER 2017 * SCOLA (2015-2016)

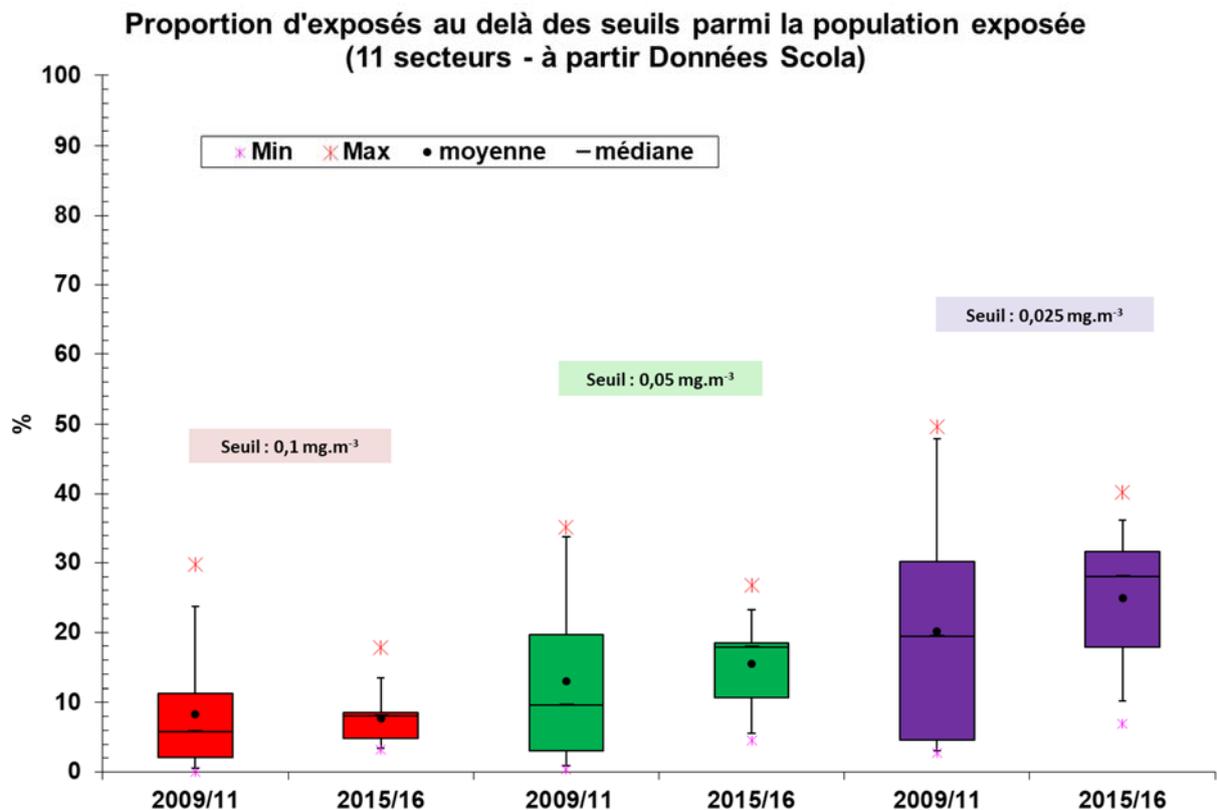


Figure 46 : Proportion de travailleurs exposés au-delà des seuils considérés parmi la population exposée identifiée dans les enquêtes SUMER 2010 et 2017 -données SUMER 2010*SCOLA (2009-2011) et SUMER 2017 * SCOLA (2015-2016)

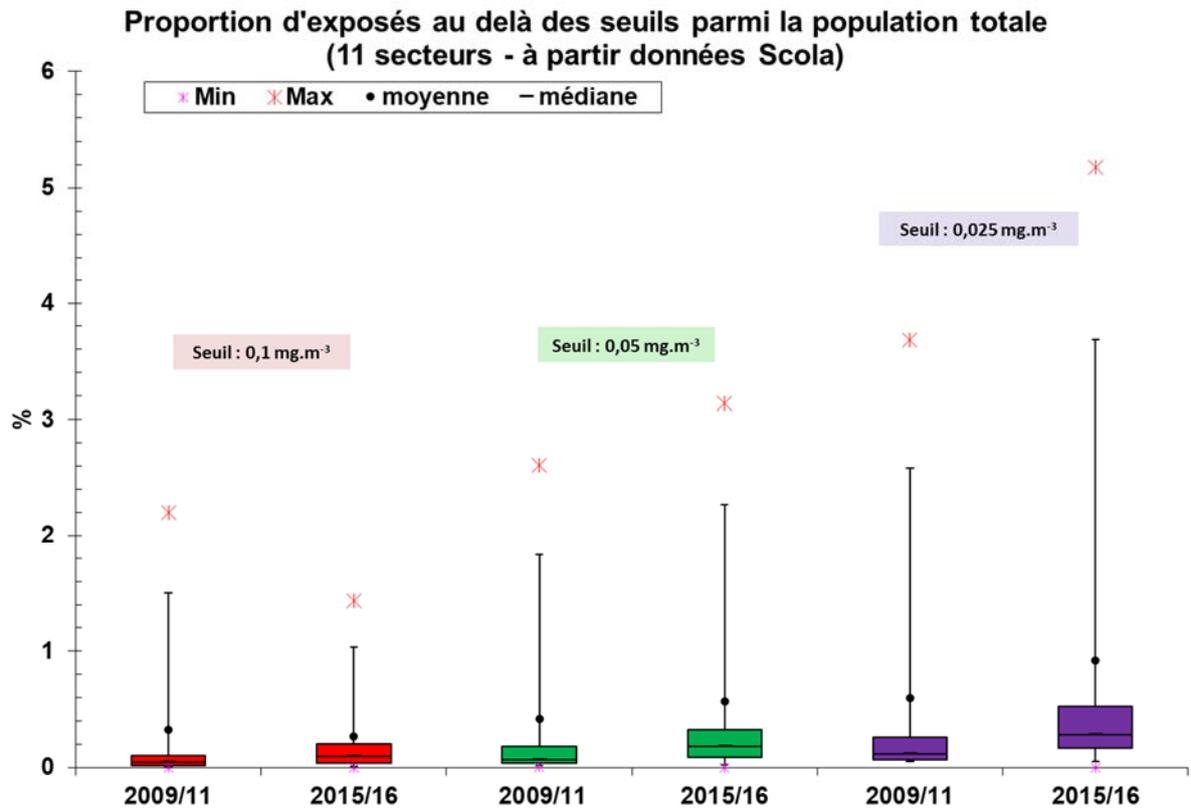


Figure 47 : Proportion de travailleurs exposés au-delà des seuils considérés parmi la population totale identifiée dans les enquêtes SUMER 2010 et 2017 - Données SUMER 2010*SCOLA (2009-2011) et SUMER 2017 * SCOLA (2015-2016))

Tableau 78 : Nombre et proportion de travailleurs exposés au-delà des seuils considérés Données SUMER 2010 * SCOLA 2009-2011 et SUMER 2017*SCOLA 2015-2016

		NAF	08		20		23		24	
		période	2009/11	2015/16	2009/11	2015/16	2009/11	2015/16	2009/11	2015/16
% mesures au-delà du seuil	seuils (mg.m)	0,1	6,69	9,09	1,19	3,55	6,21	7,88	4,05	8,03
		0,05	9,57	19,71	1,46	4,53	12,13	14,13	9,78	18,05
		0,025	19,43	32,21	2,8	6,92	21,25	21,8	20,03	31,04
N exposés au-delà du seuil	seuils	0,1	576	857	38	249	1 224	1 067	617	407
		0,05	823	1 859	47	318	2 391	1 913	1 489	915
		0,025	1 672	3 037	90	486	4 189	2 952	3 049	1 574
% travailleurs exposés au-delà du seuil par rapport pop totale	seuils (mg.m)	0,1	2,74	3,26	0,02	0,17	0,97	1,45	0,74	1,53
		0,05	3,91	7,06	0,02	0,21	1,90	2,61	1,79	3,45
		0,025	7,94	11,54	0,05	0,32	3,32	4,02	3,67	5,93

		NAF	25		27		29		38	
		période	2009/11	2015/16	2009/11	2015/16	2009/11	2015/16	2009/11	2015/16
% mesures au-delà du seuil	seuils	0,1	0	8,05	5,81	17,8	15,99	5,62	2,94	4,14
		0,05	0,35	17,91	7,82	26,77	27,07	18,74	3,62	7,34
		0,025	4,7	24,13	10,63	40,19	39,02	32,3	4,58	13,41
N exposés au-delà du seuil	seuils	0,1	0	602	117	0	217	58	38	122
		0,05	23	1 339	157	0	367	192	46	215
		0,025	310	1 804	213	0	529	331	59	394
% travailleurs exposés au-delà du seuil par rapport pop totale	seuils (mg.m)	0,1	0,00	0,30	0,08	0,00	0,07	0,03	0,03	0,12
		0,05	0,01	0,67	0,10	0,00	0,11	0,09	0,04	0,22
		0,025	0,11	0,90	0,14	0,00	0,16	0,15	0,05	0,40

		NAF	42		49		72	
		période	2009/11	2015/16	2009/11	2015/16	2009/11	2015/16
% mesures au-delà du seuil	seuils	0,1	29,71	8,26	17,81	8,81	0,98	3,25
		0,05	35,27	18,19	32,4	17,76	2,48	6,48
		0,025	49,63	30,01	46,28	27,97	3,35	13,86
N exposés au-delà du seuil	seuils	0,1	3 513	1 844	1 396	532	38	54
		0,05	4 170	4 061	2 539	1 073	97	109
		0,025	5 868	6 699	3 627	1 690	131	232
% travailleurs exposés au-delà du seuil par rapport pop totale	seuils (mg.m)	0,1	2,28	1,43	0,21	0,08	0,02	0,04
		0,05	2,71	3,14	0,37	0,16	0,05	0,08
		0,025	3,81	5,18	0,53	0,25	0,07	0,17

En grisé : extrapolation réalisée avec des données des enquêtes SUMER pour lesquelles le nombre de répondant était inférieur à 100.

Exploitation réalisée à partir des données de la base COLCHIC :

Les 4 secteurs d'activité pour lesquels l'exploitation a pu être réalisée sont : la fabrication d'autres produits minéraux non métallique (NAF 23), la métallurgie (NAF 24), le génie civil (NAF 42) et les travaux de construction spécialisés (NAF 43). Ces secteurs d'activités permettent de couvrir entre 47,3 et 61,1 % de l'effectif total des salariés identifiés comme exposés dans les enquêtes SUMER 2010 et 2017.

Pour ces quatre secteurs d'activité, le nombre et la proportion de travailleurs exposés au-delà des seuils considérés semble diminuer au cours des deux périodes temporelles pour les secteurs de la fabrication d'autres produits minéraux non métallique (23) et la métallurgie (NAF 24). Toutefois les données relatives à la période 2105-2016 ont été obtenues à partir des données de l'enquête SUMER 2017 pour laquelle le nombre de répondants travaillant dans ces secteurs d'activité était inférieur à 100 (limite de représentativité établie par la DARES).

Pour les secteurs du génie civil (NAF 42) et des travaux de construction spécialisés (NAF 43), le nombre de salariés exposés au-delà des seuils semble augmenter (Cf. Tableau 79).

Tableau 79 : Nombre et proportion de travailleurs exposés au-delà des seuils considérés en Données SUMER 2010 * COLCHIC 2009-2011 et SUMER 2017*COLCHIC 2015-2016

		NAF	23		24	
		période	2009/11	2015/16	2009/11	2015/16
% mesures au-delà du seuil	seuils (mg.m)	0,1	17,93	19,82	14,83	20,99
		0,05	34,37	31,4	29,84	42,91
		0,025	60,53	41,21	50,73	62,58
N exposés au-delà du seuil	seuils (mg.m)	0,1	3534	2684	2258	1064
		0,05	6775	4252	4543	2176
		0,025	11931	5580	7723	3174
% travailleurs exposés au-delà du seuil par rapport population totale du secteur	seuils (mg.m)	0,1	2,80	3,66	2,72	4,01
		0,05	5,37	5,79	5,46	8,20
		0,025	9,46	7,60	9,29	11,96
<hr/>						
		NAF	42		43	
		période	2009/11	2015/16	2009/11	2015/16
% mesures au-delà du seuil	seuils (mg.m)	0,1	5,91	4,97	9,31	10,45
		0,05	14,03	15,8	13,63	20,79
		0,025	25,59	27,26	20,92	30
N exposés au-delà du seuil	seuils (mg.m)	0,1	699	1109	12836	13762
		0,05	1659	3527	18792	27380
		0,025	3026	6085	28842	39509
% travailleurs exposés au-delà du seuil par rapport pop totale	seuils (mg.m)	0,1	0,45	0,10	1,06	1,20
		0,05	1,08	0,31	1,55	2,39
		0,025	1,97	0,53	2,38	3,45

En grisé : extrapolation réalisée avec des données des enquêtes SUMER pour lesquelles le nombre de répondant était inférieur à 100.

9.2.5 Conclusion

Selon la méthodologie appliquée, entre environ 23 000 et 30 000 salariés seraient exposés au-delà de $0,1 \text{ mg.m}^{-3}$, ce qui représente environ 8% de la population exposée (et 0,1 % de la population totale). En considérant le seuil de $0,025 \text{ mg.m}^{-3}$, le nombre de salariés exposés au-delà de ce seuil est compris entre environ 61 000 et environ 70 000, ce qui représente environ 19 à 21,5% de la population exposée (et environ 0,3 % de la population totale).

Les limites de cet exercice sont liées :

- à la disponibilité des données de mesures et de prévalence :
 - o Ainsi il n'a pas été possible d'évaluer le nombre de travailleurs exposés au-delà des seuils considérés pour les secteurs d'activité pour lesquels moins de 10 mesures d'exposition étaient disponibles dans l'une ou l'autre des bases de données, mais qui sont identifiés dans les enquêtes SUMER comme étant exposés à la silice cristalline. D'après les enquêtes SUMER 2010 et 2017, cette population « non couverte » représente environ 14 000 à 44 500 travailleurs exposés, soit environ 4,8 à 11,9% de la population déclarée exposée dans chacune des deux enquêtes ;
 - o Il n'a pas non plus été possible de réaliser cet exercice pour les secteurs d'activité disposant de mesure d'exposition à la silice cristalline, mais non identifiés dans les enquêtes SUMER (2010 ou 2017) comme étant exposés à la silice cristalline ;
 - o Concernant l'analyse temporelle réalisée, ces limites sont d'autant plus importantes que le nombre de mesure est restreint. C'est pourquoi la caractérisation de l'exposition n'a pu être réalisée que sur un nombre très restreint de secteurs d'activité.
- aux modalités de recueils et pondérations des enquêtes SUMER 2010 et 2017 (cf. 8.2.4.3). Les incertitudes encadrant les résultats des enquêtes SUMER ne sont pas chiffrées ;
- aux modalités de renseignement des bases de données COLCHIC et SCOLA : des erreurs de reports de mesures, de codification de métiers, tâches ou secteurs d'activité sont possibles.
- A la représentativité des mesures réalisées : certains secteurs d'activité ne sont documentés que par peu de données de mesures, ce qui peut affecter la représentativité des résultats. Par ailleurs, n'ayant pas accès à l'ensemble des informations accompagnant les résultats de mesures, il n'est pas possible d'affiner l'analyse des données de mesures.

Ainsi il n'a pas été possible de déterminer des intervalles de confiance associés à cette caractérisation de l'exposition.

10 Mesures de silice cristalline environnementale – Expositions non professionnelles

10.1 Méthode

Afin de documenter les niveaux de concentrations en silice cristalline dans l'air ambiant, une recherche spécifique de données de mesures a été réalisée d'une part :

- Dans la littérature scientifique :
 - o Les bases de données Scopus et Pubmed ont été consultées, et les requêtes suivantes formulées :
 - TITLE-ABS-KEY ("non-occupational exposure") AND TITLE-ABS-KEY (silica OR quartz OR cristobalite OR tridymite) ...
 - TITLE-ABS-KEY ("ambient") AND TITLE-ABS-KEY (exposure) AND TITLE-ABS-KEY (cristobalite),
 - TITLE-ABS-KEY ("ambient") AND TITLE-ABS-KEY (exposure) AND TITLE-ABS-KEY (rcs OR "crystalline silica"),
 - TITLE-ABS-KEY ("ambient") AND TITLE-ABS-KEY (RCS OR "crystalline silica");
- Auprès de différents organismes (US EPA, ATSDR, LCSQA) :
 - o Deux rapports présentant des données de mesures ont été identifiées. Les publications mentionnées dans 2 rapports ont été analysées :
 - EPA, 1996: Ambient Levels and Noncancer Health Effects of Inhaled Crystalline and Amorphous Silica
 - ATSDR, 2017 : Toxicological Profile for Silica, Draft for Public Comment- parties sur niveaux ambiants

La silice est présente dans l'air, l'eau et les aliments. Elle est issue naturellement de l'altération des roches (composées majoritairement de silice) et des éruptions volcaniques. La concentration massique de ces poussières dans les environnements continentaux est estimée à $40 \mu\text{g.m}^{-3}$, dont plus de 10% de silice cristalline, soit $4 \mu\text{g.m}^{-3}$, équivalent à la moyenne de la concentration en silice cristalline alvéolaire mesurée dans les villes américaines de $3 \mu\text{g.m}^{-3}$ (Moore, 1999).

Des études plus récentes, dans lesquelles sont reportées des données de concentrations en silice cristalline non reliées à une exposition professionnelle, ont été identifiées. Ces études s'intéressent principalement à l'influence de certaines activités (mines et carrières, chantiers de démolition et de travaux publics) sur le bruit de fond en silice cristalline à proximité de ces activités. On peut distinguer les études mesurant la silice cristalline en périphérie de ces sites industriels et celles qui mesurent la concentration en silice cristalline en zone résidentielle, avec la proximité ou non d'une activité susceptible de générer des émissions de silice cristalline.

10.2 Silice cristalline en zone urbaine

Les premières données disponibles sur les niveaux de concentrations en silice cristalline dans les zones urbaines proviennent d'une étude de Davis *et al.* (1984) pour plusieurs villes américaines à partir de prélèvements en ambiance sur 24h. Les concentrations en silice cristalline étaient comprises entre $0,9$ et $8 \mu\text{g.m}^{-3}$ pour la fraction grossière de particules ($2,5$ et $15 \mu\text{m}$), et entre 0 et $1,9 \mu\text{g.m}^{-3}$ pour la fraction fine ($< 2,5 \mu\text{m}$) (Tableau 80).

Tableau 80 : Quartz dans différentes villes américaines (Davis *et al.* (1984))

Dispositif de prélèvement	Nb ville		Quartz ($\mu\text{g.m}^{-3}$)		% Quartz	
			min	max	min	max
Séparation granulométrique	22	2.5 – 15 μm	0.9	8	1	9
		< 2.5 μm	0	1.9	0	2.6
Haut débit	10	NR	0	15.8	0	6.2

Un suivi des concentrations en silice cristalline a également été réalisé en Italie en 1994 et en 2005 à proximité d'une zone de trafic dans le centre de Rome (Puledda *et al.*, 1999, De Berardis *et al.*, 2007). Les prélèvements ont été réalisés sur impacteur Andersen pour collecter la fraction PM₁₀ pendant 24h. En 1994, les concentrations en silice cristalline étaient comprises entre 0,44 et 2,80 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (moyenne 1,05 $\mu\text{g.m}^{-3}$) et une proportion de quartz dans la fraction PM₁₀ de 0,61% à 9,03% (moyenne 2,6%) (Puledda *et al.*, 1999). En 2005, les concentrations en silice cristalline étaient similaires, comprises entre 0,25 et 2,87 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (moyenne 1.31 $\mu\text{g.m}^{-3}$) et une proportion de quartz dans la fraction PM₁₀ de 2,35% à 6,25% (moyenne 4.4%) (De Berardis *et al.*, 2007). La distribution en taille des particules de silice obtenue au microscope électronique à balayage (MEB) est comprise entre 0,3 et 10,5 μm ; 87% des particules ont une taille inférieure à 2,5 μm . La forte corrélation avec les conditions météorologiques et la morphologie des particules suggèrent que ces particules proviennent des régions désertiques d'Afrique.

En 2014, des prélèvements de la fraction fine (PM₄) ont été réalisés pendant 1 an en centre-ville de Winona (Minnesota), à proximité d'une zone de trafic routier et proche d'une carrière de sable, et à Stanton (Minnesota) qui servait de référence. A Winona, toutes les valeurs étaient inférieures à la limite de détection de 0,3 $\mu\text{g.m}^{-3}$ sauf 2 valeurs (0.4 $\mu\text{g.m}^{-3}$). A Stanton, 10 valeurs (18% des mesures) étaient comprises en la limite de détection (0,3 $\mu\text{g.m}^{-3}$) et 0,8 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (MPCA, 2015c).

Plusieurs campagnes d'échantillonnage ont également été réalisées au Royaume-Uni à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction alvéolaire (PM₄), mobile à haut débit (Stacey *et al.*, 2011 ; Stacey *et al.*, 2018). Ce dispositif était installé dans un laboratoire mobile disposé à des points considérés comme représentatifs du niveau ambiant. Un autre échantillonneur a également été installé à l'extérieur d'une ville pour donner un niveau de référence extra-urbain en silice cristalline. Les concentrations en silice cristalline en site urbain sont faibles, inférieures à 0,3 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (60% inférieures à la limite de détection de 0,1 $\mu\text{g.m}^{-3}$). En site extra-urbain, les concentrations sont encore plus faibles avec une médiane à 0,02 $\mu\text{g.m}^{-3}$ et un maximum à 0,12 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (30% inférieures à la limite de détection de 0,01 $\mu\text{g.m}^{-3}$). Un pic sur le site extra-urbain à 0,34 $\mu\text{g.m}^{-3}$ a pu être mis en relation avec un épisode de poussières sahariennes sur le site, confirmant la contribution importante de ces apports terrigènes sur le niveau de silice cristalline ambiant. Au contraire, lors l'éruption du Grimsvötn en Islande en 2011, le niveau en silice cristalline n'a pas été impacté avec une concentration de 0,033 $\mu\text{g.m}^{-3}$ comprise dans le bruit de fond.

D'autres études en milieu urbain se sont intéressées à l'impact de sites industriels à proximité sur les niveaux en silice cristalline. Ainsi, en Inde, des prélèvements de la fraction PM₁₀ ont été réalisés à proximité d'un site de production d'ardoise (*slate pencil*) et d'un site de production d'agate, et comparés à des sites de référence éloignés de plusieurs kilomètres. Les concentrations moyennes en silice cristalline et la proportion en silice cristalline dans les poussières à proximité du site de production d'ardoises sont significativement plus élevées que celles du site de référence (41-57 $\mu\text{g.m}^{-3}$ et 3,5 $\mu\text{g.m}^{-3}$, 15-19% et 2.9% respectivement) (Bhagia, 2009). Cette observation est vérifiée également pour le site de production d'agate avec des concentrations en silice cristalline et des proportions en silice cristalline dans les poussières de 15,3 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour 3.0 $\mu\text{g.m}^{-3}$ et de 5,6% pour 1,9% pour les prélèvements à proximité ou éloignés des sites de production respectivement (Bhagia, 2012).

Les concentrations en silice cristalline dans la fraction fine (PM₄) ont été suivies pendant 3 ans dans une école située à proximité de carrières en Californie. La concentration moyenne sur la durée de l'étude était de 0,5 $\mu\text{g.m}^{-3}$ avec un maximum de 1,3 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (District, 2008).

Une étude plus récente s'est intéressée aux concentrations en fraction alvéolaire dans des habitations situées dans un périmètre de 800 m de carrières de sable. Les niveaux d'exposition étaient généralement inférieurs à $0,4 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$. Des concentrations en silice cristalline plus importantes comprises entre 15 et $37 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ont été observées en relation avec des vitesses de vent plus élevées (Peters *et al.*, 2017 cité par Stacey *et al.*, 2018).

En Afrique du sud, des campagnes de prélèvements en ambiance et individuels ont été menées pour évaluer l'impact de la présence de terrils miniers à proximité d'habitations (Andraos *et al.*, 2018). Ces terrils sont composés majoritairement de quartz (73–87%) avec des traces de tridymite (0,3-0,4%) et de cristobalite (ND-0,4%). Les échantillons massifs sont constitués pour 70% (probablement en nombre) de nanoparticules ($< 100 \text{ nm}$). Les prélèvements en ambiance (fraction PM_{10}) étaient situés dans des jardins à moins de 300 m des terrils. Les concentrations étaient comprises entre la limite de détection (32%) et $19,4 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$. Deux pics à $74,5$ et $90,3 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ont été observés lors de deux événements poussiéreux extrêmes. Les prélèvements individuels de la fraction fine (PM_4) ont été réalisés sur des enseignants dont les écoles étaient situées à des distances comprises entre 155 m et 10 km des terrils. 78,6% des prélèvements étaient inférieurs à la limite de détection et les niveaux d'exposition quantifiables compris entre 12 et $28 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$. Pour un site, des pics d'exposition à $37,2$, $37,6$ et $50,9 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ont été observés. La teneur en silice cristalline dans les poussières était comprise entre 10,2 et 32,9% (pour 34% des échantillons) et entre 38,5 et 73% (pour 3,4% des échantillons). Les auteurs mettent en évidence une relation forte entre des teneurs en silice cristalline élevées (concentration atmosphérique et proportion de silice cristalline dans les poussières) et la proximité des terrils.

10.3 Silice cristalline en périphérie de zones d'activités

Plusieurs études se sont intéressées plus particulièrement à la contribution de certaines activités au bruit de fond en silice cristalline. Pour cela, des mesures en aval (sous les vents dominants) de ces sites sont réalisées et comparées à des mesures de référence, généralement réalisées en amont des sites.

L'étude la plus ancienne citée dans le rapport de l'EPA (1996) concerne la mesure dans la fraction PM_{10} en deux points situés à proximité d'une carrière en Californie. Les concentrations en silice cristalline étaient de $1,1$ et $1,33 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (6-7% de silice cristalline en proportion dans la fraction PM_{10} (Goldsmith, 1991).

Une autre étude a mesuré la concentration en silice cristalline dans la fraction PM_{10} en s'éloignant de plus en plus d'une usine d'extraction de sable et graviers (Shiraki *et al.*, 2002). Les résultats sont donnés dans le Tableau 81. La concentration ainsi que la fraction massique de quartz diminuent avec la distance (de 60 à $9 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ et de 27% à 14%. Le site situé en amont de l'entreprise et considéré comme référence présente des concentrations en silice cristalline plus faibles ($4,6 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) et les proportions en silice cristalline les plus faibles (13,7%) (Tableau 81).

Tableau 81 : Quartz dans PM_{10} sur sites en amont d'une usine de sable et graviers (Shiraki *et al.* (2002))

Référence	N	Quartz ($\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$)			% Quartz		
		min	max	moyenne	min	max	moyenne
Reference (amont)	3	4,1	<5,4	$4,6\pm 0,9$	10,0%	16,1%	13,7%
Aval 1 (proche)	3	39,7	79,8	$60,6\pm 5,4$	23,2%	33,0%	27,3%
Aval 2	3	38,7	97,2	$62,4\pm 3,6$	20,1%	24,4%	21,8%,
Aval 3	3	26,2	42,2	$32,6\pm 2,1$	16,7%	20,1%	18,5%
Aval 4 (éloigné)	3	5,4	16,,3	$9,4\pm 0,9$	10,0%	17,1%	14,4%

Richards *et al.* (2009) ont mesuré la concentration en silice cristalline dans la fraction PM_4 en amont et en aval de 2 sites de production de sable et graviers en Californie. Les concentrations étaient

comprises entre la limite de détection ($0,3 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) et $1,2 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ en aval, et entre $0,6$ et $2,8 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ en amont. D'après les auteurs, le site amont est soumis aux émissions de poussières provenant de routes non pavées à proximité, ce qui expliquerait les valeurs plus élevées qu'en aval de l'usine de production.

Au Minnesota, des suivis sur une à deux années à proximité de deux unités d'extraction de sable ont mis en évidence dans le premier site, des concentrations en silice cristalline inférieures à la limite de quantification ($1 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) à l'exception de deux valeurs mesurées à $1,4$ et $1,9 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ dans la fraction PM10 (MPCA, 2015a) et dans le second site, des mesures inférieures à la limite de quantification ($1,2 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) à l'exception de quelques valeurs qui restent inférieures à $7 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ dans la fraction PM4 pour le 2^{ème} site (MPCA, 2015b).

Richards *et al.* (2015) ont réalisé des prélèvements de 24h de la fraction PM₄ autour de 5 sites de production de sable aux Etats-Unis. La moyenne géométrique des mesures effectuées est comprise entre $0,22$ et $0,29 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$, avec un percentile 99 compris entre $0,31$ et $1,44 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$. Dans cette même étude, le bruit de fond naturel est estimé à partir des mêmes points de prélèvement lors de vents contraires. La moyenne de ce bruit de fond estimé est de $0,23$ à $0,26 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$, avec un maximum de $0,56$ à $2,10 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$.

EN 2011, le HSE a publié une étude dont l'objectif était d'estimer l'exposition ponctuelle des personnes à la poussière alvéolaire et à la silice cristalline alvéolaire provenant d'activités de construction en milieu urbain (Stacey *et al.*, 2011). Les mesures ambiantes (à poste fixe) ont été réalisées à l'aide d'échantillonneurs développés pour la surveillance des carrières (débit de 52 litres/minute, durée d'échantillonnage correspondant à une période de travail d'environ 7 à 8 heures pour chaque site). La sélection de la fraction alvéolaire sur le filtre est effectuée par une couche de mousse de 45 ppi (pores par pouce) 10 mm d'épaisseur et une couche de 10 mm de mousse de 60 ppi. La performance de la mousse sélective de taille est proche de la convention alvéolaire (AFNOR, 1993). Cependant cet échantillonneur peut légèrement sous-échantillonner les particules de plus grande taille ($> 6\mu\text{m}$) dans la gamme de taille alvéolaire, ce qui est important pour l'analyse DRX, car les particules plus petites sont moins cristallines et contribuent moins à la mesure (signal/masse).

Cinq échantillonneurs ont été placés par sites, en fonction de la direction du vent.

- Activités générales de construction ;
- Démolition ;
- Construction d'un périphérique en centre-ville ;
- Coupe de blocks dans la rue ;
- Déblaiement des gravats de démolition ;
- Démolition d'un collège.

Tableau 82 : Concentration en silice cristalline ambiantes, aux alentours des chantiers de construction ($\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) (Stacey *et al.* (2011))

Zone de mesure	min	max	médiane	N
Air urbain	0,08	0,44	0,24	8
Activités générales	0,08	0,39	0,19	9
Construction route	0,11	1,04	0,64	10
Découpe blocs	0,16 (0,33)	11,9 (12,8)	1,2 (1,8)	7
démolition	0 (0,31)	11,5 (13,5)	0,94 (2,1)	22

Les concentrations en silice cristalline et poussières alvéolaires sont généralement faibles pour toutes les activités. Plusieurs mesures de silice cristalline lors de la coupe de blocs et lors de la

démolition sont supérieures à $10 \mu\text{g.m}^{-3}$, ce qui, d'après les auteurs, est probablement dû à une déficience dans le dispositif de suppression des poussières.

Malgré les dispositifs de prévention et les pratiques employés par les travailleurs qui coupent des blocs et des briques à l'aide de scies à tronçonner, quelques résultats obtenus avec des échantillonneurs (à environ 5 m de l'activité) sont supérieurs à $10 \mu\text{g.m}^{-3}$.

Une migration de la silice cristalline a été observée à travers la plupart des sites (9 dans 11 sites avec des données suffisantes) jusqu'à la limite des chantiers et potentiellement dans des zones publiques.

La silice cristalline a été identifiée dans certains des échantillons d'air urbain, bien que dans la plupart des échantillons, un seul des trois pics de diffraction utilisés pour la quantification était présent. Les concentrations en silice cristalline dans l'air urbain ont été estimées entre 0,1 à $0,44 \mu\text{g.m}^{-3}$. La proportion maximale de silice cristalline dans les poussières alvéolaires est estimée à 2 %.

Les auteurs concluent que les recommandations sont limitées, car elles sont fondées sur un petit nombre de données. Les résultats de cette étude indiquent que le contrôle de la poussière peut encore être médiocre avec des activités de démolition à très grande échelle et que celles-ci peuvent justifier des recherches plus approfondies.

En plus de l'estimation du bruit de fond en silice cristalline urbain et extra-urbain, au Royaume-Uni, Stacey *et al.* (2018) se sont également intéressés aux niveaux d'émissions en silice cristalline liés à certaines activités, notamment des carrières (sables, grès) et des chantiers (construction, démolition...). La même stratégie a ainsi été employée avec le déploiement d'échantillonnage haut débit de la fraction PM_4 dans quatre carrières de sables et grès (4 prélèvements aval et 1 amont) et en périphérie de sites urbains de construction/démolition (2-3 prélèvements aval et 2 amont avec 1 fixe et 1 mobile). Les résultats obtenus sont donnés dans le Tableau 83.

Tableau 83 : Etendue des concentrations en silice cristalline en fonction des sites d'activité. (Stacey *et al.* (2018))

Classification	Process	Nb sites	Nb ech	Médiane silice cristalline en $\mu\text{g.m}^{-3}$ (étendue)		Nb >3 $\mu\text{g.m}^{-3}$
				Amont	Aval	
Carrière	Grès : Concassage, ensachage, calibrage,	1	24	0,65 (0,5-2,2)	3,2 (0,2-21)	9
Carrière	Production de bloc de pierre (gritstone)	1	20	LOD (LOD - 0,6)	1,15 (LOD - 20)	6
Carrière	Sable : extraction, ensachage, calibrage,	2	48	2,5 (1,1-5,7)	0,5 (LOD - 9,8)	8
Carrière	Grès: production de sable, ensachage et calibrage	1	22	LOD (LOD -2,9)	LOD (LOD - 2,9)	0
Construction	Démolition	3	22	0,5 (LOD - 7,4)	1,24 (LOD - 11,5)	7
Construction	Découpe de briques	2	6	0,5-2,9	6,15 (1,2-11,9)	2
Construction	Construction de routes	1	8	LOD	0,69 (0,11-1,04)	0
Construction	Activités générales	1	8	LOD	0,22 (0,13-0,39)	0

Le 95^{ème} percentile pour les carrières et les sites de construction est de $11 \mu\text{g.m}^{-3}$ (20% > $3 \mu\text{g.m}^{-3}$, 6% > $10 \mu\text{g.m}^{-3}$). Les valeurs les plus élevées sont associées aux activités qui combinent matériaux riches en silice cristalline et procédés mis en œuvre énergétiques (broyage et calibrage pour les carrières, découpe de blocs dans le secteur de la construction). Ces valeurs sont également souvent en relation avec un dysfonctionnement du système de réduction des émissions (abattage humide intermittent).

La proportion médiane en silice cristalline alvéolaire dans les poussières collectées est comprise entre 0,3 et 12,2% (étendue 0-40%). Ces teneurs sont plus élevées dans les carrières et pour la découpe de blocs.

Synthèse

Les niveaux de concentration en silice cristalline en bruit de fond sont généralement compris entre 1 et 3 $\mu\text{g.m}^{-3}$. Des valeurs plus élevées peuvent localement être mesurés mais sont généralement influencées par l'environnement immédiat des prélèvements (présence d'un site industriel avec émissions de silice cristalline) et également des conditions climatiques et météorologiques qui peuvent contribuer significativement aux niveaux de silice cristalline atmosphériques (épisode venteux, climat sec, courants chauds remontant d'Afrique...). Sauf cas exceptionnel, les concentrations environnementales en silice cristalline restent faibles, généralement inférieures à 20 $\mu\text{g.m}^{-3}$.

10.4 Exposition à la silice cristalline lors d'activité de bricolage ou de loisirs

Les expositions non professionnelles à la silice cristalline documentées concernent les riverains d'activités émettrices de poussières contenant de la silice cristalline (Cf. § précédent). Il s'agit d'exposition « passives ».

Toutefois, certaines activités réalisées par des particuliers sont susceptibles de les exposer également à la silice cristalline. C'est notamment le cas d'activités de bricolage où des opérations similaires aux tâches du BTP peuvent être réalisées : démolition, découpe de béton, de béton cellulaire, de carrelage, enlèvement d'enduits, de mortier, fabrication de ciment, de béton, etc..

D'après une recherche effectuée auprès sur les bases de données bibliographiques Pubmed et Scopus, aucune donnée publiée pour documenter ces expositions n'est disponible dans la littérature.

Lors de son audition (ANSES, 2018), l'IMA a partagé avec le groupe de travail le résultat d'une étude visant à documenter l'exposition à la silice cristalline d'un particulier qui entreprend de refaire une salle de bain. Dans cette étude, la durée du chantier est estimée à 4 jours, avec diverses opérations réalisées :

- Carrelage : Enlèvement du carrelage existant, ponçage des murs, découpe/sciage du carrelage, préparation du mélange adhésif/mortier, pose du carrelage, nettoyage à sec ;
- Peinture : ponçage des murs, replâtrage des crevasses et re-ponçage, peinture.

Les niveaux d'exposition en silice cristalline mesurés au cours de chacune des tâches sont supérieurs à 0,1 mg.m^{-3} hormis pour les tâches de peinture et de mise en place du carrelage (0,005 mg.m^{-3}) (Tableau 84).

Tableau 84 : Niveaux d'exposition à la silice cristalline lors d'activités de réfection d'une salle de bain (Source étude : audition IMA, 2018).

Jour	Activité	Durée de l'activité (heures)	Concentration en poussière alvéolaire mg.m ⁻³	Teneur en silice cristalline dans les poussières alvéolaires (%)	Concentration en silice cristalline alvéolaire lors de l'activité (mg.m ⁻³)	Exposition à la silice cristalline alvéolaire sur la journée (mg.m ⁻³ - moyennée sur 8h)
1	Enlever les carrelages	5	2	5	0,1	0,138
	Égaliser/poncer le mur	1	2	20	0,4	
	Nettoyer à sec	0,5	2	20	0,4	
2	Couper/scier les carrelages	1	5	5	0,25	0,063
	Mélange adhésif/mortier	0,5	5	5	0,25	
	Placer le carrelage (partie 1)	5,5	0,1	5	0,005	
	Nettoyer à sec	0,5	2	10	0,2	
3	Placer le carrelage (partie 2)	5	0,1	5	0,005	0,050
	Mélange adhésif/mortier	0,5	5	5	0,25	
	Poncer la peinture	0,5	2	10	0,2	
	Remplissage crevasses & ponçage	0,5	2	5	0,1	
	Nettoyer à sec	0,5	2	10	0,2	
4	Peinture	6,5	0	0	0	0,0003
	Enlever traces de peinture & nettoyer à sec	0,5	0,1	5	0,005	

Lors de son auditions, l'IMA a également présenté des résultats d'une étude visant à évaluer l'exposition de joueurs de beach-volley à la silice cristalline (en intérieur et en extérieur).

Concernant l'étude relative aux joueurs de beach-volley en intérieur, les mesures statiques réalisées pendant 145 min au niveau du filet mettent en évidence des concentrations de l'ordre de 0,02 mg.m⁻³ de silice cristalline (0,1 mg.m⁻³ de poussières alvéolaires). A 5 m du terrain les concentrations étaient de 0,015 mg.m⁻³ en silice cristalline et 0,05 mg.m⁻³ en poussières alvéolaires. Les mesures réalisées sur les 4 joueurs pendant 160 min étaient inférieures à la limite de détection. Des niveaux d'exposition inférieurs en silice cristalline alvéolaire et en poussières alvéolaires ont été déterminés dans une étude similaire réalisée sur un terrain en extérieur.

Cette étude souligne qu'un particulier peut être exposé à des concentrations en silice cristalline nettement supérieures à 0,1 mg.m⁻³ lors de certaines opérations. Toutefois, le caractère limité de cette étude ne permet de conclure de manière définitive.

10.5 Expositions domestiques

En 1999, l'OEHHA a réalisé une étude ayant pour objectif de déterminer l'innocuité de l'utilisation normale d'une litière pour animaux de compagnie à base de minéraux adsorbants (litière conventionnelle et litière agglomérante) et l'exposition à des particules de silice cristalline alvéolaire qui résulte de cette utilisation (OEHHA, 1999).

Les principales sources d'exposition à la poussière contenant de la silice cristalline provenant de l'utilisation de litière conventionnelle pour animaux de compagnie sont le remplissage du bac à litière et l'élimination subséquente après utilisation. Les concentrations en poussières alvéolaires ont été mesurées par gravimétrie et les concentrations en silice cristalline alvéolaires ont été estimées à partir de la teneur en quartz des litières.

Douze références de litières ont été évaluées contenant 1 à 11,8% de quartz. Les niveaux de poussières alvéolaires générées par l'opération de remplissage du bac à litière (durée de l'opération = 3 min) varient de 19 à 639 $\mu\text{g.m}^{-3}$ et les niveaux de quartz de 1,5 à 19,1 $\mu\text{g.m}^{-3}$.

Concernant l'opération d'élimination de la litière conventionnelle l'OEHHA a estimé que les niveaux d'exposition seraient similaires à ceux déterminés lors de la phase de remplissage.

L'exposition totale quotidienne moyenne à la poussière de quartz alvéolaire liée à la manipulation de litière conventionnelle a été estimée pour chaque produit sur la base de la somme des expositions des différentes activités entre 0,0007 et 0,01 $\mu\text{g.m}^{-3}$.

Concernant les litières agglomérantes, des phases d'enlèvement des déjections agglomérées, ainsi que le remplissage partiel de litière, ont été considérés en supplément des phases de remplissage et élimination de litières. Les 9 litières agglomérantes testées contenaient entre 4,7 et 22,0 % de quartz.

Les niveaux de poussières alvéolaires générés par le remplissage de la litière varient de 27,3 à 196 $\mu\text{g.m}^{-3}$, et de quartz alvéolaire de 1,6 à 30,3 $\mu\text{g.m}^{-3}$. Concernant l'opération d'élimination de la litière l'OEHHA a estimé que les niveaux d'exposition seraient similaires à ceux déterminés lors de la phase de remplissage.

L'activité d'enlèvement des déjections génère des niveaux moyens en poussières de quartz alvéolaires de 0,8 à 36,3 $\mu\text{g.m}^{-3}$, et l'activité d'enlèvement des déjections associée à un remplissage partiel de la litière génère un niveau moyen de quartz de 2,3 à 35,5 $\mu\text{g.m}^{-3}$.

L'exposition totale quotidienne moyenne à la poussière de quartz alvéolaire liée à la manipulation de litière agglomérante a été estimée pour chaque produit sur la base de la somme des expositions des différentes activités entre 0,0018 et 0,060 $\mu\text{g.m}^{-3}$.

Lors de son audition l'IMA a présenté les résultats d'une étude visant à mettre à jour les résultats de l'étude de l'OEHHA et portant sur 38 références de litières (25 agglomérantes et 13 conventionnelles).

Parmi les litières agglomérantes, 7 contiennent entre 10 et 40% de quartz, 2 entre 1 et 10% de quartz et 16 moins de 1% de quartz. Deux références de litières non agglomérantes contiennent entre 10 et 40% de quartz, 3 références entre 1 et 10% de quartz et 8 références moins de 1% de quartz. Aucune des références de litière ne contient de cristobalite. Les concentrations en poussières alvéolaires ont été déterminées par gravimétrie et la silice cristalline déterminée par FTIR.

Les phases de manipulations sont similaires à celles étudiées par l'OEHHA selon le type de litière (remplissage, enlèvement/remplissage partiel de litière (cas des litières agglomérantes), élimination). Les mesures ont été réalisées pendant 30min, et répétées 3 fois pour chaque opération.

Les niveaux d'exposition au quartz maximums mesurés sur 30 min sont de 5,13 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour les litières agglomérantes et de 2,20 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour les litières non-agglomérantes ce qui conduit à des expositions maximales pondérées sur 24h de 0,107 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour les litières agglomérantes et de 0,0458 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour les litières conventionnelles.

D'après ces études, les litières conventionnelles ou agglomérantes peuvent contenir jusqu'à 40% de quartz. La manipulation de ces litières peut conduire à des niveaux d'exposition en silice cristalline pouvant atteindre 0,107 $\mu\text{g.m}^{-3}$ sur 24h.

11 Synthèse des données de granulométrie et analyse de silice cristalline

Avec le développement exponentiel de l'utilisation des nanomatériaux dans l'ensemble des secteurs industriels, la métrologie des nanoparticules et des particules ultrafines dans l'air s'est considérablement améliorée ces dernières décades avec l'apparition d'analyseurs capable en temps réel de déterminer la concentration en nombre, en surface, ou encore en masse de particules dans l'air ou leur distribution granulométrique. Ces analyseurs deviennent désormais portables voire individuels et leur utilisation en hygiène industrielle connaît un essor important. Cependant ces analyseurs ne sont pas spécifiques et ne permettent pas de distinguer spécifiquement la silice cristalline des autres particules présentes dans l'air. Pour cela, il est nécessaire de disposer de dispositifs de prélèvement qui permettent de collecter séparément les particules en fonction de leur taille (par exemple les impacteurs en cascade) et ensuite d'analyser les supports de collecte avec une méthode dédiée (DRX ou IRTF) en tenant compte de la variation de la granulométrie des échantillons. Aucune méthode n'est à ce jour validée pour cela. Cela explique notamment pourquoi les données sur la distribution granulométrique de la silice cristalline, et plus particulièrement sur sa présence de manière quantitative dans les fractions les plus fines sont actuellement très rares dans la littérature.

Une recherche spécifique dans la littérature visant à identifier des études ayant pour objectif de mesurer la silice cristalline dans la fraction ultrafine des particules prélevées dans l'air (ou présentant des résultats de telles mesures) a été effectuée au travers des bases Pubmed et Scopus :

- ((TITLE-ABS-KEY (silica OR quartz OR tridymite OR cristobalite) AND PUBYEAR > 1999)) AND TITLE-ABS-KEY (concentration* OR samp* OR measur*) AND TITLE-ABS-KEY ("ultrafine") AND TITLE-ABS-KEY (aerosol OR air OR airborne*) AND NOT TITLE-ABS-KEY (metabol*)

La base évaluil a également été consultée.

Soixante dix-neuf articles ont été identifiés, mais, bien que l'émission de PUF lors d'activités potentiellement exposantes à la silice cristalline (interventions sur béton notamment) ait été mise en évidence, aucune de ces études n'a analysé la présence de silice cristalline dans cette fraction granulométrique de poussières. Certaines études apportent toutefois un éclairage sur la distribution granulométrique des particules émises et sur la teneur en silice cristalline de quelques fractions de taille.

Freund *et al.* (2012b) ont utilisé un compteur de particules pour suivre la concentration en nombre de particules lors de travaux routiers. Le compteur utilisé ne prenait en compte que les particules de diamètre (de mobilité) inférieur à 1 µm et aucune mesure conventionnelle permettant d'évaluer l'empoussièrement ou la concentration en silice cristalline n'a été réalisée en parallèle. Une des tâches les plus exposantes en particules submicroniques (plus de 10⁵ particules.cm⁻³) est l'opération de fraisage pour laquelle des données de concentration en silice cristalline issues d'une autre étude reportent des niveaux compris entre 0,0036 et 0,083 mg.m⁻³. Il n'est cependant pas possible de savoir quelle contribution en masse provient de la fraction submicronique par rapport à la fraction micronique.

Liu *et al.* (2010) ont couplé une cartographie (en nombre et en masse) établie à l'aide d'instruments en temps réel avec une mesure de silice cristalline dans la fraction alvéolaire sur opérateur dans l'atelier d'une fonderie en Afrique du sud. Les auteurs ont ainsi mis en évidence la présence de particules ultrafines dans l'atelier dont la source est liée à la fabrication des noyaux de fusion contenant de la silice. Cette partie de l'atelier présente également les pics de concentration (en nombre) en particules grossières les plus importants. Les teneurs en silice cristalline sur opérateur sont comprises entre < 0,01 et 0,10 mg.m⁻³. Les opérateurs étant multitâches, il n'est pas possible de relier l'exposition à la silice cristalline avec les procédés les plus émissifs en particules.

Deux études compagnonnes (Songmene *et al.*, 2018, Saidi *et al.*, 2018) ont étudié de manière expérimentale les émissions de particules lors du polissage d'un granite contenant 41% de quartz

(granite blanc). Les émissions ont été caractérisées par deux analyseurs en temps réel en parallèle, un SMPS (Scanning Mobility Particle Sizer) (gamme 7 -100 nm) et un APS (Aerodynamic Particle Sizer) (gamme 0,5 – 20 µm). Ces analyseurs sont discriminants en taille et comptent les particules dans plusieurs fractions granulométriques. Ils ne sont cependant pas spécifiques et comptent l'ensemble des particules, y compris les particules de silice cristalline pouvant être émises durant le ponçage. Malgré des conditions expérimentales légèrement différentes, les concentrations en particules sont relativement similaires, avec une concentration moyenne en nombre de particules ultrafines (diamètres de mobilité électrique compris entre 30 et 80 nm) comprise entre 0,5 et 5.10^6 particules.cm⁻¹, et en particules fines (mode à 0,6-0,7 µm, diamètre aérodynamique compris principalement entre 0,5 et 3 µm) comprise entre 0.2 et 6.10^4 particules.cm⁻¹.

Chen *et al.* (2007) ont évalué l'exposition à la silice cristalline dans la fraction alvéolaire dans une usine de fabrication de matériaux réfractaires, des opérateurs dans différentes zones d'activité : manipulation des produits bruts, broyeurs, mélangeurs, mise en forme, four, emballage. En complément, des prélèvements dans les zones des broyeurs, mélangeurs, calcination dans des fours, et mise en forme ont été réalisés sur des impacteurs Marple qui permet de séparer les aérosols en fonction de leur diamètre aérodynamique. Les diamètres de coupure de chaque étage (D₅₀) sont : 21,3 µm, 14,8 µm, 9,8 µm, 6,0 µm, 3,5µm, 1,55µm, 0,96µm et 0,52 µm. La fraction la plus fine est prélevée sur un filtre terminal. Sur chaque support, la silice cristalline a été quantifiée par IRTF. Les niveaux d'exposition moyens des opérateurs par procédé sont : 68,1 µg.m⁻³ (mélangeur), 55,9 µg.m⁻³ (emballage), 53,3 µg.m⁻³ (manipulation produits), 31,0 µg.m⁻³ (calcination), 29,8 µg.m⁻³ (broyage), 22,4 µg.m⁻³ (mis en forme). Les distributions granulométriques obtenues étaient toutes monomodales et présentaient des diamètres aérodynamiques médians en masse (MMAD) de 3,22 µm, 6,17 µm, 5,95 µm et 8,92 µm pour les procédés de broyage, de mélange, de mise en forme et de calcination respectivement. La fraction, calculée à partir de ces distributions granulométriques, de quartz alvéolaire par rapport au quartz total représentait 79,8%, 60,2%, 66,5% et 37,4% dans ces 4 procédés. Selon les auteurs, la granulométrie des aérosols est liée à l'énergie mécanique mise en œuvre dans les procédés, le broyage étant le procédé mettant en œuvre une énergie plus importante résultant dans la production des particules les plus fines. On remarque cependant que dans ce secteur d'activité en particulier, la distribution granulométrique en masse est dominée par des particules microniques. D'autres instruments auraient pu être utilisés pour mettre en évidence des particules ultrafines en utilisant une autre métrique (nombre par exemple).

L'INERIS à la demande du GNSM-BTP (audition INERIS, 2019) a mené une étude en laboratoire afin de caractériser les émissions de nanoparticules dues aux sollicitations de découpage et de perçage de matériaux de construction et d'analyser la présence de silice cristalline dans cette fraction granulométrique. Trois échantillons et deux sollicitations ont été investigués : une bordure en béton et un pavé en granit ont été découpés à la disqueuse et un parpaing a été percé à l'aide d'une perceuse.

L'émission de particules ultrafines de silice cristalline libre a été observée lors des découpages de la bordure en béton et du pavé en granit. En revanche, le perçage de parpaing a généré préférentiellement des composites de diamètres moyens inférieurs au micromètre sans émission de nano-silice observable. Quelques objets de silice cristalline et de diamètres moyens supérieurs au micromètre ont également été détectés.

Des mesures de concentration en silice cristalline alvéolaire, réalisées en parallèle, confirment la présence de fortes teneurs en silice cristalline sur l'ensemble des échantillons à l'émission en condition de laboratoire.

Ces quelques études démontrent que les procédés mettant en œuvre une forte énergie peuvent émettre des quantités importantes en nombre de particules ultrafines, et que de la silice cristalline peut être présente en quantité importante en nombre dans cette fraction ultrafine. Cependant, la contribution quantitative que ces particules peuvent représenter en masse de silice cristalline n'est pas connue. Seule l'étude de Chen *et al.* (2007) s'est intéressée à la distribution en masse de la silice cristalline mais n'a pas mis en évidence la présence de particules ultrafines. Un effort de recherche doit être mené afin de mieux caractériser les expositions en nombre et en masse à la silice cristalline en fonction de la taille des particules émises.

12 Effets sanitaires

12.1 Méthode d'élaboration du chapitre

12.1.1 Objectifs

Ce chapitre doit répondre à 2 objectifs :

- Réaliser un état des lieux des études et données concernant les effets sur la santé induits par une exposition à de la silice cristalline. Une attention particulière sera portée aux études de cancérogénicité, la silice cristalline ayant été classée par le CIRC en Cancérogène de Catégorie 1.
- Évaluer le lien de causalité entre l'exposition à la silice cristalline et un ensemble de pathologies.

Une démarche d'évaluation du poids des preuves a été intégrée au travail mené afin de répondre à cette seconde question. Cette démarche s'appuie sur les concepts développés dans le rapport de l'Anses paru en 2016, « Évaluation du poids des preuves à l'Anses : revue critique de la littérature et recommandations à l'étape d'identification des dangers » (Anses, 2016)

Le GT a procédé à une synthèse de rapports institutionnels (CIRC, 2012, OSHA, 2013, SWEA, 2014) qui a été complétée par une analyse critique, selon une méthode standardisée de lecture (R-AMSTAR), des revues publiées dans la littérature scientifique depuis la parution de ces rapports. Certaines questions, nouvelles ou peu documentées, ont fait l'objet d'une revue narrative sur la base des articles originaux collectés jusqu'à la fin de l'expertise (Cf. Annexe 10).

12.1.2 Revue de la littérature effets sanitaires – Méthode

Le schéma ci-dessous présente la méthode générale mise en œuvre par le GT pour la réalisation de la revue de la littérature concernant les effets sanitaires. Les différentes étapes sont présentées ci-après.

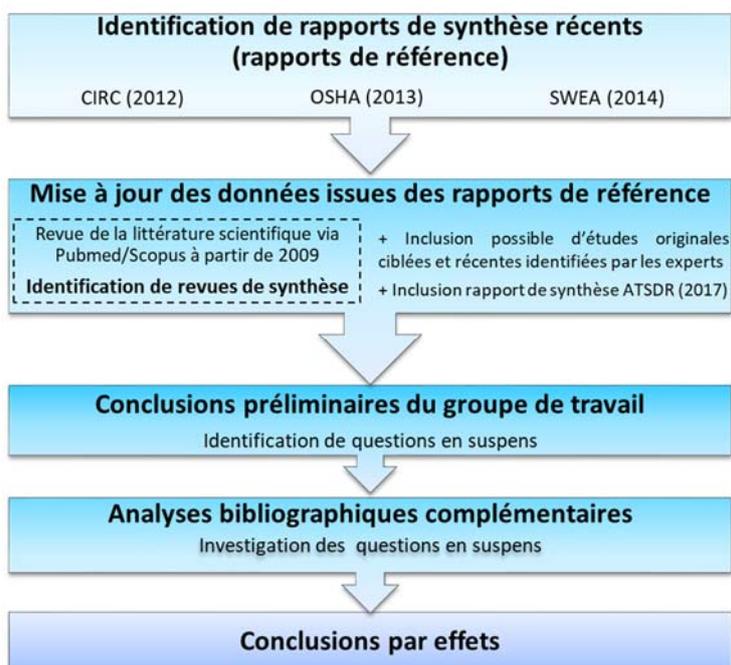


Figure 48 : Méthode générale de revue et d'analyse des données concernant les effets sanitaires

12.1.2.1 Identification et analyse de rapports de synthèse récents (rapports de référence)

La recherche bibliographique a consisté dans un premier temps, en une recherche de rapports institutionnels récents publiés par des agences sanitaires au niveau européen et international. L'objectif du GT était d'utiliser ces rapports comme base de connaissances concernant les effets sanitaires liés à l'exposition à la silice cristalline.

Trois rapports dits « de référence » ont ainsi pu être identifiés :

- Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) : (2012) Silica dust, crystalline, in the form of quartz or cristobalite - IARC Monograph Vol. 100C, 2012 (CIRC, 2012) ;
- Occupational Safety and Health Administration (OSHA) (2013) Occupational Exposure to Respirable Crystalline Silica - Review of Health Effects Literature and Preliminary Quantitative Risk Assessment (OSHA, 2013);
- Swedish Work Environment Authority (SWEA) (2014) Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XXXIII - N-Methyl-2-pyrrolidone, Crystalline Silica, Quartz, Epichlorohydrin (SWEA, 2014).

Les données rapportées dans ces 3 documents ont fait l'objet d'une analyse par le GT. Les éléments principaux ainsi que les conclusions par type d'effets sont présentés plus loin dans ce chapitre. Des informations générales sur les 3 rapports de référence (contenu, méthodes de collecte et d'analyse des données pour l'étude des effets sanitaires) sont décrites ci-après.

12.1.2.1.1 CIRC (2012)

Les effets cancérigènes de la silice cristalline sous la forme de quartz ou cristobalite ont été évalués par des sous-groupes indépendants du CIRC en 1986, 1987, 1996 et 2012. La dernière version est une mise à jour de l'évaluation menée précédemment, tenant compte des données publiées jusqu'en 2009. Ce document comprend une revue de la littérature sur l'exposition et sur les effets cancérigènes rapportés chez l'Homme et l'animal. De plus, une partie est consacrée aux données de cinétique, de biopersistance et aux données mécanistiques incluant une analyse de l'impact des propriétés physicochimiques sur les effets cancérigènes, des mécanismes d'action cancérigène et des différences inter-espèces.

12.1.2.1.2 OSHA (2013)

Le rapport de l'OSHA a été élaboré dans le cadre du processus de révision de la VLEP pour la silice cristalline alvéolaire aux États-Unis. Le document comprend une revue de la littérature sur les effets sanitaires de la silice cristalline suivie d'une évaluation préliminaire des risques. L'évaluation préliminaire des risques a fait l'objet en 2009 d'un examen externe indépendant par des pairs (Eastern Research Group, Inc.) et une partie du rapport développe les réponses apportées par l'OSHA aux commentaires reçus lors de cette revue.

Concernant la revue des effets sanitaires, l'OSHA a inclus toutes les publications scientifiques jugées pertinentes pour l'évaluation des dangers liées à l'exposition à la silice cristalline alvéolaire. Ces publications (dont les plus récentes datent de 2009) ont été identifiées par la consultation des références citées dans plusieurs revues de synthèse, notamment les évaluations menées par le CIRC (1997) et le NIOSH (2002), par la réalisation de recherches bibliographiques ainsi que par contact avec des experts et parties prenantes. Les études d'intérêt principalement historique et de nombreuses études de cas décrivant la silicose et d'autres maladies liées à la silice cristalline ont été exclues de cette revue.

Dans le rapport, la revue des effets sanitaires est organisée par type de pathologie et traite de la silicose, des effets cancérigènes (pulmonaires et autres sites), des effets respiratoires non cancérigènes ainsi que des effets rénaux et immunologiques. Une partie consacrée aux facteurs susceptibles d'influer sur la toxicité de la silice cristalline développe la question de la relation entre silicose et cancer pulmonaire, la toxicité des polymorphes de la silice cristalline et compare la toxicité de la silice cristalline vieillie vis-à-vis de la silice cristalline fraîchement fracturée. Une revue complémentaire des études épidémiologiques sur le cancer du poumon associé à l'exposition à la

silice cristalline alvéolaire a également été ajoutée à la fin du rapport. Elle prend en compte les articles scientifiques publiés jusqu'en 2011 inclus.

12.1.2.1.3 SWEA (2014)

Le rapport du Swedish Work Environment Authority a été élaboré dans le cadre du processus de révision de la VLEP pour la silice cristalline alvéolaire en Suède. Le document comprend une revue de la littérature sur les effets sanitaires de la silice cristalline, suivie d'une partie conséquente sur la relation exposition-risque en vue de proposer une valeur de référence.

Ce rapport est fondé sur un document publié par l'OMS en 2000 (WHO, 2000) et la monographie du CIRC (CIRC, 1997). Certaines parties du rapport s'appuient sur les connaissances contemporaines publiées par l'autorité suédoise pour l'environnement de travail en 2011. Dans ce rapport, la littérature sur le cancer et la silice cristalline se concentre sur des articles publiés après la classification du CIRC en 1997 et quelques articles présentant un intérêt particulier (par exemple, des études suédoises). Le rapport ne couvre pas les nanomatériaux à base de quartz. Dans le rapport, la revue des effets sanitaires est organisée par type de pathologie et traite de la silicose, des effets cancérigènes (pulmonaires et autres sites), des effets respiratoires non cancérigènes ainsi que des effets rénaux et immunologiques.

12.1.2.2 Formulation des questions

Sur la base des données recensées dans les rapports de référence et fort de son expertise, le GT s'est attaché à remplir la structure d'information PECO (Population, Exposition, Comparateur et Effet) afin de préciser la formulation des questions à investiguer dans ce chapitre (Tableau 85).

Tableau 85 : Formulation des questions à investiguer

P	Population professionnelle / Population générale
E	Exposition à la silice cristalline Distinction des formes cristallines : quartz, cristobalite, tridymite. Différenciation des tailles granulométriques (fraction alvéolaire, fraction nanométrique) Origine de la génération des poussières (silice fraîchement fracturée ou non) Exposition chronique Exposition aiguë
C	Absence d'exposition à la silice
O	Pathologies/effets sanitaires associés à l'exposition à la silice cristalline : - Silicose - Cancer respiratoire - Cancers autres - Effets/pathologies respiratoires : emphysème, bronchite chronique, altération de la fonction respiratoire, mortalité par maladies respiratoires non malignes, autres - Effets/pathologies extra-thoraciques : rénales, auto- immunes et cardiovasculaires

12.1.2.3 Mise à jour des données issues des rapports de référence

Afin de compléter les données recensées dans les rapports de référence, une revue de la littérature scientifique via les moteurs de recherche Pubmed et Scopus a été réalisée. Cette recherche concerne les publications parues à partir de 2009, date de parution des publications les plus récentes citées dans les rapports de référence.

12.1.2.3.1 Définition des mots clés et élaboration des requêtes bibliographiques

Des requêtes générales « effets sanitaires » ont été construites sur la base des mots-clés suivants : « silica », « quartz », « tridymite », « cristobalite », « disease », « patho* », « health effect* » et « toxic* ».

Ces requêtes ont été ajustées sur la période temporelle postérieure à 2008 et les termes d'exclusion « drug* » et « therapy » ont été intégrés afin d'exclure les nombreuses publications se rapportant aux usages thérapeutiques (notamment antinéoplasiques) de la silice.

Les requêtes ont été lancées sur les moteurs de recherche bibliographique Scopus et Pubmed en juin 2016 et une mise à jour a été réalisée en juillet 2017.

Tableau 86 : Définition des requêtes bibliographiques

Moteur de recherche	Equation de requête	Résultats
Scopus	(((TITLE-ABS-KEY (silica OR quartz OR tridymite OR cristobalite) AND PUBYEAR > 2008) AND TITLE-ABS-KEY (disease* OR patho* OR health OR toxic* OR risk*)) AND NOT TITLE-ABS-KEY (drug* OR therapy))	5 615 publications (282 revues)
Pubmed	(((((silica [Title/Abstract] OR quartz [Title/Abstract] OR tridymite [Title/Abstract] OR cristobalite [Title/Abstract]) AND ("2009/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))) AND (disease* [Title/Abstract] OR pathogen* [Title/Abstract] OR patholog* [Title/Abstract] OR health [Title/Abstract] OR toxic* [Title/Abstract] OR risk* [Title/Abstract])) NOT (drug*[Title/Abstract] OR therapy[Title/Abstract]))	2 992 résultats (208 revues)
Total (après suppression des doublons)		390 revues

12.1.2.3.2 Sélection des publications à inclure dans l'analyse

Au vu du grand nombre de résultats issus de ces requêtes (plus de 8 000 publications identifiées), le groupe de travail a fait le choix d'analyser en première intention les revues de synthèse (390 revues identifiées).

Une première sélection a été réalisée en double lecture sur la base de l'analyse du titre et de l'abstract des 390 revues identifiées. À cet effet, des critères d'inclusion et d'exclusion ont été définis par le groupe de travail. Ont été retenues les publications présentant des données épidémiologiques, cliniques et/ou toxicologiques concernant les effets des particules de silice cristalline chez l'Homme ou l'animal et publiées en anglais ou en français. Un total de 114 publications répondait à ces critères.

Les publications retenues ont ensuite fait l'objet d'une 2^{ème} phase de tri fondée sur l'évaluation de la qualité méthodologique des revues. Cette évaluation a été conduite via l'application de la méthode R-Amstar. Les modalités de mise en œuvre de cette méthode par le groupe de travail sont développées en Annexe 10 (ajustement de la grille de cotation R-Amstar initiale, identification de critères rédhibitoires, ajout de la possibilité de réponse « non applicable », expression des résultats de l'analyse en pourcentage du score maximal pouvant être obtenu par la publication correspondante). La qualité méthodologique de chaque publication a été évaluée par 2 relecteurs. La sélection ou le rejet d'une publication sont conditionnés par la convergence des avis d'au moins 2 lecteurs. Les résultats discordants font l'objet d'une discussion en séance afin de résoudre les conflits ou nécessitent de solliciter un 3^{ème} relecteur si le conflit ne peut être tranché. Il est à noter qu'un article non éligible au titre de la grille R-Amstar a pu être retenu pour une analyse approfondie si son contenu est jugé pertinent par les relecteurs tout en tenant compte des faiblesses identifiées lors de la cotation proposée par R Amstar. La grille R-Amstar a ainsi été utilisée comme un outil d'aide à la sélection des revues à analyser plus finement, mais ne se substitue pas au jugement d'expert. Cette seconde phase de tri a permis l'identification de 36 revues.

Une extraction du contenu scientifique des 36 revues sélectionnées a été réalisée via l'élaboration et le renseignement de fiches de lecture (la trame de ces fiches de lecture est disponible en Annexe 11). Cinq grandes sections constituent ces fiches : (1) des éléments d'identification de la publication, (2) un recensement des résultats présentés (types de données, population étudiée, expositions, résultats et conclusions des auteurs), (3) la formulation d'un commentaire critique de la part du lecteur sur la publication, (4) l'identification des questions en suspens et des grands thèmes abordés dans la publication et (5) la possibilité d'établir une liste de références pertinentes à consulter citées dans cette publication. Les éléments principaux ainsi que les données par type d'effets rapportés dans ces 36 publications sont présentés plus loin dans ce chapitre.

Le schéma ci-après présente la méthode générale de sélection des publications issues des requêtes bibliographiques visant à compléter les données recensées dans les rapports de référence.

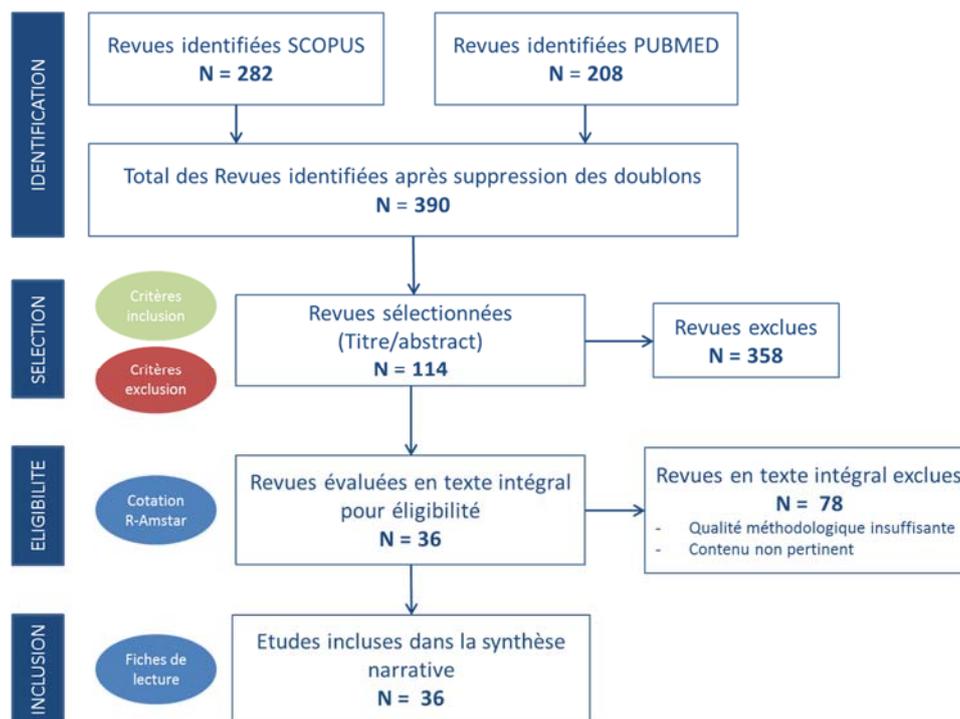


Figure 49 : Méthode générale de sélection des publications issues des requêtes bibliographiques visant à compléter les données recensées dans les rapports de référence.

12.1.2.3.3 Identification de documents complémentaires à inclure dans l'analyse

En complément des 36 revues récentes sélectionnées par ce biais, les experts du groupe de travail ont également inclus dans l'analyse, d'autres études originales ciblées et récentes afin d'étayer leur propos, le cas échéant.

Les experts ont également inclus dans l'analyse un rapport de l'ATSDR (ATSDR, 2017), paru en cours d'expertise, dans sa version projet soumise à consultation publique. Ce document décrit le profil toxicologique des silices cristalline et amorphe. Il s'agit d'un projet de rapport qui a été mis en consultation publique jusqu'en septembre 2017. Le profil a fait l'objet d'une revue par des comités internes de l'ATSDR (« Health Effects Review Committee », « Minimal Risk Level Workgroup », « Environmental Toxicology Branch ») et d'une revue par des pairs (Dr. Michael Greenberg, Dr. Kyle Steenland, Dr. Kenneth D. Rosenman). La revue bibliographique conduite par l'ATSDR couvre les publications parues jusqu'en 2016. La littérature relative aux effets sanitaires liés à l'exposition professionnelle à la silice cristalline alvéolaire par inhalation est abondante et inclut de nombreuses revues publiées récemment. Les études chez l'Homme incluses dans cette analyse rapportent des

effets sur les systèmes respiratoire, rénal et immunitaire comme cibles de la silice cristalline alvéolaire inhalée. Des informations sur les relations dose-réponse sont également décrites.

12.1.2.4 Conclusions préliminaires

À partir de l'analyse des éléments issus des rapports de référence (CIRC, 2012, OSHA, 2013, SWEA, 2014) et des revues de synthèse identifiées lors de la mise à jour de la littérature, les experts du GT se sont attachés à formuler des conclusions préliminaires par type d'effets. Ils ont également formulé une série de « questions en suspens » auxquelles les nouvelles données recensées dans ces rapports ou les revues de synthèse ne permettent pas d'apporter de réponse.

12.1.2.5 Analyses bibliographiques complémentaires

Les « questions en suspens » ont fait l'objet de revues narratives classiques actualisées. Ces analyses ne sont plus limitées à la recherche de publications de synthèse et ont pu nécessiter la définition de requêtes bibliographiques spécifiques.

12.1.2.6 Conclusions

A partir de l'analyse de l'ensemble des éléments recensés, les enseignements principaux par type d'effet sont présentés à la fin de chaque partie correspondante.

12.2 Données générales sur la toxicologie et les mécanismes d'action

12.2.1 Toxicologie et mécanismes d'action généraux des particules

12.2.1.1 Introduction

La toxicité des particules minérales ou inorganiques, dans le cas où celle-ci est la conséquence d'une exposition par inhalation, résulte de divers mécanismes complexes. La quantité de particules susceptibles d'interagir avec les cellules de l'organisme est déterminée (1) par les mécanismes de dépôt et de pénétration des particules dans les voies aériennes et le poumon, dans lesquels interviennent les paramètres de diamètre aérodynamique et de forme des particules, ainsi que (2) par les mécanismes de clairance.

L'entrée des particules par voie aérienne n'implique pas que leur toxicité soit circonscrite au niveau des voies aériennes et du poumon. En effet, si la muqueuse bronchique permet d'évacuer diverses particules inhalées au moyen du tapis-mucociliaire, elle n'élimine qu'une fraction des particules inhalées. En outre, une partie de ces particules peut passer dans les voies digestives par le biais du pharynx et être transloquée vers d'autres sites. Les particules les plus petites (globalement d'un diamètre aérodynamique inférieur à 5 micromètres), peuvent pénétrer et être retenues dans le poumon, dans ses parties bronchiolaire et alvéolaire. Ces dernières sont reliées à l'ensemble de l'organisme par les systèmes vasculaires sanguin et lymphatique. Ainsi, du fait de la translocation des particules inhalées dans l'organisme via ces différentes voies (digestive, sanguine et lymphatique), l'ensemble des tissus de l'organisme est susceptible d'être exposé à ces particules. Dans le poumon alvéolaire, la clairance des particules se fait principalement par les macrophages alvéolaires et éventuellement par les polynucléaires neutrophiles, cellules spécialisées dans la phagocytose des débris cellulaires et des agents pathogènes (Bezemer, 2009; Geiser *et al.*, 2010; Oberdorster *et al.*, 2005; Stuart, 1984).

Dans ce paysage, de nombreux types cellulaires peuvent se trouver au contact direct des particules, ou être exposés à des facteurs paracrines produits par d'autres cellules, qui peuvent agir sur leurs fonctions et leur intégrité. On peut citer les cellules épithéliales trachéales et bronchiques de l'épithélium alvéolaire (pneumocytes de type I et II) et vasculaire (cellules endothéliales) et du mésothélium pleural (cellules mésothéliales), ainsi que les fibroblastes du stroma. De plus, on trouve les macrophages alvéolaires et les cellules immunitaires circulantes telles que les monocytes et les lymphocytes. Les interactions entre les cellules et les particules provoquent des réponses cellulaires qui sont des mécanismes de défense de la cellule pour maintenir son homéostasie et/ou l'intégrité

de son environnement. Notre connaissance des effets de particules telles que les fibres minérales, la silice et les nanoparticules sur les tissus et les cellules, nous permet de définir quelques mécanismes d'action qui se développent dans ce contexte. Ils sont liés à des réactions de défense globales comme l'inflammation et la réponse immune, le contrôle de l'homéostasie et des interactions avec le microenvironnement, et à des réponses spécifiques relatives aux fonctions cellulaires comme l'endocytose et la phagocytose, la régulation de la prolifération, le contrôle de l'intégrité de l'ADN (acide désoxyribonucléique) et de fonctions spécifiques.

Un mécanisme de génotoxicité est engendré par des particules qui provoquent des altérations chromosomiques et/ou des mutations géniques, soit directement, soit par l'intermédiaire d'espèces radicalaires ou de dérivés qui endommagent l'ADN.

Les pathologies résultant de l'exposition à des particules ont été mises en évidence chez des sujets exposés à des poussières organiques, minérales fines ou ultrafines, la silice ou des fibres minérales. Au niveau pulmonaire, les pneumoconioses, l'asthme et les maladies auto-immunes, la fibrose ou le cancer ont été associés à ces expositions, ainsi que des maladies cardio-vasculaires. Les études sur les mécanismes d'action des particules ont permis de dégager des réactions pathogènes. Un certain nombre de mécanismes qui rendent compte des conséquences physiopathologiques majeures, altérations biochimiques et métaboliques, se retrouvent quelle que soit la particule. D'autres sont plus spécifiques. On résumera ici les mécanismes identifiés, afin de replacer les résultats sur la toxicité de la silice dans le contexte général des mécanismes d'action relatifs à une exposition à des agents de l'environnement.

Notre connaissance des mécanismes d'action des particules repose essentiellement sur des recherches sur les effets des fibres minérales et des particules fines et ultrafines. Il est à noter que les fibres et les autres particules minérales allongées (PMA) se distinguent des particules non allongées par leur forme, qui est caractérisée par un rapport d'élongation (longueur/épaisseur) élevé. Cela leur confère des propriétés particulières de pénétration dans les voies aériennes et le poumon.

12.2.1.2 Mécanismes en relation avec la toxicité de particules minérales

12.2.1.2.1 *Altération de l'homéostasie cellulaire ; cytotoxicité, mortalité*

Les effets des particules sur les cellules, qualifiés de cytotoxiques, sont généralement étudiés au moyen de tests d'évaluation de la viabilité cellulaire. Ils reposent sur la mise en évidence d'une altération de l'homéostasie physiologique de la cellule résultant de l'altération de la perméabilité membranaire ou d'un dysfonctionnement des mitochondries mais, dans ce cadre, les mécanismes physiologiques et moléculaires associés ne sont généralement pas recherchés. Les particules peuvent exercer un effet cytotatique, caractérisé par un blocage du cycle cellulaire qui permet, le cas échéant de réparer des dommages à l'ADN. Lorsque le déséquilibre homéostatique est très important, les cellules sont engagées vers des processus de mort cellulaire tel que l'autophagie, l'apoptose, la nécrose ou la pyroptose. Les tests de cytotoxicité sont une évaluation globale de la mort cellulaire, généralement sans identification du mécanisme. Il existe toutefois des travaux récents, plus particulièrement avec la nanosilice, qui ont porté sur les effets apoptotiques. On peut prévoir, dans les années à venir, une meilleure définition des mécanismes grâce aux analyses de l'expression génique et protéique, ou aux analyses métaboliques, de la réponse des cellules exposées à des particules (Kane *et al.*, 2014).

12.2.1.2.2 *Internalisation des particules ; endocytose, phagocytose*

L'internalisation des particules par les cellules est un processus important, car la présence intracellulaire des particules permet une interaction avec les organites et les constituants de la cellule. Divers paramètres modulent l'internalisation, qui dépend de la taille des particules et de la présence de molécules adsorbées à la surface des particules lors de leur cheminement dans le milieu biologique (opsonisation par adsorption de protéines) ; des composés chimiques peuvent être également adsorbés à leur surface. L'interaction avec les protéines est particulièrement étudiée dans le cas des nanoparticules (corona) (Ge *et al.*, 2015; Lee *et al.*, 2015). On conçoit que la nature de la surface des particules est un paramètre à considérer, surtout compte tenu des nombreuses

molécules biologiques rencontrées par les particules dans les processus de dépôt et de translocation.

Le processus d'internalisation des particules par phagocytose est effectué par les cellules, macrophages et monocytes, capables d'ingérer des particules étrangères (bactéries, parasites, particules) par phagocytose permettant ainsi leur élimination. Cependant, les cellules épithéliales et les fibroblastes ont aussi la capacité d'ingérer des particules. La phagocytose est un processus dynamique qui se développe à la suite d'une interaction avec des récepteurs membranaires, et qui initie les voies de signalisation. L'interaction et l'internalisation (aussi appelée endocytose) sont associées à une modification de la membrane cellulaire et des protéines du cytosquelette permettant le remodelage membranaire et le mouvement des organites impliqués dans ce processus. Dans le cas de pathogènes, les particules sont internalisées dans des vacuoles de phagocytose et leur dégradation est due à l'activité d'enzymes lysosomales, suite à la dégranulation des lysosomes dans les vacuoles de phagocytose. Il a été montré que les cellules mésothéliales pleurales de rat étaient capables de phagocyter les fibres d'amiante (Jaurand *et al.*, 1979; Liu *et al.*, 2000). Les particules solides, qui ne peuvent être dégradées, peuvent ainsi résider dans la cellule et provoquer des dommages, voire entraîner la mort cellulaire. La nature des récepteurs impliqués dans la phagocytose de particules telles que la silice et l'amiante n'est pas connue avec précision. Toutefois des études ont démontré qu'un complexe macromoléculaire, l'inflammasome (voir ci-dessous) était activé dans cette interaction.

L'internalisation des particules se fait également par voie de pinocytose, voire par transport transcellulaire, pour les particules de plus petites dimensions. L'endocytose fait intervenir des complexes moléculaires qui comportent des protéines spécifiques, clathrines et/ou cavéoles. Plusieurs études ont démontré la dépendance du mécanisme d'endocytose avec la taille et/ou la forme des particules (Beddoes *et al.*, 2015; Harik, 2017; Liu *et al.*, 2003; Maruyama *et al.*, 2015; Murugan *et al.*, 2015).

12.2.1.2.3 Inflammation

L'inflammation se définit au niveau organique et cellulaire. La présence de pathogènes ou de particules dans les voies aériennes et le poumon génère un mécanisme de défense afin de permettre leur élimination. Les monocytes et les macrophages libèrent des cytokines proinflammatoires, en particulier l'IL-1 β et l'IL-18, qui amplifient la réponse par le recrutement de nouvelles cellules inflammatoires. Des données récentes montrent que, pour les cellules phagocytaires, la réponse passe par l'activation d'un complexe multiprotéique, l'inflammasome. Ce concept a été introduit il y a une dizaine d'années pour rendre compte de la réaction de défense, dans un contexte de réponse inflammatoire des cellules au contact de pathogènes (Dagenais *et al.*, 2012). L'inflammasome est constitué de protéines PYCARD/ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing caspase recruitment domain (CARD)), caspase-1 et un membre de la famille des récepteurs (NOD)-like (nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptor family) tels que NLRP3 (aussi appelé NLRP3/NALP3) ou NLRP1. L'activation de l'inflammasome conduit à l'activation de procaspase 1 qui à son tour, une fois activée, clive les précurseurs des cytokines proinflammatoires IL-1 β et IL-18 qui transmettent la réponse inflammatoire, l'apoptose et la prolifération, et la réponse immune innée (de Zoete *et al.*, 2014; He *et al.*, 2016). L'inflammasome le plus étudié est NLRP3 et, dans le cadre d'études sur les effets de fibres minérales (amiante, érionite), une activation de NLRP3 a été observée, passant par l'activation du récepteur de l'IL-1 β dans les cellules mésothéliales en culture (Hillegass *et al.*, 2013).

Le mécanisme d'activation de l'inflammasome n'est pas connu avec précision, de même que celui qui conduit à l'apoptose. L'amorçage de la réaction d'activation semble ne pas se faire directement par l'interaction entre le récepteur et la particule (He *et al.*, 2016). Plusieurs mécanismes ont été suggérés (efflux de K⁺, voies de signal de Ca²⁺, rôle des espèces réactives dérivées de l'oxygène (ROS, Reactive oxygen species) et du dysfonctionnement de la mitochondrie) mais les données sont contradictoires. L'autophagie peut jouer un rôle important en régulant négativement l'inflammasome NLRP3 (Stern *et al.*, 2012).

12.2.1.2.4 Réponse immune

Les réponses immunes sont classiquement définies comme étant innées ou adaptatives. Cette séparation doit être considérée comme artificielle, les différents mécanismes étant intriqués. Cependant, nous garderons cette distinction par commodité d'exposé.

La première ligne de la réponse innée est le fait des cellules épithéliales (dans le poumon : bronchiques et alvéolaires) et des macrophages résidents. Ainsi, le contact *in vitro* de certaines particules avec des lignées de cellules épithéliales bronchiques active la libération de cytokines proinflammatoires par activation de NF- κ B (Takizawa *et al.*, 2000) ou par activation de l'inflammasome, comme nous le verrons particulièrement avec l'exposition à la silice (Perkins *et al.*, 2015). L'autre population majoritairement impliquée dans cette réponse innée est celle des macrophages, population hétérogène dans le poumon dont le phénotype et les fonctions sont particulièrement liés à leur micro-environnement : macrophages résidents alvéolaires, macrophages résidents interstitiels, macrophages inflammatoires de recrutement récent. Par simplification, nous ne parlerons que de « macrophages ». Ces cellules sont les cellules sentinelles du poumon y jouant un rôle-clé, portant à leur membrane de surface une très grande variété de récepteurs pouvant être associés à différents agents dont différents types de particules inorganiques. Cette association ligands-récepteurs conduit à l'activation de ces cellules. L'activation macrophagique est classiquement considérée en « activation classique » proinflammatoire (polarisation M1) avec libération de puissantes cytokines (IL-1, IL-6, IL-12, IL-23, TNF- α) agissant sur le recrutement et l'activation d'autres cellules, en particulier les polynucléaires neutrophiles (PNN) et en « activation alterne » (polarisation M2), anti-inflammatoire, régulatrice et pro-fibrosante, par libération d'autres types de cytokines (TGF- β , IL-10). En réalité, cette activation n'est pas binaire mais est un camaïeu d'états (M1, M2a, M2b, M2c...) (Shapouri-Moghaddam *et al.*, 2018). La balance entre ces états d'activation macrophagique aura des conséquences cruciales sur les dommages tissulaires liés à une exposition donnée et l'évolution vers la fibrose pulmonaire.

À l'état physiologique, les PNN ne représentent qu'une faible fraction des populations cellulaires au niveau des voies aériennes et alvéoles. En revanche, après activation des cellules épithéliales, et surtout des macrophages, leur population peut dramatiquement augmenter du fait de leur recrutement par libération de chemokines/cytokines proinflammatoires. L'interaction des PNN avec des agents inorganiques, particulièrement de structure cristalline (goutte, chondrocalcinose...) induit une réponse proinflammatoire par activation et libération de ROS, de protéases telle que l'élastase. Un autre mécanisme important, la nétose, est une réponse à cette activation (netosis), correspondant à l'expulsion d'une partie de la chromatine formant un filet (TRAP) (NETs : neutrophils extracellular traps) ayant un rôle proinflammatoire majeur, en particulier activant les macrophages à proximité, déclenchant un cercle vicieux proinflammatoire (Rada, 2017).

L'immunité adaptative met en jeu un réseau de cellules, celles qui présentent les antigènes (cellules dendritiques) ainsi que les populations lymphocytaires qui seront le support de ces réactions immunes, acteurs majeurs dans les mécanismes d'autoimmunité. D'une manière schématique, on peut distinguer les implications des lymphocytes B à l'origine des cellules productrices des autoanticorps de celles des lymphocytes T, T helper en particulier Th1 activateurs et Th2 plutôt dans la séquence profibrosante, lymphocytes cytotoxiques (soit Tc CD8+, Natural killer NK) ou régulateurs « freins » de la réponse immune (Treg). Un exemple de cette cascade immune est le rôle de l'exposition à la fumée de tabac (que nous reverrons avec la silice) au niveau pulmonaire induisant, par citrullination des composants, la formation d'autoantigènes en cause dans la polyarthrite rhumatoïde (Malmstrom *et al.*, 2017).

Tous ces types cellulaires peuvent être mis en jeu lors de l'exposition à des particules inorganiques, en particulier de structure cristalline. Des particularités peuvent être observées pour les nanoparticules dans l'activation plaquettaire et des mécanismes prothrombosants, du fait de leur passage rapide dans la microcirculation après inhalation (Frohlich, 2016).

12.2.1.2.5 Stress oxydatif

La production de ROS et d'espèces réactives de l'azote (RNS) est un processus généré par les particules au contact des cellules. Cette production vient de l'activation d'enzymes telles NADPH-

oxydase (NOX) qui se trouve dans la membrane de phagocytose des neutrophiles (Winterbourn *et al.*, 2016) et xanthine-oxidase (XO), et du dysfonctionnement des mitochondries. En outre, comme dans le cas de l'amiante, il est suggéré que les particules elles-mêmes sont capables de produire des ROS générés à leur surface, plus particulièrement en présence de fer, en raison de la formation possible de réactions de Fenton ou d'Haber-Weiss à partir de H₂O₂ ou du radical superoxyde ($\bullet\text{-O}_2$) produits par les cellules. Toutefois, il est souvent difficile de faire la part des effets qui est due aux oxydants produits par les particules, ou secondairement par les cellules. En effet, les études réalisées sur la production de ROS, hors du milieu biologique, ne peuvent renseigner que partiellement sur la situation *in situ*.

La génération d'espèces réactives ROS et RNS telles que H₂O₂, $\bullet\text{OH}$, $\bullet\text{-O}_2$, nitroxyde et peroxinitrite (respectivement ONOO⁻ et NO^{•-}) déséquilibre la balance Red/Ox de la cellule avec, pour conséquence, une diminution de la production d'oxydants et une augmentation des molécules anti-oxydantes [glutathion réduit (GSH), enzymes glutathion peroxydase (Gpx), catalase, superoxyde dismutases (Cu/Zn, Mn SOD)]. Le radical peut être produit par la conversion de H₂O₂ en présence de Fe²⁺ (réaction de Fenton) ou généré par à partir de $\bullet\text{-O}_2$ par la SOD (Superoxyde dismutase).

Le fer est localisé dans les cellules. L'homéostasie est maintenue par des protéines qui stockent le fer (myoglobine et ferritine), l'importent et l'exportent (Omar *et al.*, 2006; Ghio *et al.*, 2016). Dans le plasma, le fer libre Fe³⁺ est capté par la transferrine et distribué dans les cellules. L'entrée du fer est assurée par des récepteurs de la transferrine (TfR1, TfR2) et il passe dans le cytoplasme et dans les mitochondries qui sont un site important de son métabolisme. Le Fe³⁺ est réduit en Fe²⁺ (ferriréductase membranaire) et passe dans le cytoplasme grâce à un transporteur membranaire, DMT1 (divalent metal transporter 1). Le contrôle de la synthèse de la ferritine et du récepteur de la transferrine est un mécanisme post-traductionnel contrôlé par des protéines IRP (iron regulatory proteins) qui se fixent sur des séquences nucléotidiques non codantes des ARNm de la ferritine et du TfR et modulent leur expression.

Des données récentes suggèrent que les particules de la pollution atmosphérique modifient le cycle des voies de signal du métabolisme du fer. La production de $\bullet\text{-O}_2$ est susceptible d'augmenter la réduction du Fe³⁺ et son passage dans la cellule (Ghio *et al.*, 2016)

Les oxydants produits, si leur quantité n'est pas contrôlée par la cellule ou s'ils sont en excès, provoquent une oxydation des macromolécules biologiques, protéines, ADN et lipides des membranes cellulaires, et un dysfonctionnement de la chaîne de transport des électrons des mitochondries. Les mitochondries sont les principales sources de production des ROS, mais les peroxisomes et le réticulum endoplasmique en génèrent aussi (Chiu *et al.*, 2014). Les molécules radicalaires sont instables et ne peuvent agir qu'au voisinage de leur production. Cependant, elles peuvent induire des dérivés secondaires, en particulier lipidiques par peroxydation (peroxydation des lipides, β -oxydation des acides gras, formation de malondialdéhyde, de 4-hydroxynonanal...) plus stables et qui modifient les molécules biologiques (Sousa *et al.*, 2017). Une production non contrôlée d'oxydants induit des processus d'autophagie ou de mort cellulaire.

Les mitochondries, dont la fonction essentielle est de produire l'énergie sous forme d'ATP, sont impliquées dans la signalisation par les ROS. La réponse aux particules siège aussi au niveau des mitochondries, par l'activation des enzymes de la membrane mitochondriale interne. Les particules endommagent l'ADN mitochondrial, ce qui altère la fonction des mitochondries et entraîne l'apoptose. L'activité des mitochondries se manifeste par le passage de protéines (cytochrome c, apoptosis-inducing factor...) dans le cytosol qui déclenchent l'apoptose (Galluzzi *et al.*, 2012). Des protéines pro-apoptotiques, telles que Bax et Bak, agissent sur la perméabilité de la membrane mitochondriale externe et causent la libération de molécules qui promeuvent l'activation de caspase dans la cascade de réactions aboutissant à l'apoptose. L'apoptose extrinsèque est induite par des signaux extracellulaires dépendants de récepteurs de mort de la membrane cellulaire qui transmettent la signalisation. L'apoptose intrinsèque est induite par divers stress cellulaires et est contrôlée par les mitochondries (Galluzzi *et al.*, 2012).

12.2.1.2.6 Génotoxicité

Les particules peuvent exercer un effet génotoxique, au niveau de l'ADN nucléaire et de l'ADN mitochondrial (mtADN), en raison des ROS produits par la phagocytose et par les mitochondries. Le mtADN est beaucoup plus sensible aux ROS que l'ADN nucléaire (Liu et Chen, 2017). Une analyse récente de mutations dans différents types de tumeurs a révélé que les mutations dans le mtADN étaient 19 à 220 fois plus fréquentes que dans l'ADN nucléaire (Liu et Chen, 2017). Les ROS induisent différents types de dommages à l'ADN, cassures simples et doubles brins, adduits, liaisons intra- et inter-brins, cassure ou blocage de la fourche de réplication ; les dommages à l'ADN peuvent être dus à d'autres mécanismes, tels que le stress de réplication ou les endommagements des chromosomes.

Réparation de l'ADN

Les dommages à l'ADN sont détectés par des protéines (ATM, ATR, CHK...) qui déclenchent le processus de réparation. Plusieurs mécanismes de réparation existent dans les cellules. Certains sont fidèles ; d'autres induisent des mutations. Sans les détailler, on mentionnera ici les principales voies : réparation directe, excision de bases (BER, base excision repair), excision de nucléotides (NER, nucleotide excision repair), correction des erreurs d'appariement (MMR, mismatch repair) et recombinaison homologue (Homologous Recombination, HR) et non homologue (Non Homologous End Joining, NHEJ). Chaque voie met en jeu une cascade de réactions (DNA damage response, DDR). Des mutations germinales ou sporadiques de gènes de détection des dommages ou de réparation de l'ADN sont retrouvées dans les cancers. Ces gènes fonctionnent ou peuvent fonctionner comme des gènes suppresseurs de tumeurs tels que *TP53*, *BRCA*, *ATM*... Les oxydants comme $\bullet\text{OH}$ ou H_2O_2 provoquent des oxydations de base et des cassures de brins d'ADN qui sont réparées respectivement par un mécanisme BER et NHEJ.

Stress de réplication

Les dommages à l'ADN ont une conséquence sur le déroulement de la réplication de l'ADN et des voies de réparation sont aussi activées pour préserver l'intégrité du génome lors de la réplication. Le mécanisme de la réplication se déroule en plusieurs étapes qui démarrent dans la phase G1 du cycle cellulaire et se terminent avant l'entrée en G2. Il met en œuvre de nombreuses protéines qui ont des fonctions différentes selon leurs cibles (kinases, hélicases, polymérase, topoisomérase, phosphatases, protéines d'assemblage de complexes fonctionnels...) (Hsieh *et al.*, 2017). En présence d'altération de la structure secondaire de l'ADN ou de lésions résiduelles, telles que des sites abasiques et ceux mentionnés ci-dessus, voire de ralentissement de la progression dans le cycle, la réplication est arrêtée ou du moins ralentie au niveau de la fourche de réplication, permettant ainsi une réparation en réponse aux endommagements de l'ADN (DNA Damage Response, DDR) avant de continuer la réplication de l'ADN. Cet arrêt provoque le découplage des brins leading et lagging et des cassures simple brin et doubles brins (Gaillard *et al.*, 2015). Le mécanisme de réparation met en jeu de multiples protéines ; il est engagé par la reconnaissance des lésions, initié par les protéines ATR et ATM, et est contrôlé par des points de contrôle impliquant des protéines CHK1, CHK2... en fonction de la phase du cycle dans laquelle se trouve la cellule, et empêchant l'entrée en mitose des cellules. Toutefois, selon l'activité de la réponse DDR, le déroulement de la mitose peut être affecté avec, pour conséquence, une altération de la structure et/ou le nombre de chromosomes. De faibles niveaux de stress de réplication sont susceptibles d'induire des défauts de la mitose (Gelot *et al.*, 2015).

Ségrégation des chromosomes

La division cellulaire comporte deux phases majeures qui concernent la ségrégation du matériel nucléaire (karyokinèse) et la ségrégation du matériel cytoplasmique (cytokinèse). Ces différentes phases sont ordonnées et contrôlées par des mécanismes qui impliquent de multiples facteurs de régulation (Conduit *et al.*, 2015; Green *et al.*, 2012; McIntosh, 2016; Sivakumar *et al.*, 2015). Cette régulation met en jeu plusieurs structures d'importance dans le contexte spatio-temporel de la mitose. Dans ces différentes phases, les microtubules, le centromère, les centrosomes, de même que des structures comme le « midbody » (abscission de la cytokinèse) ont un rôle critique dans le bon déroulement de la division cellulaire. La ségrégation anormale des chromosomes peut produire des chromosomes retardés (lagging chromosomes), des cassures, des ponts entre les

chromosomes et une perte ou gain de matériel génétique ou de chromosomes (aneuploïdie) ou la formation de micronoyaux ; ainsi que de centrosomes surnuméraires.

De nombreux articles ont démontré que les cellules eucaryotes exposées à des fibres d'amiante produisaient des anomalies mitotiques, telles qu'une aneuploïdie, multinucléation, ségrégation anormale des chromosomes, duplication de centromères, formation de micronoyaux (Jaurand *et al.*, 2009; Cortez Bde *et al.*, 2011 ; Cortez *et al.*, 2016; Palekar *et al.*, 1987; Yegles *et al.*, 1995). Les études récentes montrent que les nanotubes de carbone, ainsi que les nanoparticules de silice provoquent aussi des anomalies de la mitose (Sargent *et al.*, 2009, 2010, 2012; Siegrist *et al.*, 2014; Yu *et al.*, 2015).

12.2.1.2.7 Conclusion

Les principaux mécanismes d'action des particules ont été résumés dans les paragraphes précédents. Les effets de la silice cristalline seront détaillés et explicités dans le contexte de ces mécanismes généraux qui, jusqu'ici, sont considérés comme relevant des effets pathogènes des particules. Cela permettra de préciser le ou les mécanismes qui s'avèrent les plus à même de rendre compte des effets de la silice et de ses différentes formes, le cas échéant.

12.2.2 Toxicologie et mécanismes d'action des particules de silice

Sont rapportées dans cette partie les données relatives à la toxicologie et aux mécanismes d'action des particules de silice pour une exposition par inhalation.

12.2.2.1 Silice cristalline

12.2.2.1.1 Synthèse des éléments présentés dans les rapports de référence

Les caractéristiques physiques déterminantes dans la toxicité des particules de silice cristalline sont avant tout leurs propriétés de surface qui joueraient un rôle clé dans les mécanismes par lesquels la silice induit des atteintes pulmonaires. De fait, tout facteur susceptible d'influencer ou de modifier ces propriétés de surface peut altérer la toxicité de la silice (augmentation, réduction voire suppression) en affectant les mécanismes d'action toxiques.

De nombreuses études se sont intéressées aux mécanismes d'action de la silice. Dans la partie consacrée de son rapport, l'OSHA propose une description des mécanismes d'action de base présentés dans ces études.

En premier lieu, quelques éléments de pharmacocinétique et de clairance sont rapportés.

L'OSHA présente également les 3 mécanismes majeurs impliqués dans les atteintes pulmonaires induites par la silice :

- Les dommages directs sur les cellules pulmonaires dus aux propriétés de surface spécifiques des particules de silice ;
- L'activation par les particules de silice des macrophages alvéolaires et/ou des cellules épithéliales alvéolaires conduisant (i) à la libération extra-cellulaire d'enzymes cytotoxiques, d'espèces réactives de l'oxygène et de l'azote, de cytokines inflammatoires et de chimiokines, (ii) à une mort cellulaire avec libération de la particule de silice, et (iii) au recrutement et à l'activation des leucocytes polymorphonucléaires et de macrophages alvéolaires supplémentaires ;
- L'implication de la charge négative de la surface des particules en tant que contributeur important à la cytotoxicité de la silice.

D'autres mécanismes impliqués dans la cancérogénicité de la silice sont également cités :

- Les dommages directs à l'ADN ;
- L'augmentation de la prolifération impliquant divers facteurs, oncogènes, facteurs de croissance, cytokines ;
- La perte de régulation de la prolifération due au dysfonctionnement, en raison de la mutation, d'un gène suppresseur de tumeur, tel que p53 ;

- La prolifération de cellules endommagées.

Des éléments plus précis concernant certains de ces mécanismes en réponse à une exposition à la silice cristalline sont présentés de manière plus détaillée dans la suite de ce chapitre.

12.2.2.1.2 Caractéristiques de la silice susceptibles d'influencer la toxicité

Silice « vieillie » versus silice « fraîchement fracturée »

Depuis l'Antiquité, la plupart des cas de silicose rapportés concernent des mineurs, des foreurs (*drillers*), des sableurs, etc., c'est-à-dire des travailleurs qui cassent, broient ou abrasent du quartz, d'autres polymorphes de la silice cristalline, ou le plus souvent des roches riches en quartz (Donaldson *et al.*, 1998; Leung *et al.*, 2012; Steenland *et al.*, 2014; Pavan et Fubini, 2017). Les cohortes historiques de silicotiques ou les cohortes dans lesquelles un excès de cancer du poumon a été mis en évidence concernent dans une large mesure les travailleurs exposés à des particules fraîchement fracturées ou à des poussières récemment générées par abrasion (CIRC, 2012; 1997). La principale exception semble être les ouvriers impliqués dans le traitement de la diatomite. Néanmoins, lors des opérations de traitement de la terre de diatomée, afin de purifier les composants en silice, plusieurs étapes comprenant un traitement mécanique et une abrasion sont nécessaires (CIRC, 1997; Ghiazza *et al.*, 2009).

Des particules de silice fraîchement fracturées sont également mises en cause dans les épidémies récentes de silicose observées chez les travailleurs impliqués dans les activités de sablage des jeans (Barmania, 2016; Ozmen *et al.*, 2010) et de polissage des plans de travail de cuisine (Kramer *et al.*, 2012b; Pérez-Alonso *et al.*, 2014; Pavan *et al.*, 2016). Dans les deux cas, une exposition massive au cours de la génération de poussière s'est produite, entraînant une silicose accélérée avec de graves lésions pulmonaires, imputables à l'inhalation de particules fines et ultrafines récemment générées.

La micromorphologie des particules de silice dépend de la manière dont elles sont formées. Les poussières de silice cristalline pathogènes, parce qu'elles sont généralement obtenues par broyage, présentent des surfaces irrégulières, avec des épines pointues et des arêtes coupantes. Leur taille est hétérogène, allant de quelques microns à des fragments nanométriques qui adhèrent fortement à la surface des plus grosses particules en raison des charges de surface générées par le broyage ou l'abrasion (Fubini, 1998a).

Lors de la fracturation des cristaux macroscopiques pour obtenir des poussières de silice cristalline, les liaisons silicium-oxygène covalentes sont rompues par des voies homolytiques ou hétérolytiques générant des sites superficiels hautement réactifs : liaisons pendantes (rupture homolytique, radicaux de surface réactifs $\text{Si}\cdot$ et $\text{SiO}\cdot$ avec un électron non apparié dans une orbitale p) et charges de surface (rupture hétérolytique, Si^+ et SiO^-) (Fubini, 1998a; Fubini, Bolis, *et al.*, 1995; Fubini *et al.*, 1990). Après la rupture des liaisons chimiques, il se produit une reconstruction de surface et les liaisons pendantes tendent à se recombiner pour former des anneaux réactifs Si-O, ou à réagir avec les composants atmosphériques (Rimola *et al.*, 2013). Ainsi, progressivement, la surface active générée par le broyage ou l'abrasion subit des modifications. L'humidité ambiante favorise l'établissement des fonctionnalités SiOH (c'est-à-dire silanol) à la surface des particules de silice (Rimola *et al.*, 2013).

L'état de la surface dépend fortement de la procédure de broyage mise en œuvre et de la nature chimique des composants de l'environnement dans lequel le broyage a eu lieu. Une atmosphère sèche favorise la formation de radicaux de surface et d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), tandis qu'une atmosphère humide favorise l'hydratation de la surface des particules au niveau des liaisons rompues, avec une faible production de formes réactives de surface (Costa *et al.*, 1991; Fubini *et al.*, 1989). De plus, le broyage peut insérer des contaminants dérivés des composants du pot, modifiant la réactivité de la silice (Fenoglio, Martra, Prandi, *et al.*, 2000). Les contaminants métalliques, en particulier le fer, catalysent la formation de ROS, en particulier de radicaux hydroxyles, par le biais d'une réaction de Fenton. Ainsi, dans un milieu aqueux, dans les fluides

biologiques, les radicaux de surface et les ions métalliques peuvent constituer des centres capables de générer des radicaux libres (Castranova *et al.*, 1996; 1997; Fubini *et al.*, 2003; Shi *et al.*, 2001).

Les surfaces fraîchement fracturées sont donc beaucoup plus réactives que les surfaces vieilles du point de vue chimique, aussi bien concernant la nature que l'intensité de la réponse biologique induite par les particules de silice (Dalal *et al.*, 1990a; 1990b; Fubini, 1998b; Fubini *et al.*, 2003; Shi *et al.*, 1989; Vallyathan *et al.*, 1995; 1991). En effet, les tests *in vitro* et *in vivo* (sur des rats comme sur des modèles animaux) ont mis en évidence des effets indésirables beaucoup plus importants avec des particules fraîchement broyées qu'avec des particules vieilles (Vallyathan *et al.*, 1988; Dalal *et al.*, 1990a, Vallyathan *et al.*, 1995).

Deux éléments principaux caractérisent l'état de surface des particules de quartz fraîchement fracturées :

1/ Le potentiel de génération de radicaux libres / ROS en solution ;

Le broyage génère une rupture des liaisons (à savoir Si • et SiO •, avec des électrons non appariés des deux côtés) qui vont se désintégrer progressivement (Vallyathan *et al.*, 1988) et dans le même temps, sont capables de réagir facilement avec les composants atmosphériques, entraînant la formation d'espèces réactives de l'oxygène à la surface des particules (Fubini *et al.*, 1990). Celles-ci vont donner naissance, en milieux aqueux, à des ROS (Shi *et al.*, 1988; Fubini *et al.*, 1990; Giamello *et al.*, 1990; Fubini *et al.*, 2003). Cette production de ROS à partir des particules est impliquée dans les effets indésirables cellulaires induisant l'activation de cellules et la formation de ROS à partir de ces cellules (Fubini, Bolis, *et al.*, 1995; Castranova *et al.*, 1996; Shi *et al.*, 2001; Fubini *et al.*, 2001; Fubini *et al.*, 2003). Les ROS issus des particules et des cellules contribuent au stress oxydatif dans l'environnement biologique, qui est également entretenu par la perte des défenses anti-oxydantes - à savoir l'acide ascorbique et le glutathion (GSH) - présentes dans le film de revêtement bronchique et alvéolaire (Fenoglio *et al.*, 2003; Fenoglio, Martra, Coluccia, *et al.*, 2000). Au sein de la communauté scientifique, il est généralement admis que la production de ROS dérivées de cellules et de particules est un déterminant crucial des lésions à l'ADN et des pathologies liées à la silice (Albrecht *et al.*, 2005; Knaapen *et al.*, 2002; 2004; Schins, 2002; Schins, Duffin, *et al.*, 2002; CIRC, 2012).

2/ La formation de fonctionnalités silanol irrégulièrement réparties

Le broyage entraîne également une modification de l'organisation des surfaces de silice cristalline, notamment des changements de conformation de la silice à la surface de la particule, à savoir les silanols et les siloxanes (Turci *et al.*, 2016). Les silanols peuvent fortement interagir avec les composants de la membrane cellulaire principalement via des liaisons hydrogène et des interactions électrostatiques (Allison *et al.*, 1966; Nolan *et al.*, 1981; Murray *et al.*, 2005), ce qui entraîne une rupture membranaire (Nolan *et al.*, 1981; Pavan *et al.*, 2013; Turci *et al.*, 2016; Pavan, Turci, *et al.*, 2017). Les silanols de surface, et en particulier une distribution irrégulière de ces silanols (Pavan et Fubini, 2017; Turci *et al.*, 2016), seraient associés à l'inflammation. En effet, des études préliminaires *in vitro* sur plusieurs particules de quartz (commerciales, pures, chauffées ou gravées à l'acide fluorydrique) ont mis en évidence une corrélation entre le potentiel hémolytique et le degré d'activation de la machinerie enzymatique pro-inflammatoire de l'inflammasome (Pavan *et al.*, 2014; Peeters *et al.*, 2014). L'activation de l'inflammasome par les particules de silice se produit via une cascade de réactions provoquée par la rupture de la membrane du phagolysosome des macrophages et des cellules épithéliales. Cette rupture fait suite à l'engloutissement des particules (Dostert *et al.*, 2008; Hornung *et al.*, 2008; Rabolli *et al.*, 2016; Sayan *et al.*, 2016), une fois que la couche riche en protéines adsorbée sur la surface des particules a été éliminée par les enzymes lytiques (Hamilton *et al.*, 2008; Wang *et al.*, 2013).

En conclusion, la surface d'une particule de quartz fraîchement générée est très active vis-à-vis des trois grands mécanismes impliqués dans les maladies liées à la silice : le stress oxydatif, l'inflammation persistante et les lésions à l'ADN (CIRC, 2012; Pavan et Fubini, 2017). L'inflammation persistante est considérée comme la principale cause de développement de la silicose, du cancer pulmonaire et des pathologies auto-immunes (Borm *et al.*, 2011; CIRC, 2012).

Les radicaux ROS et les silanols, les deux caractéristiques principales impliquées dans le mécanisme toxique des particules de silice, sont présents de manière prédominante ou *a minima* très augmentés à la surface des particules fraîchement fracturées.

Impuretés de surface

Deux mécanismes principaux sont à l'origine des lésions pulmonaires causées par les particules de silice cristalline, une fois déposées dans les poumons : (1) des atteintes directes des cellules pulmonaires, liées aux propriétés de surface des particules ; (2) via l'activation ou la stimulation des macrophages alvéolaires (après phagocytose) et/ou des cellules épithéliales alvéolaires. Ces 2 mécanismes impliquent la génération d'espèces réactives de l'oxygène non seulement à la surface des particules de silice cristalline, mais également par les cellules phagocytaires et épithéliales exposées à ces particules (OSHA 2013 ; CIRC 2012).

Les macrophages, une fois activés (et également en train de mourir), libèrent plusieurs facteurs pro-inflammatoires et pro-fibrotiques (facteurs chimiotactiques, cytokines, facteurs de croissance) qui vont recruter davantage de macrophages ainsi que d'autres cellules immunitaires (macrophages, granulocytes, lymphocytes), mais pourront également affecter et activer les cellules épithéliales bronchiolaires et alvéolaires.

La surface de la particule de silice cristalline peut également interagir directement avec des composants de l'appareil respiratoire, par exemple, le film de revêtement bronchique et alvéolaire. Toute modification ou occultation de la surface des particules est susceptible de modifier, augmenter ou inhiber la toxicité de la silice cristalline.

Quatre grandes catégories d'impuretés ou modifications de la surface des particules de silice cristalline ont été considérées et étudiées jusqu'à présent et font l'objet des paragraphes ci-après : les impuretés métalliques, les minéraux en contact intime avec la silice, les polymères déposés à la surface des particules et la fonctionnalisation de surface.

Impuretés métalliques

Il est généralement admis que les sels d'aluminium inhibent la pathogénicité de la silice (Begin *et al.*, 1987; Donaldson *et al.*, 2001; Duffin *et al.*, 2001; Knaapen *et al.*, 2002; Le Bouffant *et al.*, 1977; Nolan *et al.*, 1981; Schins, Duffin, *et al.*, 2002) tandis que les sels de fer ont une action plus complexe. Ces derniers activent la toxicité à faible concentration (Castranova *et al.*, 1997; Elias *et al.*, 2002; Fubini et Mollo, 1995) et vont l'inhiber à des concentrations élevées (Ghiazza *et al.*, 2011).

Les impuretés métalliques (aluminium, fer, cuivre, sodium, potassium, calcium et titane) sont souvent présentes dans les poussières de silice, en particulier dans les poussières minérales (CIRC, 1997). Les impuretés d'aluminium et de fer sont les plus abondantes en raison de leur rapport charge/rayon qui correspond aux caractéristiques géométriques des groupes d'oxygène de surface (Nolan *et al.*, 1981). Elles sont également capables dans certains cas de se substituer au silicium dans la structure tétraédrique.

L'inhalation de suspensions d'hydroxyde d'aluminium ou d'autres solutions non irritantes contenant de l'aluminium a été utilisée par le passé afin de prévenir le développement de la silicose consécutive à l'inhalation de poussières de silice (Le Bouffant *et al.*, 1977). Au début du siècle dernier, Haldane (1917) a émis l'hypothèse que la non-fibrogénicité de certaines poussières contenant du quartz pourrait être liée à la présence de certains composants capables de prévenir les effets toxiques de la silice. Les premiers éléments de preuve en faveur d'une réduction par l'aluminium de la toxicité des poussières de quartz ont été fournis par Denny *et al.* (1937) qui ont démontré que l'inhalation concomitante de quartz et de poudre d'aluminium entraîne une réduction de la fibrose pulmonaire chez le lapin. L'utilisation de l'aluminium chez l'Homme pour le traitement des silicoses établies a été mise en place au Canada très rapidement après les premiers rapports sur le succès des études chez l'animal. Une amélioration de la fonction pulmonaire a été rapportée chez des patients traités avec de l'aluminium métallique (Crombie *et al.*, 1944; Hannon, 1944) et de l'alumine hydratée (Bamberger, 1945). À partir de 1945, l'inhalation d'aluminium a été utilisée comme prophylaxie

contre la silicose dans l'industrie de l'extraction de l'or au Canada. Ce traitement a entraîné une diminution de l'incidence des nouveaux cas. Cependant, les avantages de ce traitement ont été mis en balance avec les risques pour la santé associés à l'exposition à l'aluminium. L'aluminose pulmonaire a notamment été décrite chez les humains exposés à l'aluminium (Gilks *et al.*, 1987; McLaughlin *et al.*, 1962; Mitchell *et al.*, 1961). En plus de la toxicité pulmonaire, la poudre d'aluminium affecte la performance des tests cognitifs (Rifat *et al.*, 1990). Pour ces raisons, le traitement par l'aluminium chez l'Homme a été interrompu (Penrose, 2007).

Plusieurs études rapportent que les sels d'aluminium peuvent inhiber la réponse pathogène aux poussières de silice cristalline chez les animaux d'expérimentation (Brown *et al.*, 1996). Le Bouffant *et al.* (1977) ont testé différents sels et ont observé que le lactate d'aluminium est le plus efficace pour réduire l'inflammation *in vivo* grâce à sa grande stabilité en suspension aqueuse. D'autres études menées par Begin *et al.* (1987) sur un modèle de silicose chez le mouton ont confirmé que le lactate d'aluminium inhibe le développement de la fibrogénicité. Ils ont mis en évidence que le taux de clairance du quartz traité au lactate d'aluminium est plus élevé que celui du quartz non traité, sans détection d'une rétention pulmonaire de particules de quartz dix mois après l'exposition. Ces scientifiques ont également mis en évidence que la réponse inflammatoire au quartz dans les poumons peut être améliorée lorsque de l'aluminium est administré après l'exposition. Néanmoins, une fois le mécanisme pathogène mis en place, l'aluminium devient inefficace (Dubois *et al.*, 1988). L'inhibition du cytochrome C-oxydase dans les homogénats pulmonaires induits par le quartz est complètement supprimée lorsque le quartz est recouvert d'aluminium (Engelbrecht *et al.*, 1972). Le quartz dopé à l'aluminium induit également une réduction de la lyse des membranes des globules rouges (Kriegseis *et al.*, 1987). Nolan *et al.* (1981) ont d'abord attribué cette réduction à la liaison de l'aluminium aux groupes silanols à la surface du quartz. Les études réalisées par Le Bouffant *et al.* (1977) ont mis en évidence l'apparition de changements conformationnels des phospholipides de liposomes exposés au quartz, alors qu'aucun changement n'est observé avec le quartz dopé à l'aluminium. Une diminution de la phagocytose par les macrophages des particules recouvertes d'aluminium a également été observée (Brown *et al.*, 1996). Des recherches plus récentes ont mis en évidence qu'une grande variété de réponses moléculaires/cellulaires au quartz sont diminuées ou atténuées par le lactate d'aluminium, qui dépose principalement des ions aluminium à la surface du quartz (Duffin *et al.*, 2001; Schins, Duffin, *et al.*, 2002; Knaapen *et al.*, 2002; Donaldson *et al.*, 2001). Le revêtement de lactate d'aluminium diminue fortement la capacité du quartz à générer des radicaux hydroxyles dans les modèles simulant des liquides biologiques (Schins, Duffin, *et al.*, 2002) et diminue *in vitro*, la lyse membranaire (Pavan *et al.*, 2013), l'inflammation, l'expression des chimiokines et l'activation du facteur nucléaire-kappa B (Duffin *et al.*, 2001), l'absorption des particules, la cytotoxicité et les dommages à l'ADN dans les cellules épithéliales pulmonaires (Knaapen *et al.*, 2002; Schins, Duffin, *et al.*, 2002) ainsi que la génération d'IL-8 et de ROS par les cellules épithéliales pulmonaires (Schins *et al.*, 2000). L'aluminium réduit également les marqueurs d'inflammation *in vivo* tels que le nombre total de cellules dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire, l'afflux de polynucléaires neutrophiles et de macrophages (Knaapen *et al.*, 2002; Donaldson *et al.*, 2001), les dommages à l'ADN (Knaapen *et al.*, 2002), l'expression de MIP-2 (protéine inflammatoire des macrophages) (Driscoll, 2000; Driscoll *et al.*, 1995), l'activation de NF- κ B (Sacks *et al.*, 1998) et la prolifération de cellules de type II (Castranova *et al.*, 2002).

Nolan *et al.* (1981), ont suggéré dès 1981 que l'aluminium est capable d'interagir avec les groupes silanols, empêchant la formation de liaisons hydrogène avec les biomolécules. Ces éléments sont concordants avec les résultats les plus récents sur le rôle des silanols dans la capacité des particules à induire une réponse inflammatoire (Pavan *et al.*, 2013, Pavan et Fubini, 2017, Pavan *et al.*, 2014, Turci *et al.*, 2016).

Le contaminant métallique le plus courant dans les poussières de quartz commercial est le fer, qui peut être présent à la surface sous différents degrés d'oxydation. Il est établi que le fer joue un rôle important dans le mécanisme de toxicité de la silice (Elias *et al.*, 2002; Fubini, 1998b; Hefland *et al.*, 2001).

Les ions ferreux (Fe^{2+}) et ferriques (Fe^{3+}) augmentent la réactivité de surface du quartz *via* la génération de radicaux médiée par une réaction de Fenton (Castranova *et al.*, 1996; Fenoglio *et al.*, 2001; Vallyathan, 1994) et augmentent les dommages à l'ADN, la transformation cellulaire et les

réactions pulmonaires (Castranova *et al.*, 1997; Schins, 2002). Castranova *et al.* (1997) rapportent que les particules de quartz contaminées par du fer pendant le fraisage sont plus inflammatoires chez les rats que des particules non contaminées. Fenoglio *et al.* (2003) rapportent que la présence d'ions Fe^{3+} augmente également la capacité du quartz à consommer des antioxydants endogènes.

Cependant, le fer ne favorise pas toujours la toxicité de la silice. Le fer métallique associé au quartz inhibe l'inflammation pulmonaire chez le rat (Cullen *et al.*, 1997) et les sels de fer diminuent la capacité du quartz à endommager la membrane des érythrocytes (Nolan *et al.*, 1981). Fubini *et al.* (2001) ont mis en évidence que l'exposition de cellules embryonnaires de hamster syrien à de la poussière de quartz enrichie avec une grande quantité de fer induit une diminution à la fois de la production de radicaux hydroxyles par la poussière et de leur effet sur la transformation cellulaire. Une amélioration a également été observée lorsque des chélateurs éliminaient des traces de fer, suggérant qu'à l'état de traces, le fer est susceptible d'augmenter la toxicité du quartz mais que sa présence à la surface des particules en quantité substantielle diminue cette toxicité. Ces différences peuvent être partiellement attribuées à l'abondance du fer à la surface des particules (Donaldson *et al.*, 1998) mais relèvent également de son degré d'oxydation et de son indice de coordination (Fubini et Mollo, 1995). Plus récemment, il a été observé que le fer déposé à la surface du quartz réduisait les réponses cytotoxiques, apoptotiques et inflammatoires (libération de TNF- α) dans les macrophages alvéolaires murins, ce qui était attribué à la grande quantité de fer déposée (Ghiazza *et al.*, 2011).

Association des particules de silice avec des minéraux

Les données disponibles concernent principalement les argiles (notamment la bentonite) et le carbone. Il est établi depuis longtemps que la silice associée aux argiles est moins voire non toxique (CIRC, 1997).

Le charbon est le contaminant le plus communément associé au quartz. Lorsqu'il entre en contact étroit avec lui, par exemple dans les poussières des mines de charbon ou dans les mélanges broyés, le quartz perd son potentiel pathogène (Donaldson *et al.*, 1998; CIRC, 1997). Des études expérimentales indiquent que le carbone associé au quartz peut réduire sa réactivité biologique (Ghiazza *et al.*, 2013).

Les premières études se sont attachées à comparer les effets de la poussière de charbon contenant du quartz avec ceux dus à la poussière de quartz pur. Le quartz pur s'est avéré plus actif que la même quantité de quartz contenu dans la poussière de charbon (Martin *et al.*, 1972; Rosmanith *et al.*, 1982; Szymczykiwicz, 1982). Une perte d'activité biologique a également été constatée lorsque le quartz est broyé avec de la poussière de charbon (Martin *et al.*, 1972; Le Bouffant *et al.*, 1982), ce qui suggère que la faible toxicité de la poussière de charbon contenant du quartz est potentiellement due à la présence d'impuretés telles le carbone (Borm, 1997) ou d'autres phases minérales à la surface du quartz (Clouter *et al.*, 2001; Donaldson *et al.*, 2001; Duffin *et al.*, 2001; Fubini *et al.*, 2001). Une étude récente a mis en évidence que l'inhibition des réponses cellulaires au quartz ne se produit que lorsque le carbone et le quartz sont en contact étroit, par exemple lorsque le carbone et le quartz sont broyés ensemble et pas simplement mélangés (Ghiazza *et al.*, 2013). Deux hypothèses de mécanismes ont été proposées afin d'expliquer l'inactivation du quartz provoquée par le carbone associé (Ghiazza *et al.*, 2013): (1) le carbone masque et/ou inactive les sites actifs à la surface du quartz et (2) le carbone agit comme épurateur/capteur de radicaux libres, comme plusieurs autres matériaux à base de carbone. L'inactivation n'ayant lieu qu'avec les échantillons broyés et non avec des mélanges (Ghiazza *et al.*, 2013), le mécanisme 1 est le plus probable. Les radicaux de surface générés par le broyage disparaissent dans les poussières chargées de carbone (Ghiazza *et al.*, 2013). Par conséquent, la présence de carbone dans les poussières broyées supprime le potentiel de génération de radicaux libres (réaction de Fenton et rupture homolytique de la liaison C-H) (Ghiazza *et al.*, 2013), confirmant que les particules de carbone entravent les sites actifs de surface et empêchent un contact direct avec les molécules cibles. Les modifications des propriétés de surface par les particules de carbone ont complètement supprimé les signes de stress oxydatif et d'inflammation induits par le quartz seul sur les macrophages MH-S (une lignée cellulaire continue de macrophages alvéolaires murins établie suite

à la transformation de cellules obtenues par lavage broncho-alvéolaire à partir de souris Balb/cJ avec le virus simien 40) et réduit la cytotoxicité (Ghiazza *et al.*, 2013).

Dépôts de polymères à la surface des particules de silice

Divers agents d'enrobage externe, tels que des surfactants lipidiques, des protéines et des polymères ont été utilisés pour réduire la toxicité de la silice (Donaldson *et al.*, 1998). En particulier, le polymère polyvinylpyridine-N-oxyde (PVPNO) a considérablement réduit la membranolyse du quartz (Nolan *et al.*, 1981) ainsi que l'induction médiée par les ROS de réponses aux dommages oxydatifs de l'ADN dans les cellules épithéliales pulmonaires *in vitro* (Schins, Duffin, *et al.*, 2002) et les poumons de rat *in vivo* (Albrecht *et al.*, 2005; Knaapen *et al.*, 2002). Le revêtement PVPNO a également eu des effets profonds sur l'induction et la persistance de l'inflammation pulmonaire (Albrecht *et al.*, 2004) ainsi que sur l'absorption cellulaire des particules de silice et leur élimination par les poumons de rat (Albrecht *et al.*, 2007). Ce revêtement induit également une réduction de la fibrogénicité (Castranova *et al.*, 1996). Des études récentes ont mis en évidence que le revêtement PVPNO atténue nettement *in vitro* l'activation de la caspase-1 et la capacité à induire la sécrétion de cytokines et d'alarmines (IL-1 β , bFGF et HMGB1) à partir de cellules épithéliales pulmonaires humaines et de cellules macrophages-like, et réduit nettement *in vivo* l'activation de l'inflammasome (Peeters *et al.*, 2014).

Le mécanisme d'inhibition du PVPNO a été proposé il y a longtemps par Nolan *et al.* (1981) qui suggèrent que le PVPNO est un polymère accepteur de protons, capable de se lier aux groupes silanols à la surface du quartz. Goldstein *et al.* (2006) rapportent également que le PVPNO est un capteur efficace des radicaux anioniques carbonatés.

Fonctionnalisation

La fonctionnalisation des groupes chimiques présents à la surface de la silice, principalement des silanols, est une approche chimique courante pour modifier les propriétés de surface des silices amorphes nanométriques synthétisées à des fins biomédicales (Ferenc *et al.*, 2015). La fonctionnalisation, généralement avec des organosilanes, a également été mise en œuvre afin de réduire la toxicité du quartz. Le Prosil 28, un matériau organosilane, s'est révélé être un agent d'enrobage particulièrement efficace pour diminuer la cytotoxicité de la silice fraîche (Vallyathan *et al.*, 1991). Plus récemment, deux organosilanes, Dynasytan® PTMO et Dynasytan® SIVO 160, ont été testés en tant qu'agents de revêtement préventifs à base de quartz covalent afin de rendre la production de céramique plus sûre pour la santé des travailleurs sans perte de qualité du produit. Les résultats *in vitro* (macrophages alvéolaires primaires de rat) et *in vivo* (rats) indiquent que le revêtement organosilane covalent bloque de manière stable la toxicité cellulaire d'échantillons de quartz biologiquement actifs, en particulier la cytotoxicité des macrophages alvéolaires, l'induction des cassures des brins d'ADN et l'inflammation *in vivo* (Ziemann *et al.*, 2017).

12.2.2.1.3 Polymorphes de la silice cristalline et toxicité

La plupart des études relatives à la toxicité de la silice cristalline concernent le quartz, puisqu'il s'agit de la forme cristalline prépondérante en milieu professionnel.

L'OSHA (2013) indique que les résultats des premières études conduites chez l'animal suggèrent que la toxicité pulmonaire de la cristobalite et de la tridymite est supérieure à celle du quartz (Gardner, 1938; King *et al.*, 1953 ; Wagner *et al.*, 1980 ; Hemenway *et al.*, 1990; Fubini, Bolis, *et al.*, 1995; Warheit *et al.*, 1995). Les auteurs de ces études rapportent que (i) l'injection intratrachéale des différents polymorphes chez des rongeurs met en évidence une fibrogénicité légèrement plus rapide et plus marquée en réponse respectivement à l'exposition à la cristobalite et la tridymite ; (ii) l'injection intra-pleurale de tridymite chez des rats induit significativement plus de tumeurs hématopoïétiques que la cristobalite et le quartz ; (iii) suite à une exposition des rats à court-terme, la clairance de la cristobalite est beaucoup plus faible que celle du quartz et la réponse biologique (dénombrement des macrophages, neutrophiles et lymphocytes dans le liquide de lavage broncho-

alvéolaire) est précoce et marquée pour la cristobalite ; (iv) le nombre total de radicaux de surface après broyage est plus élevé pour les particules de cristobalite que pour les particules de quartz ; (v) la réponse pulmonaire inflammatoire à 30 jours suite à une exposition à court terme des rats par inhalation est significativement plus élevée pour la cristobalite que pour le quartz et les indicateurs de cytotoxicité sont beaucoup plus élevés pour la cristobalite à 30 jours et 90 jours. L'étude de Daniel *et al.* (1995) concernant l'implication relative des différents polymorphes dans les mécanismes de cancérogénèse rapporte des résultats contrastés et n'a pas permis de tirer de conclusion.

En contraste avec les résultats de ces études, plusieurs auteurs ont conclu que le potentiel toxique de la cristobalite et la tridymite est identique à celui du quartz. Guthrie *et al.* (1995) ont réalisé une revue des études qui se sont intéressées aux liens entre les caractéristiques minéralogiques des polymorphes de la silice et leurs effets pathogènes. Ces auteurs concluent que la tridymite et la cristobalite ont généralement des effets pathogènes comparables à ceux du quartz. Dans leur revue, Bolsaitis *et al.* (1996) ont analysé les études concernant les effets des différents polymorphes sur l'activité hémolytique et les études chez la souris sur l'inflammation et la fibrose pulmonaire induites par le quartz, la cristobalite ou la tridymite. Les résultats indiquent que l'activité hémolytique se trouve dans la plage d'erreur expérimentale et que le développement de la fibrose pulmonaire était sensiblement identique pour les 3 polymorphes. Considérant que le mécanisme d'action et les caractéristiques des particules impliqués dans le développement de la silicose et des autres pathologies liées à l'exposition à la silice cristalline n'ont pas été précisément définies, le NIOSH (2002) indique que des recherches complémentaires sont nécessaires, notamment des études *in vivo* et *in vitro* sur la pathogénicité comparée du quartz et des autres polymorphes.

Sur la question du pouvoir cancérogène des polymorphismes de la silice cristalline, une comparaison entre les cohortes ayant été principalement exposées à la cristobalite (études sur la terre de diatomée et la brique réfractaire italienne) avec d'autres cohortes exposées au quartz ne suggère aucune différence dans la toxicité de ces 2 polymorphes (SMR = 141 pour le cancer du poumon pour les travailleurs des terres de diatomées et SMR = 151 pour les travailleurs des briques réfractaires). Ces SMR s'inscrivent dans la gamme des estimations ponctuelles de SMR relevés dans les autres études de cohorte pour lesquelles les expositions sont principalement au quartz (McDonald *et al.*, 2001; Steenland et Sanderson, 2001). L'OSHA considère que les données épidémiologiques actuelles fournissent peu (si tant est qu'elles en fournissent) de preuves suggérant que la cristobalite serait associée à un risque de cancer du poumon plus élevé que le quartz alvéolaire pour une exposition comparable. Les estimations quantitatives du risque de cancer du poumon ne suggèrent pas que la cristobalite soit plus cancérogène que le quartz. Cette position est conforme aux positions du CIRC (1997) et du NIOSH (2002).

Les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence de différence de toxicité entre le quartz et la cristobalite. L'exposition à la tridymite ne fait l'objet d'aucune étude épidémiologique. L'OSHA conclut finalement, sur la base des données épidémiologiques et expérimentales, que les différents polymorphes de la silice cristalline ont une toxicité et un potentiel cancérogène identiques.

Dans une revue récente, Mossman *et al.* (2013) s'intéressent aux effets des différentes formes de silice et plus particulièrement à la cristobalite.

Les données épidémiologiques sont principalement issues de l'industrie de la terre de diatomée (fabrication de bougies filtrantes impliquant la calcination en cristobalite de la terre de diatomées ; extraction, traitement et calcination de la terre de diatomées). Les auteurs rapportent ainsi 7 études, et concluent à l'absence d'éléments permettant de conclure au fait que l'exposition à la cristobalite serait plus à risque de fibrose que l'exposition au quartz. Les auteurs citent les conclusions du rapport HSE (2002) qui viennent également soutenir ce constat.

Les auteurs ont également analysé des données expérimentales *in vitro* et *in vivo* pour des expositions à différents polymorphes de la silice cristalline. Les résultats de 29 études sur cultures cellulaires (plusieurs études ont testé les types de quartz suivants : Min-U-Sil 5, quartz DQ12, Norquartz-75, α -quartz ou non spécifié ; seules 2 études ont utilisé la cristobalite) et de 19 études par inhalation conduites chez des rongeurs (rats et souris) sont ainsi rapportées. Les auteurs indiquent que ces études expérimentales, quelle que soit la méthode d'exposition, n'ont mis en

évidence aucune différence en termes de potentiel toxique ou de mécanisme d'action entre plusieurs polymorphes de la silice cristalline.

Au terme de cette revue, Mossman *et al.* (2013) indiquent que les données expérimentales et épidémiologiques analysées ne fournissent aucune preuve de l'existence de différences en termes de potentiels inflammatoires et fibrogéniques entre le quartz et la cristobalite. Les auteurs concluent être en désaccord avec les positions de l'OSHA (position antérieure à 2013) et du MSHA (Mine Safety and Health Administration) qui ont supposé lors de l'établissement des VLEP que pour des expositions égales, la cristobalite était plus fibrogénique que le quartz. Les auteurs recommandent l'actualisation en conséquence des VLEP pour les polymorphes de la silice cristalline.

12.2.2.1.4 Particules ultrafines (PUF) et nanoparticules de silice cristalline

La quasi-totalité des études épidémiologiques utilisant une évaluation des expositions à la silice cristalline sont basées sur la méthode conventionnelle de dosage pondéral spécifique dans la fraction respirable de l'aérosol (coupure granulométrique à 5µm). De ce fait, c'est la fraction micronique qui est la plus représentative des mesures ainsi réalisées. Or certaines activités sont associées à des particules fraîchement émises de particules infra microniques, voire nanométriques (fraction ultra fine de l'aérosol). Ces situations ont fait l'objet d'étude de la distribution granulométrique qui montre la présence de particules ultrafines d'autant plus nombreuses que l'attaque des matériaux contenant de la silice est plus énergétique (Maynard *et al.*, 2002; Songmene *et al.*, 2018, Kumar et Morawska, 2014; Azarmi *et al.*, 2016 ; Jabbour *et al.*, 2017; Azarmi *et al.*, 2014; Freund *et al.*, 2012a; Kumar *et al.*, 2012). Ces études n'ont pas recherché la nature chimique de la fraction ultrafine de l'aérosol. Au cours des auditions réalisées par le GT, l'INERIS a fait part d'un travail préliminaire réalisé à la demande du Groupement National des médecins du Travail du BTP, qui a mis en évidence dans une étude expérimentale de sollicitation de matériaux de construction la présence de particules nanométriques de silice cristalline (Audition INERIS 2019). En pratique, aucune donnée n'est actuellement disponible dans la littérature pour évaluer le risque en rapport avec des particules ultra fines de silice cristalline. Néanmoins, par analogie avec les données toxicologiques comparant les particules nanométriques et microniques de même composition chimique, on s'attend à masse égale de silice cristalline, à une réactivité biologique plus importante. (Karlsson *et al.*, 2009; Guichard *et al.*, 2012; Proquin *et al.*, 2017; Ta *et al.*, 2018; Łukaszewska-Kuska *et al.*, 2014; Stone *et al.*, 2017). Par ailleurs, plus la taille des particules décroît, plus la surface d'échange avec les tissus biologiques est grande. Il serait donc intéressant à l'avenir, d'une part de repérer les situations génératrices de particules ultrafines de silice cristalline, et d'autre part de regarder si, dans les groupes de sujets exposés à ces situations, les effets sanitaires sont plus importants à niveau d'exposition égal exprimé en masse de silice cristalline.

12.2.2.1.5 Biopersistance / Biométrie

Le concept de biopersistance a été introduit dès les années 1980 pour expliquer la présence de particules minérales dans les tissus ou les liquides biologiques (lavage broncho-alvéolaire) longtemps après la fin de l'exposition des patients concernés. Intégré d'abord comme traceur d'expositions anciennes à l'amiante (Anjilvel *et al.*, 1966), la signification et l'intérêt de la biopersistance ont été élargis aux particules minérales non fibreuses incluant la silice cristalline (Bernstein *et al.*, 1994).

Résultant d'un mécanisme physico-chimique (dissolution totale ou partielle des particules) et biologique (clairance muco-ciliaire), le paramètre de biopersistance est considéré actuellement comme un des déterminants importants du pouvoir pathogène des particules (Oberdorster, 1996; Oberdorster, 2002; Oberdorster *et al.*, 2018). Il est d'ailleurs utilisé dans le classement européen des fibres minérales synthétiques (Maxim *et al.*, 2002). Enfin, ce concept a maintenant été introduit dans l'évaluation du risque associé aux nanoparticules (Utembe, Faustman, *et al.*, 2015 ; Laux *et al.*, 2017).

À défaut de mesure standardisée de la demi-vie des particules de silice cristalline dans les organes, deux éléments militent en faveur de cette biopersistance : d'une part l'absence de solubilité dans les liquides biologiques (Utembe, Faustman, *et al.*, 2015) et d'autre part les études de rétention chez

des travailleurs ayant été exposés à cette particule (Pairon *et al.*, 1994). Il est intéressant de rappeler que la silice cristalline est la phase minérale la plus représentée dans les poumons de sujets sans exposition professionnelle connue (Paris *et al.*, 2011). Cette notion de biopersistance est également utilisée pour caractériser les expositions du passé à partir d'échantillons pulmonaires (Roncati *et al.*, 2018) ou de liquide de lavage broncho-alvéolaire (Monso *et al.*, 1997).

12.2.2.1.6 Conclusions

De nombreuses études se sont intéressées aux mécanismes d'action de la silice cristalline et ont identifié plusieurs mécanismes majeurs impliqués dans les atteintes pulmonaires induites par la silice :

- Les dommages directs sur les cellules pulmonaires dus aux propriétés de surface spécifiques des particules de silice ;
- L'activation par les particules de silice des macrophages alvéolaires et/ou des cellules épithéliales alvéolaires conduisant (i) au relargage d'enzymes cytotoxiques, d'espèces réactives de l'oxygène et de l'azote, de cytokines inflammatoires et de chimiokines, (ii) à une mort cellulaire avec libération de la particule de silice, et (iii) au recrutement et à l'activation des polynucléaires neutrophiles et de macrophages, en particulier alvéolaires, supplémentaires ;
- L'implication de la charge négative de la surface des particules en tant que contributeur important à la cytotoxicité de la silice.

Concernant les propriétés de surface des particules de silice cristalline, des tests *in vitro* et *in vivo* (sur des tests cellulaires comme sur des modèles animaux) ont mis en évidence des effets toxiques beaucoup plus importants avec des particules de silice cristalline fraîchement broyée qu'avec des particules « vieilles » (Vallyathan *et al.*, 1988; Dalal *et al.*, 1990a ; Vallyathan *et al.*, 1995), suggérant que les surfaces des particules de silice cristalline fraîchement fracturée sont beaucoup plus réactives du point de vue chimique, aussi bien concernant la nature que l'intensité de la réponse biologique induite par les particules de silice cristalline.

La surface d'une particule de quartz fraîchement générée est très active vis-à-vis des trois grands mécanismes impliqués dans les maladies associées à une exposition à la silice cristalline : le stress oxydant, l'inflammation persistante et les lésions à l'ADN (CIRC 2012; Pavan et Fubini, 2017). L'inflammation persistante est considérée comme la principale cause de développement de la silicose, du cancer pulmonaire et des pathologies auto-immunes (Borm *et al.*, 2011; CIRC 2012). Les espèces réactives de l'oxygène et les silanols sont présents de manière prédominante ou *a minima* très augmentée à la surface des particules fraîchement fracturées, suggérant une implication dans le mécanisme toxique des particules de silice.

Toute modification ou occultation de la surface des particules de silice cristalline est susceptible de modifier, augmenter ou inhiber leur toxicité. Les quatre groupes d'impuretés de surface suivants ont fait l'objet d'études :

- Les impuretés métalliques. Il est généralement admis que les sels d'aluminium inhibent la pathogénicité de la silice (Begin *et al.*, 1987; Donaldson *et al.*, 2001; Duffin *et al.*, 2001; Knaapen *et al.*, 2002; Le Bouffant *et al.*, 1977; Nolan *et al.*, 1981; Schins, Duffin, *et al.*, 2002) tandis que les sels de fer ont une action plus complexe. Ces derniers activent la toxicité à faible concentration (Castranova *et al.*, 1997; Elias *et al.*, 2002; Fubini, 1998a) et vont l'inhiber à des concentrations élevées (Ghiazza *et al.*, 2011).
- Les minéraux en contact étroit avec la silice. Il est établi depuis longtemps que la silice associée aux argiles est moins voire non toxique (CIRC 1997). Des études expérimentales indiquent que le carbone associé au quartz peut également réduire sa réactivité biologique (Ghiazza *et al.*, 2013).
- Les polymères déposés à la surface des particules. L'utilisation d'agents d'enrobage externe des particules, tels que des surfactants lipidiques, des protéines et des polymères (notamment le polymère polyvinylpyridine-N-oxyde ou PVPNO) induit une réduction de la toxicité de la silice (Donaldson *et al.*, 1998; Nolan *et al.*, 1981).

- La fonctionnalisation de surface. La fonctionnalisation des groupes chimiques (principalement des silanols) présents à la surface de la particule de silice, généralement avec des organosilanes, est mise en œuvre afin de réduire la toxicité du quartz (Ferenc *et al.*, 2015; Vallyathan *et al.*, 1991).

Les données épidémiologiques et expérimentales disponibles ne mettent pas en évidence de différences en termes de toxicité et de potentiel cancérigène entre les différents polymorphes de la silice cristalline.

Aucune donnée n'est actuellement disponible dans la littérature pour évaluer la toxicité des particules ultrafines de silice cristalline. Néanmoins, par analogie avec les données toxicologiques comparant les particules nanométriques et microniques de même composition chimique, une réactivité biologique plus importante des particules ultra-fines à masse égale de silice est attendue (Karlsson *et al.*, 2009; Guichard *et al.*, 2012; Proquin *et al.*, 2017; Ta *et al.*, 2018; Łukaszewska-Kuska *et al.*, 2014 ; Stone *et al.*, 2017).

À défaut de mesure standardisée de la demi-vie des particules de silice cristalline dans les organes, l'absence de solubilité dans les liquides biologiques (Utembe, Potgieter, *et al.*, 2015) et les résultats des études de rétention chez des travailleurs ayant été exposés à ces particules (Pairon *et al.*, 1994) sont en faveur d'une biopersistance de ces particules dans les tissus ou liquides biologiques. De plus, les études chez l'animal ont mis en évidence le fait que, parallèlement à leur cytotoxicité, les particules de silice cristalline induisent une inflammation pulmonaire persistante même après arrêt de l'exposition, ainsi qu'une altération de la clairance médiée par les macrophages, ce qui entraîne une accumulation et une persistance des particules dans les poumons (CIRC 1997). Par ailleurs, la silice cristalline est la phase minérale la plus représentée après les micas (en pourcentage des espèces minérales des particules minérales en rétention) dans les poumons de sujets sans exposition professionnelle connue (Paris *et al.*, 2011).

12.2.2.2 Silices amorphes

12.2.2.2.1 Introduction

Dans les silices amorphes, les unités tétraédriques SiO_4 constitutives des silices ne sont pas ordonnées selon l'ordre constitutif des réseaux cristallins, mais liées les unes aux autres de façon désordonnée.

On peut classer les silices amorphes en trois catégories : la silice vitreuse, les silices d'origine biogénique et les silices de synthèse. Les nanoparticules de silice sont aussi des silices amorphes, dans la plupart des cas, mais font l'objet d'une partie spécifique du présent rapport, compte tenu des particularités dues à la taille nanométrique.

12.2.2.2.2 Toxicité générale des silices amorphes

La silice vitreuse est obtenue par rapide solidification de la silice fondue et peut générer des particules, très semblables à celles du quartz quand on casse du « verre de silice ». Sa potentielle toxicité est décrite plus loin dans un paragraphe dédié.

Parmi les silices d'origine biogénique, les plus répandues et largement utilisées sont les diatomites ou terres de diatomée, un produit constitué par des particules provenant du débris des algues diatomée dont souvent la forme de l'organisme originaire est maintenue. Ce produit est très facilement transformé à partir d'une forme amorphe en une forme cristalline (cristobalite ou quartz), la transformation étant facilitée par les résidus organiques présents dans le produit. L'exposition à la terre de diatomée est donc très souvent mixte, ce qui implique que la distinction entre les effets dus aux formes amorphes et ceux causés par les formes cristallines est difficile, étant donné que la partie transformée en entité cristalline est fibrosante et cancérigène (CIRC, 2012, McLaughlin *et al.*, 1997). Les silices de synthèse peuvent être obtenues par voie humide (silice précipitée, gel de silice, sol de silice ou silice colloïdale) ou par voie thermique (silice pyrogénée, silice à l'arc). Il y a de

grandes différences de propriétés de surface entre les deux groupes. On trouve aussi la « fumée de silice », sous-produit de l'industrie métallurgique à laquelle les travailleurs des usines sont exposés.

Les silices de synthèse entrent dans la composition de nombreux produits comme les pneumatiques, les aliments pour animaux, les pâtes dentifrices, les cosmétiques, les peintures, les encres, etc. Par conséquent, les producteurs et les consommateurs sont exposés par différentes voies (orale, cutanée et respiratoire).

La toxicité des silices amorphes de synthèse demeure faible, contrairement à celle des silices cristallines. L'inhalation de silices amorphes peut causer l'irritation et la déshydratation des muqueuses du nez et de la gorge. Des pathologies respiratoires telles que l'asthme ou la bronchite peuvent être aggravées lors de l'exposition à des silices amorphes (INRS, 2007).

Parmi les formes de silice décrites à la Figure 1 (§ 2.1 Les différentes formes de silice), le schéma suivant présente les différentes formes de silice auxquelles les êtres humains peuvent être exposés. Il précise notamment les liens existant entre les formes amorphe et cristalline. Les particules de silice vitreuse ainsi que les formes cristallines (en particulier le quartz) ont une couche externe amorphe très semblable. Les silices d'origine biogénique peuvent aisément être transformées en formes cristallines (cristobalites) à des températures bien inférieures à celles indiquées dans le diagramme d'état/équilibre reporté sur la Figure 2 (§ 2.2 Silice cristalline). Parmi les silices de synthèse, celles qui sont obtenues par voie thermique induisent une toxicité cellulaire souvent absente chez les silices obtenues par voie humide. Toutefois, les nanoparticules manufacturées, bien que préparées presque toutes par voie humide, sont les silices amorphes qui présentent potentiellement le plus de risques pour la santé, à cause de leur taille.

Par souci de simplicité, on ne reporte pas ici les fumées de silice parce qu'il s'agit rarement de silice pure, et plus fréquemment de poussières mixtes. Quoi qu'il en soit, ces fumées sont semblables aux silices pyrogénées en ce qui concerne leur état de surface et l'hétérogénéité de leur taille.

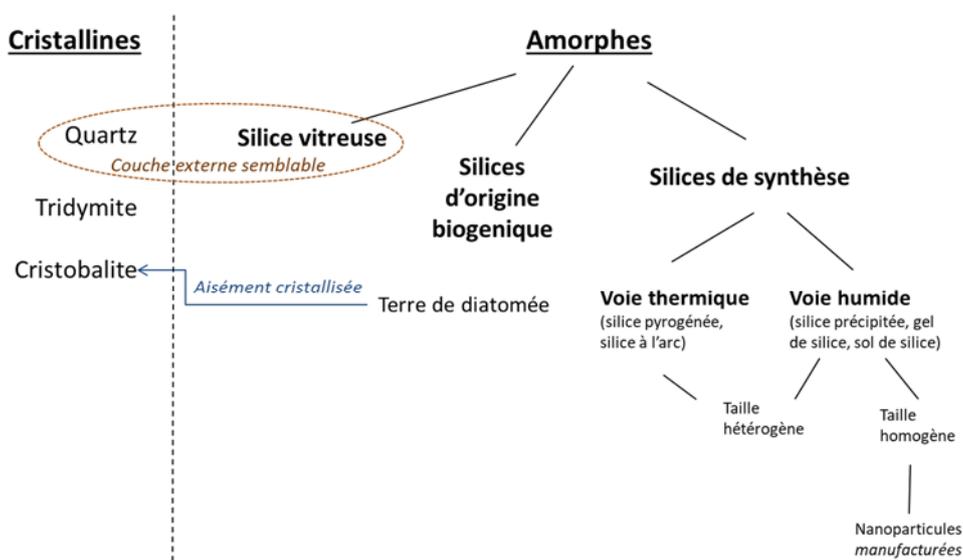


Figure 50 : Particules de silices auxquelles l'être humain peut être exposé

Les études expérimentales sur cellules ou animaux rapportent des effets cytotoxiques et dans certains cas fibrosants pour une exposition aux silices amorphes. Des effets cancérogènes n'ont pas été rapportés. Les silices amorphes sont classées dans le groupe 3 par le CIRC, c'est-à-dire comme agents inclassables quant à leur cancérogénicité pour l'Homme. Les silices obtenues par voie thermique sont plus réactives que celles obtenues par voie humide.

Pour analyser les études sur les effets de la silice amorphe, il faut prêter attention à la question de savoir si les résultats mentionnés concernent une exposition à des particules de silice de taille micro- ou nanométrique. Dans leur revue sur les effets sur la santé de la silice amorphe, Merget *et al.*,

2002) donnent les dimensions des particules, selon leur nature : pyrogénée, précipitée, gel. Les dimensions primaires des particules sont respectivement 7-50 nm, 5-100 nm et 3-20 nm. Sous forme d'agrégats, respectivement <1 µm, 1-40 µm et 1-20 µm, et sous forme agglomérée 1-100 µm, 3-100 µm et « non applicable ». Un rapport de l'INRS (INRS, 2007) ne donne pas de dimensions des silices amorphes, mais mentionne que les sols de silice (silices colloïdales) sont des suspensions de particules quasi-sphériques, de 10 à 100 nm de diamètre. Le profil toxicologique des silices réalisé par l'ATSDR (ATSDR, 2017) précise que les nanoparticules de silice n'ont pas été prises en considération, en raison des différences de toxicocinétique entre les particules ultrafines et les particules nanométriques, en comparaison avec les particules alvéolaires plus larges. De manière plus générale, il est fréquent que les dimensions des particules utilisées dans les études ne soient pas rapportées.

Le rapport de l'ATSDR (ATSDR, 2017) fait une analyse extensive des données de la littérature, selon la voie d'exposition (inhalation, voie orale ou cutanée), en considérant la mortalité, les effets systémiques, immunologiques et sur le système lymphoréticulaire, les effets neurologiques, sur la reproduction, le développement et le cancer. Une synthèse est également faite sur la génotoxicité et la toxicocinétique. Plusieurs chapitres envisagent les mécanismes d'action.

Les études expérimentales pour des expositions aiguës par inhalation mettent en évidence une toxicité pulmonaire des silices amorphes, caractérisée par des effets inflammatoires, la formation de granulomes, un accroissement de l'infiltration cellulaire et une réduction de la fonction pulmonaire. Les effets sont généralement réversibles, sans fibrose progressive. Une étude chez le rat conduite par Arts *et al.* 2007 pour une exposition par inhalation de 5 jours à la silice amorphe propose un NOAEL de 1 mg.m⁻³ et un LOAEL 5 mg.m⁻³ pour l'hypertrophie bronchique et l'infiltration cellulaire (Arts *et al.*, 2007). Il n'a pas été observé de silicose, ni de cancer. Aucun effet extra-pulmonaire n'a été rapporté. Il est noté que les différents polymorphes de la silice amorphe ont des effets différents.

Les études chroniques rapportent également des effets délétères de fibrose nodulaire précoce et de réduction de la fonction pulmonaire (singes exposés à de la silice pyrogénée, précipitée ou du gel de silice). Des différences de réponse ont été observées selon les types d'animaux, avec en conséquence des résultats contradictoires d'une étude à l'autre. Aucun effet n'a été observé sur le rein ou le système gastro-intestinal, mais des effets hématologiques sont signalés, considérés comme relevant d'une adaptation à la détresse cardiaque. Aucun effet hépatique, endocrine, immunologique, neurologique, dermique, oculaire, sur la reproduction ou le développement n'a été mis en évidence, sur la base de deux études essentiellement (Groth *et al.*, 1981; Reuzel *et al.*, 1991). Aucun effet cancérigène n'a été observé dans les études qui se sont intéressées au développement de tumeurs chez des animaux (singes, rats, cochons d'Inde ou lapins) exposés à de la silice pyrogénée, précipitée ou du gel de silice (9,9 mg.m⁻³, 6h/jour, 5 jour/semaine pendant 18 mois ; 126 mg.m⁻³, 8h/jour, 7 jour/semaine pendant 12 à 24 mois) (Groth *et al.*, 1981; Schepers, 1981).

Les données d'exposition par voie orale sont insuffisantes pour démontrer une relation causale entre l'exposition et des effets délétères. Aucun effet n'a été observé sur le rein, le système gastro-intestinal mais des effets hématologiques qui sont considérés comme relevant d'une adaptation à la détresse cardiaque. Aucun effet respiratoire, hématologique, gastro-intestinal, musculo-squelettique, dermique ou oculaire, endocrine, immunologique, neurologique, sur la reproduction ou le développement n'a été mis en évidence. Des effets contradictoires sur le poids du cœur ont été notés, de même sur le rein et l'épithélium hépatique. Une étude à long terme ne détecte pas de cancers (Lewinson *et al.*, 1994), mais il est noté que les études sont effectuées avec un petit nombre d'animaux et avec une seule dose qui est inférieure à la dose maximum tolérée (MTD).

Pour ce qui concerne l'exposition par voie dermique, aucun effet n'a été rapporté.

L'ATSDR rapporte également les résultats des études de génotoxicité des silices amorphes. *In vivo*, les études sur animal n'ont pas mis en évidence de génotoxicité (2 études). *In vitro*, sur cultures cellulaires, 8 études ont observé différents types de dommages, notamment des dommages à l'ADN et aux chromosomes.

La plupart des études épidémiologiques montrent l'absence d'évolution vers la fibrose pulmonaire dans les populations professionnelles exposées à des niveaux élevés d'empoussièrement aux silices amorphes. Quelques études rapportent des cas de silicose chez des personnes qui ont été

exposées conjointement ou antérieurement à des silices cristallines. Il n'existe pas de preuve, au regard des données scientifiques actuelles, quant à un éventuel pouvoir silicogène des silices amorphes. Les risques de pathologies obstructives broncho-pulmonaires et d'emphysème chez l'homme sont, quant à eux, insuffisamment évalués du fait du nombre restreint d'études et de la présence de facteurs de confusion comme le tabac (INRS, 2007).

La silice vitreuse ou « verre de silice »

La silice vitreuse, également appelée verre de silice, occupe une place spécifique parmi les différentes silices, entre les polymorphes cristallins et les particules de silice amorphe préparées de différentes manières. En dépit de l'emploi récurrent du terme incorrect « verre de quartz », ce matériau est totalement amorphe.

La silice vitreuse (SV) est obtenue par solidification rapide de silice cristalline fondue et se trouve par conséquent totalement amorphe. Contrairement aux formes amorphes obtenues par combustion ou précipitation, la SV est présente sous forme particulaire, uniquement suite à des opérations de fracturation, broyage ou abrasion. Les particules de SV ainsi obtenues présentent la même micromorphologie que les polymorphes de silice cristalline (surfaces irrégulières et bords saillants).

D'après les tests acellulaires, la réactivité de surface du quartz et de la SV sont similaires: des radicaux de surface stables, une libération prolongée de ROS et un profil similaire de sites hydrophiles (Ghiazza *et al.*, 2010). Les particules de SV se comportent comme du quartz d'après plusieurs tests cellulaires. Ces comportements comprennent : la rupture de la membrane mesurée par l'activité hémolytique (Pavan *et al.*, 2013); une cytotoxicité et l'induction de stress oxydatif sur la lignée cellulaire de macrophages (MH-S) (Ghiazza *et al.*, 2010); elles ont en outre une activité pro-inflammatoire marquée, à savoir l'induction dans les macrophages alvéolaires humains du mécanisme de l'inflammasome, facteur déclenchant de la réponse inflammatoire induite par des particules pathogènes (Pavan *et al.*, 2014, Pavan, 2016). Dans tous les tests ci-dessus, la silice vitreuse était aussi active que le quartz pur voire plus.

Une seule étude *in vitro* (Guidi *et al.*, 2015) s'est intéressée à la génotoxicité de la SV, évaluée par les tests des comètes et des micronoyaux sur des lignées cellulaires épithéliales pulmonaires humaines (A549) et de macrophages murins (RAW264.7). Chez les RAW264.7, la silice vitreuse était inerte, tandis que le quartz était actif. Il convient toutefois de souligner que les particules de silice vitreuse utilisées dans cette étude ont été préalablement traitées par attaque à l'acide fluorhydrique. Une telle procédure modifie la nature de la surface et est connue pour réduire dans certains cas l'activité des particules de quartz (Pavan, Turci, *et al.*, 2017). Du verre de silice fortement attaqué par de l'acide fluorhydrique a même été utilisé en tant que « blanc » dans des études de toxicité *in vitro* sur le quartz (Elias *et al.*, 2006).

Les données sur la toxicité humaine de la SV sont difficiles à obtenir. Les personnes susceptibles d'avoir été exposées à des particules de silice vitreuse sont principalement des ouvriers des usines de fabrication de verre, en particulier des souffleurs de verre. Ils font souvent référence à la silice vitreuse en tant que « quartz » et, dans certains cas, utilisent également le vrai quartz comme matière première. Les premières études épidémiologiques conduites signalaient un excès de silicoses et de cancers du poumon dans les verreries (Cordioli *et al.*, 1987; Sankila *et al.*, 1990; Guldner, 1999).

12.2.2.2.3 Toxicité des nanoparticules de silice amorphe

La synthèse présentée ci-après se base sur l'analyse des revues récentes concernant les effets de nanoparticules de silice (SiO₂NPs). Les effets rénaux seront analysés séparément, dans le chapitre consacré à la pathologie rénale en relation avec l'exposition à la silice (voir chapitre Effets rénaux §12.3.2.3 Synthèse des données issues des publications récentes analysées).

Murugadoss *et al.* (2017) ont réalisé une étude extensive et bien documentée des effets de SiO₂NPs. Leur objectif était de résumer les études publiées après la revue de Napierska *et al.* (2010), qui trouvaient que les propriétés physico-chimiques de SiO₂NPs telles que la taille, la surface et les

caractéristiques de surface jouaient un rôle important dans la toxicité, et que les caractéristiques physico-chimiques différaient selon le procédé de fabrication, ce qui pouvait moduler les effets biologiques.

Cependant, Napierska *et al.* (2010) ne pouvaient conclure définitivement en l'absence de données sur :

- la caractérisation physico-chimique des particules ;
- la comparaison des effets, selon le procédé de fabrication ;
- la comparaison des effets de la silice amorphe et de la silice cristalline ;
- les effets différentiels, selon la voie d'exposition ;
- la corrélation entre les effets *in vitro* et *in vivo* ;
- les propriétés physico-chimiques permettant de définir des SiO₂NPs "sures".

L'étude de Murugadoss *et al.* (2017) a porté sur des SiO₂NPs de différents types (colloïdal, Stöber³⁶, précipité, pyrogénique). Leurs conclusions concernent plusieurs points évoqués ci-dessus.

Concernant la caractérisation physico-chimique des SiO₂NPs, la plupart des études associent les effets à la taille, mais peu à d'autres paramètres tels que la porosité, la forme, la charge de surface et la chimie de surface. De plus, sur la base de la mesure du diamètre hydrodynamique, les auteurs suggèrent que les particules sont souvent agrégées/agglomérées. Ces agrégats/agglomérats modifient largement les caractéristiques des particules, mais les conséquences biologiques n'en sont pas connues

Concernant la comparaison des effets, selon le procédé de fabrication des SiO₂NPs, les études analysées par Murugadoss *et al.* (2017) utilisaient majoritairement (80%) des SiO₂NPs préparées par voie sèche (colloïdal, précipité (Pr) et gel) et peu (20%) par une autre méthode (SiO₂NPs pyrogénées (Py) et mésoporeuses). La cytotoxicité et la génotoxicité induites par les S- et C-SiO₂NPs sont fortement corrélées à l'induction de stress oxydatif. Pour les Pr-SiO₂NPs, le stress oxydatif était associé à la cytotoxicité, mais pas à la génotoxicité, et les Py- SiO₂NPs étaient cytotoxiques et génotoxiques sans induction de stress oxydatif. Ces dernières sont plus réactives que C-, S- et Pr- SiO₂NPs. Ces différences pourraient être dues à la nature hydrophobe de ces SiO₂NPs.

Pour ce qui concerne la comparaison des effets de la silice amorphe et de la silice cristalline, Murugadoss *et al.* (2017) indiquent que l'oxydation de l'ADN et l'endommagement de la membrane cellulaire, qui sont les mécanismes de toxicité majeurs de la silice cristalline sont aussi observés avec les C- et Pr-SiO₂NPs. La toxicité est possiblement liée à la présence de groupes silanols à la surface de ces particules. En revanche, pour les Py-SiO₂NPs, la toxicité apparaît indépendante du stress oxydant.

D'après les résultats de cette revue, le groupe de travail conclut qu'il n'existe pas de données solides permettant d'associer les effets biologiques à des caractéristiques physico-chimiques des SiO₂NPs. Le groupe de travail indique également que les effets de certaines SiO₂NPs sont comparables à ceux de la silice cristalline, pour ce qui concerne la cytotoxicité et la génotoxicité dépendante de l'induction de stress oxydatif. D'autres SiO₂NPs ont des mécanismes différents, indépendants de la production de ROS. Ces observations apportent des informations nouvelles sur le rôle des ROS.

Concernant la voie d'exposition, Murugadoss *et al.* (2017) mentionnent que les effets dépendent de la voie d'exposition, le poumon étant l'organe cible par inhalation, aspiration oro-pharyngée ou instillation intra-trachéale. Après ingestion ou injection intraveineuse, le foie et la rate sont les organes cibles, et le cerveau après instillation nasale. La taille et la forme des particules influencent la clairance, la distribution et la toxicité des SiO₂NPs. Murugadoss *et al.* (2017) confirment que les

³⁶ Particules de silice synthétisées à partir du procédé Stöber. Ce procédé permet de préparer des particules de taille uniforme et contrôlée.

organes cibles de SiO₂NPs dépendent de la voie d'exposition, et que la toxicité des SiO₂NPs est influencée par certaines de leurs caractéristiques physiques.

Concernant la corrélation entre les effets *in vitro* et *in vivo*, Murugadoss *et al.* (2017) mentionnent que, *in vitro*, des cellules d'organes cibles (telles que les cellules de Kupffer du foie et les cellules rénales) sont altérées par les SiO₂NPs, ainsi que les cellules endothéliales qui répondent par une autophagie. Les effets génotoxiques observés *in vitro* ne sont pas détectés *in vivo*. Murugadoss *et al.* (2017) indiquent que la corrélation entre les effets *in vitro* et *in vivo* n'est pas mise en évidence pour les effets génotoxiques, et les cellules des organes cibles sont altérées par les SiO₂NPs. Le groupe de travail considère que d'autres études doivent être menées pour conclure.

Dans le cadre des commentaires sur les propriétés physico-chimiques permettant de fabriquer des SiO₂NPs « sûres » pour la santé des travailleurs, Murugadoss *et al.* (2017) ont considéré les réponses immunes, particulièrement la production de cytokines. L'effet pro-inflammatoire est le plus important avec des particules de plus petite taille et la charge de surface semble jouer un rôle. La porosité pourrait moduler la biocompatibilité. Les auteurs proposent que la taille, l'aire de surface, la porosité et la forme des SiO₂NPs soient prises en compte pour réaliser des SiO₂NPs biocompatibles. La génération de SiO₂NPs, seulement fondée sur la base de la réponse pro-inflammatoire cellulaire, semble insuffisante pour générer des particules "sûres", sachant que la toxicité peut résulter d'autres mécanismes.

Etudes *in vitro* sur cellules (Murugadoss *et al.*, 2017)

Concernant la cytotoxicité, tous les types de SiO₂NPs induisent une cytotoxicité. Une augmentation significative de la cytotoxicité est observée seulement pour des concentrations supérieures à 25 µg/ml. Les SiO₂NPs provoquent un stress oxydatif, et une apoptose mise en évidence par les activités d'enzymes impliquées dans l'apoptose et l'expression de la protéine P53 (voie intrinsèque et extrinsèque), de façon concentration- et temps-dépendante. Toutefois, Py-SiO₂NPs et S-SiO₂NPs induisent une cytotoxicité non médiée par les oxydants, possiblement par altération de l'intégrité de la membrane. Des concentrations importantes peuvent être utilisées dans ces études, posant la question d'une surcharge des cellules susceptible de modifier les interactions entre les particules et les cellules.

Dans l'ensemble, il y a peu d'études sur la génotoxicité. Elles ont montré que les SiO₂NPs produisent une augmentation dose-dépendante de dommages à l'ADN (8-OHdG et cassures), associée à une induction de stress oxydatif. C-SiO₂NPs (15 nm) induisent des cassures et une augmentation de la formation de micronoyaux, mais à la dimension de 55 nm. S-SiO₂NPs (62 nm) induisent un stress oxydatif et un arrêt du cycle cellulaire au point de contrôle G2/M, de même C-SiO₂NPs (100 µg.ml⁻¹) avec aussi un arrêt en phase S. La génotoxicité n'est pas associée à un stress oxydatif pour Py-SiO₂NPs (20 et 25-70 nm), Pr-SiO₂NPs (20 nm), et C-SNP (15 et 40-80 nm) alors que ces NPs produisent des cassures d'ADN.

Sur la base des études analysées, les auteurs concluent que C-SiO₂NPs et S-SiO₂NPs induisent une génotoxicité dans des lignées tumorales de cellules humaines, qui est inversement corrélée à la taille des particules. Les effets génotoxiques sont médiés en l'absence ou avec la génération de ROS, suggérant un mécanisme direct et indirect de génotoxicité. La diversité des modèles cellulaires utilisés et des conditions d'exposition des cellules rend difficile des comparaisons (standardisation des tests de génotoxicité).

Des études ont porté sur l'immunotoxicité en utilisant des macrophages dérivés de THP1 (lignée de leucémie monocyttaire humaine). SiO₂NPs étaient phagocytées par ces cellules avec production de ROS. En revanche, il n'y avait pas de production de ROS avec SiO₂NPs et Py-SiO₂NPs, ni des macrophages RAW.264.7 (leucémie murine), avec cependant une production de cytokines. Les auteurs concluent que les études d'immunotoxicité, faites sur des cellules "innées", permettent d'appréhender seulement un aspect de la réponse immune. Les résultats ont montré une phagocytose et un effet pro-inflammatoire. Des conclusions ne peuvent être tirées sur le rôle du

stress oxydatif. Les SiO₂NPs induisent un effet supérieur à celui des particules sub-microniques ou microniques.

De manière intéressante, des travaux ont étudié l'autophagie qui peut représenter un phénomène de défense contre les NPs (ou autres agents exogènes d'ailleurs). SiO₂NPs et particulièrement S-SiO₂NPs induisent une autophagie, principalement via une activation de l'expression des gènes impliqués dans le stress oxydatif, et une régulation différentielle de la voie de signal Akt/mTOR. Ainsi, un dysfonctionnement de la régulation de l'autophagie produit par des SiO₂NPs pourrait être un mécanisme potentiel de toxicité.

Les auteurs mentionnent également quelques études sur la toxicité sur cellules du sang et cellules endothéliales. C-SiO₂NPs produisent une agrégation plaquettaire (cellules murines), et SiO₂NPs et M-SiO₂NPs, une diminution de la viabilité des globules rouges. S-SiO₂NPs provoquent une augmentation de médiateurs pro-inflammatoires par les cellules endothéliales. Les auteurs considèrent que ces résultats suggèrent un potentiel pour générer thrombose et athérosclérose.

Quelques études ont été réalisées avec des cellules neuronales, en raison de la capacité des NPs à traverser la barrière air-sang. Les travaux utilisant les SiO₂NPs sont limités, mais suggèrent que ces particules, au contact des cellules, pourraient avoir des effets délétères incluant les marqueurs d'Alzheimer.

Etudes expérimentales *in vivo*

Plusieurs études ont investigué les effets *in vivo*, chez le rat et la souris, en exposition par ingestion, inhalation ou instillation intratrachéale, voie cutanée ou systémique. Après ingestion et inhalation, les SiO₂NPs sont distribuées majoritairement dans le foie, les poumons, la rate et les reins, et dans le cerveau par voie intranasale. Des SiO₂NPs sont retrouvées dans de nombreux organes des animaux exposés, tels que le poumon, le foie, la rate, le rein, le cortex cérébral. Par exemple, dans une étude exposant des souris par voie systémique à C-SiO₂NPs (50 nm), les auteurs ont observé une augmentation des enzymes hépatiques, de biomarqueurs du stress oxydatif, de la production de cytokines et des dommages à l'ADN dans le poumon, le foie, les reins et le cerveau (Nemmar *et al.*, 2016). Murugadoss *et al.* (2017) indiquent que les SiO₂NPs dont la surface est modifiée sont davantage absorbées par le tractus intestinal que les SiO₂NPs non modifiées. Les auteurs mentionnent que les doses sont élevées par rapport aux expositions humaines à la silice amorphe et que les réponses en exposition chronique (orale, systémique) ne produisent pas d'effet toxique, contrairement à la toxicité provoquée par des expositions aiguës.

D'autres études, plus récentes, ne sont pas référencées dans la revue de Murugadoss *et al.* (2017). Certaines ont abordé les effets de particules de silice en utilisant des méthodes évaluant d'autres mécanismes associés à la cancérogenèse ou en mobilisant des méthodologies plus récentes.

Parmi les effets précoces, Seidel *et al.* (2017) ont observé, une diminution de la méthylation globale de l'ADN et une augmentation de l'expression des ADN méthyltransférases de cellules Bhas 42 exposées au Min-U-Sil® 5, et une augmentation de l'expression de *de novo* DNA méthyltransférases, sans accompagnement de stress oxydatif. Ces effets ne sont pas observés avec le SiO₂NPs pyrogénique, NM-203. Par ailleurs, l'expression du gène c-myc, un proto-oncogène qui joue un rôle dans la transformation cellulaire, était augmentée avec les plus fortes concentrations de Min-U-Sil® 5 et NM-203. Ces résultats, qui suggèrent une modification épigénétique précoce possible de l'ADN par des particules, mais non mise en évidence par le NM-203, ont un intérêt cognitif pour l'identification des mécanismes d'action des particules sur les cellules.

Decan *et al.* (2016) ont caractérisé *in vitro* la cytotoxicité, la génotoxicité et la réponse transcriptomique résultant de l'exposition à des SiO₂NPs de différentes dimensions sur des cellules FE1 (lignée de cellules épithéliales pulmonaires immortalisée, dérivée de souris MutaTM, qui possède un gène reporter *LacZ* permettant des études de mutagenèse). Trois SiO₂NPs ont été employées (SiO₂NPs 12, SiO₂NPs 5-15, and SiO₂NPs 10-20), ainsi qu'un quartz micronique amorphe (SiP2 µm). Les paramètres de toxicité utilisés étaient la viabilité cellulaire, la production de ROS, les niveaux de GSH, la fréquence de mutants *LacZ* et la formation de micronoyaux. L'internalisation des

particules a été observée au moyen d'analyses en microscopie imagerie par « nano-scale hyperspectral microscopy ». La réponse globale était déterminée par analyse transcriptomique.

Toutes les particules ont provoqué une diminution de la viabilité cellulaire, ainsi qu'une génération de ROS associée à une consommation de GSH. La cytotoxicité était **indépendante** du potentiel des SiO₂NPs à induire des ROS cellulaires. La génotoxicité, caractérisée par la formation de micronoyaux a été observée avec SiO₂NPs 12, SiO₂NPs 5-15, et SiO₂NPs 10-20, mais pas avec SiO₂ 2 µm. Il n'a pas été mis en évidence de mutations. La toxicité cellulaire et la génotoxicité étaient respectivement inversement et directement dépendantes de la dimension des particules, seulement pour la plus faible concentration testée (12,5 µg.mL⁻¹).

Une partie originale de la contribution a porté sur l'internalisation des particules. Les résultats ont montré que la distribution intra-cellulaire des lysosomes était différente entre les particules SiO₂NPs 5-15, SiO₂NPs 10-20 and SiO₂ 2 µm et SiO₂NPs 12, ce qui implique une différence de clairance entre les particules selon leurs dimensions.

Au niveau moléculaire, toutes les particules perturbent l'expression de gènes associées à la régulation de la membrane, et SiO₂NPs 12 et SiO₂NPs 5-15 perturbent les fonctions associées aux fonctions des lysosomes et des endosomes. Les SiO₂NPs 12 perturbent davantage la voie de signal de l'exocytose des lysosomes et l'accumulation des particules dans les lysosomes que les autres particules.

Les auteurs concluent que les SiO₂NPs induisent un stress oxydatif et une instabilité génétique, mais que la cytotoxicité n'est pas liée directement à ces réponses. Les études transcriptomiques et d'internalisation impliquent que la plus grande toxicité des SiO₂NPs 12 peut s'expliquer par un défaut de clairance, résultant d'une altération de l'exocytose, en raison d'une internalisation plus importante de ces particules par les cellules.

12.3 Effets non-cancérogènes

12.3.1 Effets respiratoires

12.3.1.1 Introduction

Parmi les pathologies associées à l'inhalation de poussières de silice cristalline, quartz principalement, à côté de celles appartenant au groupe des pneumoconioses [pathologies interstitielles pulmonaires fibrosantes dues à la réaction du parenchyme pulmonaire aux poussières inhalées] bien connues depuis plus d'un siècle [silicose, asbestose, poumon de mineur ou coal workers' pneumoconiosis (CWP or black lung)], d'autres pathologies sont toujours en cours de débat en ce qui concerne l'imputabilité de leur survenue à l'exposition à la silice cristalline (e.g. fibroses pulmonaires sans silicose reconnue, granulomatoses pulmonaires...). Par ailleurs, il faut noter que les principales pathologies reconnues sont liées à une exposition professionnelle et que les expositions extra-professionnelles/environnementales paraissent rarement faire l'objet d'études spécifiques et sont en conséquences plus méconnues encore (e.g. « hut lung » ou anthracose, associé à une exposition à du charbon, des silicates et plus ou moins de silice cristalline) (Asaad *et al.*, 2018 ; Grobbelaar *et al.*, 1991).

Schématiquement, les atteintes pulmonaires associées à une exposition aux poussières de silice (quartz principalement) peuvent être classées en pneumoconioses (silicose proprement dite), en atteintes des voies aériennes (bronches et bronchioles) et autres (Rees *et al.*, 2016). Le Tableau 87 ci-après explicite cette classification.

Tableau 87 : Classification des atteintes pulmonaires associées à une exposition à la silice cristalline (Rees *et al.* (2016))

Pneumoconioses (silicose)	
Silicose chronique	≥ 15 à 20 ans exposition ; concentrations de silice cristalline modérée
Silicose accélérée	≤ 10 ans exposition (pouvant être très courts) ; niveaux élevés d'exposition
Silicoprotéinose aiguë	Temps d'expositions très courts, de quelques semaines à 1-2 ans ; niveaux très élevés d'exposition avec protéinose alvéolaire
Fibrose massive progressive (PMF)	Formes évoluées de silicose avec lésions histologiques ≥ 10 mm
Atteinte des voies aériennes	
Maladies des petites voies aériennes (MPVA)	Lésions des petites voies aériennes (bronchioles respiratoires) avec fibrose, inflammation et dépôt de particules
Bronchite chronique	Non spécifique : toux et expectoration
BPCO	Définition clinique identique à celle due au tabac
Emphysème	Associé à la silice, même sans pneumoconiose
Autres	
Nodules silicotiques-rhumatoïdes (Syndrome de Colinet et Caplan)	Volumineux nodules ≥ 3cm ; histologie particulière associant nodules rhumatoïdes et nodules silicotiques (polyarthrite rhumatoïde)
Fibrose pulmonaire sans silicose	Quelques cas rapportés ou études épidémiologiques.
« Hut lung »	Pneumoconiose domestique d'étiologies mixtes
Pneumopathie interstitielle désquamante (PID)	Alvéolite macrophagique

Effets de faibles doses d'exposition

Actuellement, on ne connaît pas l'effet de l'exposition à de faibles doses de silice cristalline associées à d'autres mécanismes d'atteinte du parenchyme pulmonaire comme la fumée de tabac, ni surtout, les facteurs génétiques de susceptibilité (anomalies des télomères, anomalies génétiques de protéines du surfactant, polymorphisme de MUC5B...) (Mathai *et al.*, 2016). Les données expérimentales et cliniques ont mis en évidence que la silice cristalline, ainsi que d'autres minéraux, peuvent induire des lésions des petites voies aériennes touchant la paroi des bronchioles terminales et respiratoires au centre de l'acinus avec épaississement de l'épaisseur de la paroi, dépôt de particules réfringentes et infiltrat inflammatoire conduisant à une maladie obstructive des petites voies aériennes (MPVA) (« mineral dust airways disease » (MDAD)) (Hnizdo *et al.*, 2003).

12.3.1.2 Silicose proprement dite

La silicose proprement dite correspond à un spectre de maladies pulmonaires induites par l'inhalation de particules de silice cristalline (fraction respirable $\varnothing < 10 \mu\text{m}$ ou fraction alvéolaire $< 5\mu\text{m}$), reconnues comme pneumoconioses dans plusieurs tableaux de maladies professionnelles (Tableaux N°25 du régime général et N°22 du régime agricole). Ces pathologies se manifestent par une fibrose pulmonaire diffuse avec formation de lésions nodulaires. Plusieurs aspects histopathologiques, physiopathologiques et cliniques de la silicose sont décrits ci-après.

12.3.1.2.1 Histopathologie et physiopathologie

Classiquement, la silicose se définit sur le plan histopathologique par différents types de lésions pulmonaires ayant une définition précise (Rees *et al.*, 2016) :

- **Lésions précoces** faites de regroupements de macrophages mélangés à quelques fibres de réticuline et de collagène, avec présence de particules de silice cristalline. Ces lésions sont prédominantes dans la forme accélérée où les nodules silicotiques proprement dits sont rares ;
- **Nodules silicotiques caractéristiques, ou fibrohyalins**, constitués de nodules fermes, faits d'enroulements de fibres de collagène de 3-5 mm de diamètre, localisés dans les lobes pulmonaires supérieurs au début, puis dans les lobes moyens et inférieurs caractéristiques de la silicose chronique. Ces nodules se développent également dans les ganglions médiastinaux, (Murray *et al.*, 1991) (voir §12.3.1.2.7 Analyse complémentaire de la littérature - « Le problème des nodules silicotiques exclusivement intra ganglionnaires ou lymph-node-only silicosis »). En périphérie de ces nodules sont présents des macrophages empoussiérés dont l'examen en lumière polarisée montre des particules souvent de petite taille et faiblement biréfringentes, au contraire des silicates souvent associés ;
- **Les lésions de fibrose massive progressive** (ou PMF, pulmonary massive fibrosis) sont le fait de la coalescence des nodules formant des masses fibreuses de 1 à plusieurs cm pouvant occuper tout le lobe supérieur. Ces masses peuvent se creuser de cavités, liées à une nécrose circonscrite, devant faire évoquer une association/complication tuberculeuse. Ces formes de PMF sont la cause du cœur pulmonaire chronique (hypertrophie et/ou dilatation du ventricule droit due à une hypertension pulmonaire) ;
- **La silicoprotéinose aigüe** est le fait de l'accumulation de matériel protéinacé intra-alvéolaire provenant du surfactant (comme dans la forme auto-immune de l'adulte) dans lequel peuvent être observées quasi exclusivement des particules très fines de silice cristalline (< 1µm ; visibles en microscopie électronique), associées avec peu de fibrose et l'absence de nodules silicotiques.

L'apparition de ces lésions marquées par le rôle proinflammatoire et profibrosant des macrophages résulte d'un déséquilibre entre la pénétration des particules et les moyens d'épuration broncho-pulmonaires, ainsi qu'entre la toxicité de la silice et les possibilités normales de réparation.

Les mécanismes d'action silicogène de la silice cristalline inhalée sont connus dans leur plus grande part (Jalloul *et al.*, 2010; Leung *et al.*, 2012). L'inhalation de particules de silice entraîne leur dépôt au niveau des bronchioles respiratoires (petites voies aériennes de conduction) et dans les espaces alvéolaires selon leurs caractéristiques de taille, entraînant une interaction pathogène avec les macrophages alvéolaires et les cellules épithéliales, en particulier par la libération de radicaux oxydants (ROS), soit directement en particulier pour la silice fraîchement fracturée, soit par interaction avec les macrophages qui les internalisent par le biais de différents types de récepteurs de membrane (« scavenger receptors » ou récepteurs éboueurs) (voir § 12.3.3.1.3 Approche mécanistique commune sur la physiopathologie des MAIs).

La voie de signalisation de l'IL1 (et du TNF) et l'activation de l'inflammasome NALP3 paraissent jouer un rôle crucial. L'activation de la caspase 1 entraîne non seulement la libération de l'IL1, de l'IL18 mais aussi d'autres facteurs pro fibrosants comme le TGFb, ou FGF2 (Leung *et al.*, 2012).

Ainsi, les éléments clés dans le développement de la silicose ont pu être identifiés (Jalloul *et al.*, 2010 : (i) La structure et la taille des particules de silice et leurs caractéristiques de surface ; (ii) Les relations entre la charge de l'exposition et sa durée. Ainsi, il a pu être vérifié sur des modèles animaux qu'une fois la valeur seuil franchie, la pathologie fibrosante se développe et évolue même après l'arrêt de l'exposition ; (iii) Le rôle des macrophages alvéolaires incluant le mécanisme initial de formation des nodules silicotiques avec des cycles récurrents de phagocytose de particules de silice par les macrophages avec génération de ROS, mort des macrophages, relargage de facteurs profibrosants puis recapture des particules par d'autres macrophages entraînant un cycle délétère expliquant la progression des lésions même après arrêt de l'exposition ; (iv) Le recrutement de cellules inflammatoires, (macrophages, lymphocytes T, mastocytes et neutrophiles) conduisant à l'entretien de l'alvéolite, la production de médiateurs/cytokines en lien avec la prolifération cellulaire et la fibrogénèse.

La connaissance de ces mécanismes et des médiateurs clés a permis d'entrevoir la possibilité de traitements ciblés, en particulier par des agents antityrosine kinases testés sur modèle expérimental (Cruz *et al.*, 2016 ; Carneiro *et al.*, 2017).

Dans la séquence de silicose caractérisée décrite ci-dessus, il s'agit des conséquences d'une exposition à des poussières riches en silice cristalline, or la plupart des expositions le sont à des mélanges à teneurs variables en silice cristalline. La dose cumulée de silice cristalline est le facteur le plus important pour le développement d'une silicose. L'association à d'autres composants peut causer d'autres tableaux de pneumoconiose associant plus ou moins de lésions caractéristiques de silicose décrites ci-dessus à d'autres aspects (poumon de mineur de charbon, « black-lung », silicoanthracose, poumon du minerais de fer...).

Ceci a été particulièrement bien résumé par Nagelschmidt (1960) et différents spectres pathologiques sont observés chez les mineurs/travailleurs selon le rapport de concentration silice cristalline/autres expositions (charbon, fer). Chez les mineurs d'or, une charge pulmonaire en silice cristalline de 1-3 g suffit pour déclencher une silicose alors qu'elle est insuffisante chez un mineur de charbon, faisant évoquer un rôle protecteur du charbon vis-à-vis de la silice. Cela est en accord avec le fait que la poussière de charbon inhibe la toxicité de la silice (Ghiazza *et al.*, 2013) et qu'une couche de fer, tel que celui déposé sur le quartz par l'hématite, inhibe aussi cette toxicité (Ghiazza *et al.*, 2011).

Le schéma ci-dessous (Figure 51), extrait de la publication de Nagelschmidt (1960), utilise le modèle des expositions professionnelles chez les mineurs et illustre la diversité des pneumoconioses observées selon la variation de la quantité de poussières inhalées (toutes confondues) et celle du quartz spécifiquement.

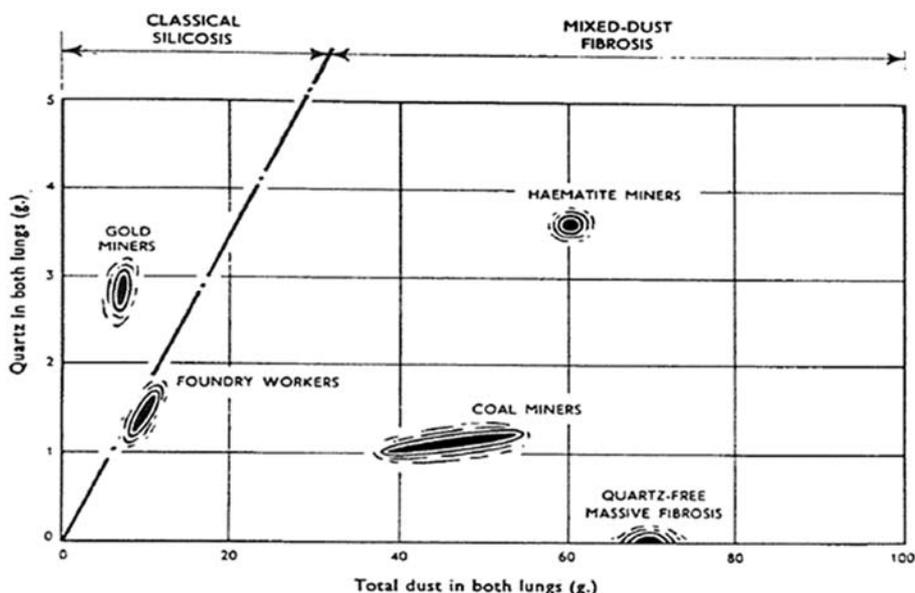


Figure 51 : Variété des pneumoconioses observées, selon la variation de la masse de poussières inhalées (toutes confondues) et celle du quartz spécifiquement (d'après Nagelschmidt (1960))

Les différents types de pneumoconioses sont indiqués dans les ovoïdes du schéma qui représente en abscisse, la quantité pulmonaire de poussières totales et en ordonnées, la quantité pulmonaire absolue de quartz.

12.3.1.2.2 Silicose chronique (forme habituelle)

Clinique

La forme chronique de la silicose fait suite à une exposition d'intensité moyenne et de longue durée (au moins 10 ans mais généralement > 20 ans). Elle se caractérise cliniquement par une toux chronique, la production d'expectorations et une dyspnée.

Cette forme est responsable d'une diminution de la fonction pulmonaire. Une restriction des voies respiratoires et/ou obstruction est causée par le développement de lésions fibreuses parenchymateuses. À un stade avancé, les sujets atteints souffrent d'une altération majeure des fonctions pulmonaires et d'une obstruction sévère des voies aériennes pouvant conduire au décès.

Méthodes diagnostiques

La progression de la maladie est liée au degré de fibrose pulmonaire (prolifération de tissus fibreux dans les poumons). Elle peut s'observer aux rayons-X, par l'apparition d'opacités pulmonaires sur les radiographies thoraciques, mais également par la mesure de la diminution de la fonction pulmonaire par des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR). Souvent normales au stade initial de la pathologie, les EFR peuvent mettre en évidence un syndrome restrictif (diminution de la capacité pulmonaire totale), un syndrome obstructif (diminution du volume expiratoire maximal par seconde, VEMS, et du rapport de Tiffeneau) ou une insuffisance ventilatoire mixte associant ces 2 syndromes.

Il existe un système standardisé de classement des opacités observées sur les radiographies thoraciques, la Classification internationale du BIT des radiographies de pneumoconioses³⁷ (BIT). Cette classification permet de standardiser la description de la taille, de la forme et de la densité des opacités ; prises ensemble, ces informations indiquent la gravité et l'étendue de l'atteinte pulmonaire. La densité des opacités est décrite suivant 4 grandes catégories numériques (de 0 à 3) : la catégorie 0 correspond à une absence d'opacités visibles tandis que les catégories 1 à 3 signent une profusion croissante d'opacités et l'augmentation concomitante de la gravité de la maladie.

Les lésions sont détectables par radiographie thoracique ou tomodensitométrie (TDM) lorsque leur taille est suffisante pour apparaître sous forme d'opacités. D'après l'OSHA (2013), ces 2 méthodes de détection sont peu sensibles et leur efficacité diagnostique s'avère limitée, notamment lors des stades précoces de la maladie. Plusieurs publications datant de 2008 suggèrent que la TDM haute résolution serait plus performante que la radiographie thoracique pour la détection précoce de la silicose et l'identification d'une fibrose massive progressive (Blum *et al.*, 2008; Sun *et al.*, 2008; Lopes *et al.*, 2008).

Complications (hors cancer bronchique et autres pathologies)

- Pneumothorax spontané consécutif à la rupture de bulles d'emphysème, principalement dans les formes évoluées.
- Surinfection broncho-pulmonaire à germe banal ou à mycobactérie – la tuberculose constitue notamment la complication majeure de la silicose de par la fréquence de la comorbidité tuberculose-silicose et sa gravité.
- Cœur pulmonaire chronique (CPC) – stade ultime d'évolution, une des causes les plus fréquentes de décès des silicotiques.
- Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP I et II).

³⁷ Classification internationale du BIT des radiographies de pneumoconioses (2000) - https://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---ed_protect/---protrav/---safework/documents/publication/wcms_106632.pdf

12.3.1.2.3 Autres formes cliniques de silicoses et pneumoconioses apparentées

► Silicose « accélérée » (< 10 ans)

La forme accélérée de silicose se développe en général après 5 à 15 ans d'exposition importante aux poussières alvéolaires à haute teneur en silice cristalline. Elle est souvent associée à une exposition à la poussière sans protection respiratoire suffisante. Moins sévère que la forme aiguë (décrite ci-après), elle présente des symptômes communs (dyspnée, hémoptysies) et la particularité de causer des nodules silicotiques détectables sur la radiographie thoracique. Des formes d'apparition plus courtes, avec un délai de 2 à 5 ans, voire moins dans quelques cas, ont été décrites en relation avec une exposition à la silice cristalline intense. Elle est souvent fatale, même en cas d'éviction des travailleurs affectés des sources d'exposition à la silice cristalline.

► Silicoprotéinose aiguë (< 3 ans, quelques semaines)

Cette forme aiguë correspondant à une lipoprotéinose alvéolaire avec comblement des espaces alvéolaires par du matériel lipoprotéinacé associé à des particules biréfringentes de silice cristalline, résulte d'une exposition intense sur une période courte (quelques mois ou années) à des poussières alvéolaires contenant des taux élevés de silice cristalline. Les symptômes apparaissent de quelques mois à 4 ou 5 ans suivant l'exposition initiale. Elle peut être mortelle avec une progression rapide vers une insuffisance respiratoire aiguë (généralement <2 ans).

► Fibrose massive progressive (Progressive Massive Fibrosis: PMF)

En rapport avec les expositions longues et de haut niveau, les formes avec masses fibreuses progressives sont caractérisées par la coalescence de nodules/masses fibreuses de 1 à plusieurs cm pouvant oblitérer la totalité des lobes supérieurs, traverser les scissures et se développer dans les parties apicales des lobes inférieurs. Ces masses peuvent devenir nécrotiques cavitaires (surinfection par une mycobactérie).

► Pneumoconiose à poussières mixtes ou anthraco-silicose (exposition aux poussières de charbon, de graphite)

L'exposition à des poussières mixtes de poussière de charbon contenant plus ou moins de quartz selon la mine, donne des tableaux différents de la silicose classique : c'est-à-dire un tableau de poumon de mineur de charbon ou « coal mine dust lung disease ». Dans ce cadre, les atteintes pulmonaires associent BPCO, emphysème et pneumoconiose du mineur de charbon ou Coal workers' pneumoconiosis (CWP) proprement dite, avec des lésions histologiques de sévérité croissante³⁸.

Enfin, en 2000 a été rapporté un premier cas de silicose associée à l'utilisation en Italie de plans de travail pour les cuisines, ou de revêtements pour salles de bain à base de matériaux reconstitués. Depuis, les publications de cas cliniques se sont multipliées en Israël, Australie, Espagne et aux Etats-Unis, témoignant du risque particulièrement élevé associé à l'utilisation de ce type de matériaux. En France, l'Anses a lancé une alerte en 2016. A cette occasion, une recherche de cas a été effectuée dans le Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles (RNV3P). Deux cas de patients avec silicose ayant manipulé ce type de matériau ont été retrouvés, mais il s'agit de tailleurs de pierre ou marbriers, qui ont été exposés à la silice de manière ancienne (granit) et la pathologie ne peut être associée uniquement à l'utilisation de pierres reconstituées.

³⁸ Principalement macules de macrophages empoussiérés dans la paroi des bronchioles respiratoires associées à un emphysème centrolobulaire ; Nodules de macrophages pigmentés associés à une fibrose collagène, non limités aux bronchioles respiratoires ; Plus ou moins associés à des nodules fibrohyalins silicotiques caractéristiques selon la richesse en particules de quartz associées à la poussière de charbon ; Fibrose pulmonaire massive due à la coalescence de ces nodules (cf ci-dessus) ; Fibrose diffuse des lobes inférieurs [Diffuse dust related fibrosis (DDF)] à distinguer de la fibrose pulmonaire idiopathique. [La notion de fibrose à poussières mixtes (mixed dust fibrosis) résulte de l'exposition concomitante à la silice mais également à des particules moins fibrogéniques comme l'aluminium ou le carbone. Les nodules hyalins y sont moins réguliers que dans les nodules silicotiques caractéristiques].

L'utilisation de ces matériaux reconstitués s'est progressivement étendue depuis 1986. Ces matériaux sont composés d'un mélange de résine et d'une concentration importante de quartz, le plus souvent supérieure à 80%. A titre d'exemple, la concentration équivalente est inférieure à 5% dans le marbre et de l'ordre de 30% dans le granit. La découpe de ce type de produits, même en utilisant des procédés à l'humide, peut être à l'origine d'un empoussièrément important, de plusieurs mg.m⁻³ de silice (Cooper *et al.*, 2015).

12.3.1.2.4 Synthèse des données issues des rapports de référence (OSHA, CIRC, SWEA)

Relation causale entre exposition à la silice cristalline et silicose

L'association entre la silicose et l'occupation de postes exposant à la poussière est connue depuis l'Antiquité. Les cohortes professionnelles exposées à la silice cristalline ont fait l'objet d'études approfondies concernant cette pathologie. Plusieurs centaines d'études épidémiologiques sont ainsi disponibles sur la morbidité ou la mortalité liées à la silicose (ainsi que d'autres effets sur la santé). Ces études ont conclu définitivement à l'existence d'une relation causale entre l'exposition professionnelle à la poussière contenant de la silice cristalline et la silicose (Davis, 1996, Becklake, 1994, NIOSH, 1974, NIOSH, 2002, Balaan *et al.*, 1992, Banks, 2005, Wagner *et al.*, 1993). Ainsi, les études concernant ce lien de causalité ne sont pas discutées dans le rapport de l'OSHA. L'OSHA s'est néanmoins attachée à conduire une évaluation quantitative du risque de mortalité par silicose et maladies respiratoires non cancérogènes et du risque de morbidité liée à la silicose (Cf.§ 14.1.2).

Évaluation de la progression de la silicose

► Étude des facteurs associés à la progression de la pathologie

Sur la base des résultats de sa revue de la littérature, l'OSHA indique que les facteurs d'exposition les plus fortement associés à la progression radiologique de la silicose sont : l'exposition cumulée au quartz (ou à la silice cristalline) alvéolaire, la concentration moyenne de silice cristalline alvéolaire (Hughes *et al.*, 1982; Ng, Chan, *et al.*, 1987), et la durée d'occupation d'un poste exposé à la poussière. Ce sont les mêmes facteurs d'exposition impliqués dans l'initiation de la pathologie.

L'OSHA rapporte que les résultats des études analysées indiquent un niveau de preuve élevé vis-à-vis de plusieurs éléments concernant le risque de progression de la silicose :

- La taille des opacités observées sur la radiographie initiale est déterminante pour la progression ultérieure de la pathologie. L'observation initiale d'opacités de grande taille est associée à une probabilité plus élevée de progression en silicose chronique que pour des opacités de petite taille.
- Les sujets silicotiques exposés une fois leur silicose diagnostiquée ont plus de chance de voir leur maladie progresser que des sujets silicotiques dont l'exposition cesse ou a cessé. La progression de la pathologie peut néanmoins se poursuivre, même en l'absence d'exposition additionnelle à la silice cristalline (Hessel *et al.*, 1988; Ng, Chan, *et al.*, 1987; Ogawa *et al.*, 2003).
- L'exposition à la silice cristalline, mesurée en tant que concentration moyenne ou exposition cumulée, est la variable la plus fortement associée à la progression de la silicose.

Par ailleurs, la probabilité de progression de la silicose diminue avec l'augmentation de la durée suivant l'arrêt de l'exposition. Cela résulte peut-être, pour partie au moins, d'un effet de sélection des « survivants » : le temps passant, avec la disparition des patients qui étaient les plus susceptibles de mourir de leur pathologie, les patients dont la maladie est la moins évolutive subsistent. En outre, l'association silicose/tuberculose (silicose compliquée) augmente le risque de progression de la silicose.

► Estimation du taux de progression de la pathologie

Les taux de progression, évalués soit par l'augmentation du nombre de sous-catégories sur l'échelle de classification du BIT chez les personnes atteintes de silicose, soit par le rapport entre le nombre de sujets silicotiques pour lesquels une progression est observée et le nombre total de sujets silicotiques dans la cohorte, ont fait l'objet de plusieurs études (Ng, Chan, *et al.*, 1987; Miller *et al.*, 1998; Hughes *et al.*, 1982; Hessel *et al.*, 1988; Yang *et al.*, 2006). Les résultats de ces études sont rassemblés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 88 : Estimation du taux de progression de la silicose (d'après OSHA, 2013)

Etude	Population professionnelle	Concentration moyenne de silice cristalline alvéolaire	Taux de progression	Taux de progression moyen annuel
Ng, Chan, <i>et al.</i> , 1987	Carriers (granit) à Singapour	0,48 mg.m ⁻³	45 % des cas de silicose simple ont progressé sur une moyenne de 7,2 ans	6,2 %
Miller <i>et al.</i> , 1998	Mineurs de charbon	0,12 mg.m ⁻³	29 % ont progressé (à au moins 1/0) sur une période moyenne de suivi de 16 ans	≈ 2 %
Hughes <i>et al.</i> , 1982	Sableurs	0,98 mg.m ⁻³	65 % de progression globale sur une moyenne de 11,3 ans	≈ 6 %
Hessel <i>et al.</i> , 1988	Mineurs d'or sud-africains	0,97 mg.m ⁻³ (élevée) 0,48 mg.m ⁻³ (moyenne) 0,24 mg.m ⁻³ (faible)	92 % ont progressé en 14 ans	NR
Yang <i>et al.</i> , 2006	Travailleurs chinois des mines et usines	NR	48,7% de progression jusqu'au stade 1 sur une période d'environ 5,1 ans	NR

L'OSHA était particulièrement intéressée par les études qui ont quantifié ces taux de progression dans des populations de travailleurs exposés à des niveaux de silice proches de la valeur limite d'exposition professionnelle actuellement en vigueur aux États-Unis (Permissible Exposure Limit (PEL) = 0,1 mg.m⁻³) reflétant les conditions actuelles d'exposition. Parmi les études identifiées, seules 2 fournissent ces taux de progression. Elles rapportent une augmentation du pourcentage de travailleurs pour lesquels la pathologie a progressé : (1) l'étude de Ng, Chan, *et al.* (1987) rapporte une exposition moyenne de 0,48 mg.m⁻³ à la silice cristalline alvéolaire chez des travailleurs identifiés comme « silicotiques simples » (atteints de silicose à un stade précoce) et révèle que sur 53 patients, 45% ont progressé d'au moins une sous-catégorie sur une durée moyenne de 7,2 ans. L'étude de Miller *et al.* (1998) indique que pour une exposition moyenne de 0,12 mg.m⁻³ à la silice cristalline alvéolaire, avec des expositions périodiques à des niveaux élevés de silice cristalline fraîchement fracturée, 29% des sujets présentant une radiographie thoracique initiale de 0/0 ou 0/1 sur l'échelle du BIT, ont progressé (à au moins 1/0) sur une période moyenne de suivi de 16 ans. Sur la base de ces données, il est possible d'estimer un taux de progression annuel de 2 à 6 % pour une gamme d'exposition de 0,12 à 0,48 mg.m⁻³ (progression d'au moins 1 sous-catégorie sur l'échelle du BIT).

► Étude de la corrélation entre progression radiologique et diminution des fonctions pulmonaires

L'OSHA s'est attachée à recenser les études qui ont évalué les différentes étapes de la progression de la silicose, avec un intérêt particulier pour les études qui ont tenté de corréler la progression radiologique de la pathologie (augmentation des opacités pulmonaires observées à la radiographie pulmonaire standard) avec la diminution des fonctions pulmonaires au cours du temps (mesurée par spirométrie). L'OSHA n'a identifié aucune étude concernant la temporalité de l'association entre progression radiologique et modification des fonctions pulmonaires.

Deux études se sont intéressées à l'évaluation de la progression de la pathologie en comparant les résultats des radiographies thoraciques et des explorations fonctionnelles respiratoires chez les mêmes travailleurs, à 2 moments distincts dans le temps (Cowie, 1998; Ng et Chan, 1992). Ng et Chan (1992) rapportent des diminutions statistiquement significatives de la fonction pulmonaire chez les travailleurs dont les radiographies thoraciques présentaient des opacités correspondant aux catégories BIT 2 et 3 (catégories les plus élevées). L'étude de Cowie (1998) rapporte une détérioration de la fonction pulmonaire dans toutes les catégories BIT et indique que cette détérioration est aggravée proportionnellement au stade de silicose.

Plus généralement, dans la littérature, les silicoses classées dans la catégorie 3 (3/2, 3/3, 3/+) en raison de la taille ou de l'étendue des opacités observées sur la radiographie, ou en lien avec la présence de complications telles qu'une fibrose pulmonaire massive ou la tuberculose, ont été largement associées à une insuffisance pulmonaire sévère. Pour les silicoses classées dans la catégorie 2 du BIT, la sévérité de l'insuffisance pulmonaire était moins marquée. Pour les stades précoces de la silicose (0/1 ou 1/0 à 1/1), les données de la littérature indiquent que l'altération de la fonction pulmonaire est en général relativement faible. Par ailleurs, peu d'études incluent un examen radiographique et un test de la fonction respiratoire chez les travailleurs pour lesquels la silicose était classée dans une catégorie inférieure à la catégorie 2 du BIT.

D'autres études indiquent avoir mesuré des diminutions de la fonction pulmonaire plus marquées que les diminutions liées à l'âge, sans preuve radiologique de silicose, et suggèrent que les atteintes de la fonction pulmonaire mesurées par EFR (exploration fonctionnelle respiratoire) sont observables bien avant les changements observés sur les radiographies thoraciques (Ng, Chan, *et al.*, 1987; Wang, Yano, *et al.*, 1997).

12.3.1.2.5 Synthèse des données issues des publications récentes analysées

Épidémiologie

Leung *et al.* (2012), dans une revue récente apportent quelques éléments intéressants. Si la silicose décroît dans les pays industrialisés, sans toutefois avoir disparu, elle reste très fréquente dans certains pays miniers comme la Chine, le Brésil ou encore l'Afrique du Sud. Toutefois, le nombre de décès par silicose chez les sujets jeunes (< 44 ans) est resté stable depuis 1995 (Mazurek *et al.*, 2008).

Si les différentes formes de silice cristalline sont associées à la silicose, les formes amorphes ne le sont généralement pas, à l'exception de certaines variétés calcinées (terre de diatomée en particulier). Une inflammation pulmonaire a été rapportée après exposition à des nanoparticules de silice, mais sans atteinte fibrosante (Napierska *et al.*, 2010).

Les expositions professionnelles à la silice cristalline surviennent dans de très nombreuses situations, lors de travaux sur des matériaux naturels contenant de la silice cristalline libre (granite par exemple), ou de l'utilisation de produits pulvérulents à base de silice cristalline (sable par exemple). Les travaux du bâtiment (perçage, démolition, découpe...) sont également une source importante d'expositions. Les travaux agricoles sont également associés à une exposition à la silice cristalline. Les expositions environnementales sont habituellement faibles, et considérées comme peu dangereuses, mais il existe quelques exceptions comme l'exposition aux tempêtes de sable en Himalaya, où des cas de silicose ont été rapportés (Norboo *et al.*, 1991).

La dose cumulée de silice cristalline (concentration, durée et proportion de silice) est le facteur le plus associé à la survenue de la silicose. Des corrélations ont été décrites chez des mineurs de roches dures de l'Ontario entre le degré de fibrose (évalué via des mesures de l'hydroxyproline pulmonaire) et certains paramètres de charge pulmonaire (contenu en poussières de silice et en poussières inorganiques non siliceuses, catégorie radiologique de pneumoconiose et grade pathologique de silicose) (Nagelschmidt, 1960; Verma *et al.*, 2008). La silice fraîchement fracturée semble plus à même de produire des espèces activées de l'oxygène que le quartz vieilli. La présence de métaux module la toxicité de la silice.

La revue de Maciejewska (2014), traitant des liens entre exposition à la silice cristalline et silicose (entre autres effets), fait un inventaire important des études comportant en particulier une métrologie. Une relation dose-réponse a ainsi été estimée, allant de 0,2 à 0,5% de silicose pour une exposition cumulée de 0,45 mg.m-années (équivalente à une exposition sur 45 ans à une concentration de 0,01 mg.m), de 2 à 3% pour une dose de 0,9 mg.m-années (concentration = 0,2 mg.m⁻³), de 5% en moyenne (1 à 20%) pour une dose cumulée de 1 à 2 mg.m-années, de plus de 10% pour des doses comprises entre 4 et 6 mg.m-années et enfin de 40% en moyenne (8-77%) pour des doses supérieures à 6 mg.m-années. Plusieurs travaux ont ainsi montré que le risque acceptable (les valeurs classiquement utilisées pour la gestion d'un risque sont de 10⁻⁵ à 10⁻⁴ (Dankovic *et al.*, 2015 ; NIOSH, 2017; NIOSH, 2018; Anses, 2017b)) était dépassé pour toute exposition à la silice (Parks *et al.*, 2002 ; Steenland *et al.*, 1995b; Rosenman *et al.*, 1996). Les données portant sur des études de mortalité sont cohérentes avec ces estimations. Il ressort également de ces études que les paramètres les plus importants dans la survenue de la silicose sont l'exposition cumulée et la période de première exposition. D'après Hnizdo et Sluis-Cremer (1993), la relation dose-réponse serait linéaire jusqu'à des concentrations de 4 mg.m⁻³-années, et exponentielle ensuite. Enfin, ce risque serait augmenté en présence de silice fraîchement fracturée, ou à l'inverse diminué en présence d'autres poussières (charbon, métaux). Il faut noter que des lésions silicotiques peuvent s'observer dans d'autres organes (foie, rate, pancréas, ...) probablement par transport de la silice par voie sanguine et/ou lymphatique.

Méthodes diagnostiques

Leung *et al.* (2012) indiquent que le diagnostic de la silicose repose sur la mise en évidence d'une exposition pertinente, et sur une imagerie associée, après élimination des diagnostics différentiels (sarcoïdose, miliaire tuberculeuse ou carcinomateuse, infections fongiques, autres atteintes interstitielles). En l'absence d'une atteinte de type nodulaire typique, le diagnostic peut facilement être erroné si l'exposition professionnelle n'est pas recherchée. Une série de cas rapporte ainsi la présence de lésions silicotiques sur biopsies pulmonaires chez près de 25% de patients référencés comme présentant une fibrose interstitielle idiopathique (Monso *et al.*, 1990). La reconstitution de la carrière professionnelle et la recherche d'expositions à la silice cristalline est donc recommandée chez ces patients.

La radiographie pulmonaire standard est l'examen le plus utilisé pour l'imagerie de la silicose. Cet examen montre habituellement un syndrome nodulaire bilatéral, prédominant dans les sommets, même si certains patients présentent un aspect de pneumopathie interstitielle diffuse, sans anomalie micronodulaire (Hansell *et al.*, 2010; Arakawa *et al.*, 2007 ;Arakawa *et al.*, 2008). L'évolution peut se faire vers une confluence des nodules en opacités plus élargies. Des adénopathies peuvent également être observées, parfois calcifiées, pouvant prendre la forme de calcifications en coquilles d'œuf, aspect qui peut toutefois s'observer dans d'autres pathologies. La radiographie numérique a supplanté la radiographie conventionnelle mais il ne semble pas exister de bénéfice pour la lecture des micronodules. La sensibilité de la radiographie pulmonaire est liée à la profusion des micronodules, mais celle-ci peut être prise en défaut (Hnizdo, Murray, *et al.*, 1993). Le scanner thoracique a une meilleure sensibilité que la radiographie pulmonaire simple, en particulier pour la détection de certaines anomalies comme l'emphysème ou les micronodules. De plus la variabilité inter-lecteurs est plus faible dans le cas du scanner. Dans une étude publiée en 2007, 12% des patients ayant une silicose ou une pneumoconiose mixte présentaient des images de pneumopathie

interstitielle diffuse, dont les $\frac{3}{4}$ étaient compatibles avec une fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) (Arakawa *et al.*, 2007). Le scanner thoracique serait aussi utile dans le diagnostic de la silicose aiguë, à l'inverse, l'utilisation de scanner faible dose rendrait difficile la détection des nodules, avec un risque de faux positifs liés à cette technique. Parmi les autres examens complémentaires, la spirométrie est souvent normale dans les premiers stades. Il peut être observé aussi bien un syndrome restrictif, qu'obstructif, ce dernier étant plus souvent mais pas exclusivement observé chez les sujets fumeurs. La diminution de la DLCO (diffusion libre du monoxyde de carbone) pourrait être précoce, mais n'est pas spécifique. Les autres paramètres offrent un intérêt plus faible sauf dans certains cas particuliers (mesure des résistances, oxymétrie). La biopsie pulmonaire n'est pas nécessaire pour le diagnostic de silicose, mais peut être utile pour éliminer certains diagnostics différentiels, ou en cas de transplantation. Le LBA (lavage broncho-alvéolaire) enfin est utile en cas de silicoprotéinose.

Complications de la silicose

L'association de l'exposition à la silice avec plusieurs pathologies est également confirmée dans la revue de Leung *et al.* (2012), et en particulier pour la tuberculose, les atteintes respiratoires obstructives, le cancer broncho-pulmonaire et certaines pathologies auto-immunes (sclérodermie, polyarthrite rhumatoïde). L'association avec la tuberculose est particulièrement fréquente, notamment dans les pays miniers, en lien avec la sévérité de la silicose. Toutefois, la tuberculose est également associée à l'exposition à la silice cristalline, y compris en l'absence de silicose. Dans certains pays, l'association de l'exposition à la silice à la présence d'affections liées au VIH et au tabagisme sont des facteurs de risque multiplicatifs de la tuberculose et sont à l'origine d'un véritable fléau à l'échelle de ces pays (dont l'Afrique du Sud). Concernant le cancer broncho-pulmonaire, une relation dose-réponse monotone entre l'exposition cumulée à la silice et cette pathologie a été démontrée avec une latence de 15 ans. Toutefois, la silice apparaît comme plus faiblement cancérigène en l'absence de silicose, même si ce risque a été confirmé par le CIRC (voir § 12.4.3.1.1 Cancers broncho-pulmonaires).

La revue de Maciejewska (2014) indique également que la silicose peut donner plusieurs complications. Les plus fréquentes sont les complications infectieuses, au premier rang desquelles la tuberculose, mais également d'autres infections (nocardiose, cryptococcose...). Un autre type de complications fréquentes sont les pathologies respiratoires non malignes telles que l'emphysème, la bronchite chronique et la BPCO. L'auteur signale que le risque de CBP est associé principalement à la présence d'une silicose et à la concentration cumulée de silice cristalline.

Autres formes cliniques de silicose

Concernant les formes cliniques, la revue de Maciejewska (2014) relève que la silico-protéinose s'observe en général pour des concentrations supérieures à 100 mg.m, dans un délai de quelques semaines à 4 années. Cette pathologie s'accompagne d'une hyperplasie des pneumocytes de type II avec hypersécrétion de surfactant et de protéines. L'évolution est rapide, et les éléments radiologiques bien différents de la silicose classique (NIOSH, 2002; Ding *et al.*, 2002; Greenberg *et al.*, 2007). La silicose accélérée s'observe quant à elle pour des concentrations de l'ordre de la dizaine de mg.m, sur des périodes de 4 à 10 ans. L'imagerie est semblable à la silicose classique mais l'évolution en est plus rapide. Un aspect plus dispersée des lésions peut toutefois être observé (NIOSH, 2002; Ding *et al.*, 2002; Tse *et al.*, 2007). La silicose chronique est la forme la plus commune de la pathologie. Elle se développe au-delà de 10 ans d'exposition, pour une concentration cumulée estimée entre 1 et 3 mg de silice cristalline.

Prise en charge et dépistage

D'après Leung *et al.* (2012), il n'y a pas de traitement curatif de la silicose. Ni l'aluminium, ni le lavage ou les corticoïdes n'ont démontré leur efficacité dans la prise en charge de la pathologie. À l'inverse, une attention particulière doit être portée au traitement de la tuberculose latente, et de la silico-

tuberculose. Les patients silicotiques et atteints de co-infection tuberculose/VIH doivent également faire l'objet d'une prise en charge spécifique.

Enfin, il n'existe pas de standard pour le dépistage de la silicose. Les examens proposés comportent habituellement un examen clinique, la radiographie pulmonaire ou une spirométrie. La fréquence des ces évaluations dépend des organismes. L'OMS (Wagner *et al.*, 1996) recommande ainsi un bilan entre 2 à 5 ans, selon les expositions. D'autres périodicités ont été proposées.

12.3.1.2.6 Synthèse des données issues du rapport de l'ATSDR (2017)

L'ATSDR indique que la silicose a été observée uniquement suite à une exposition professionnelle à la silice cristalline alvéolaire, pas dans le cas d'expositions via l'air ambiant (ATS, 1997; Steenland *et al.*, 2014). Elle rapporte que **Steenland *et al.* (2014) indiquent qu'il n'existe pas de preuves que des niveaux d'exposition de l'ordre de ceux rencontrés sur les plages ou dans l'air ambiant en général puissent être responsable d'effets sanitaires.** En dépit des mesures de prévention mises en œuvre et de l'abaissement des VLEP, de nouveaux cas de silicose continuent d'être diagnostiqués chez les travailleurs exposés aux États-Unis.

L'ATSDR rappelle que la dose cumulée d'exposition exprimée en $\text{mg.m}^{-3}\text{-années}$, constitue le facteur le plus important dans le développement de la silicose. La progression de la pathologie augmente lentement pendant plusieurs décennies après arrêt de l'exposition, possiblement à cause de la poussière de silice cristalline encore retenue dans les poumons. Ainsi, l'arrêt de l'exposition ne permet pas nécessairement de prévenir le développement ou la progression de la pathologie. Les tests spirométriques sont utiles pour apprécier la sévérité de la pathologie mais ne sont pas utilisés comme outils diagnostiques car non spécifiques.

Sont ensuite décrites la silicose simple, fibrose massive progressive, silicose aiguë et silicose accélérée (définition, histologie et symptômes).

12.3.1.2.7 Analyse complémentaire de la littérature

Étude de la relation dose-réponse (RDR) silicose/exposition à la silice cristalline

Plusieurs études se sont attachées à décrire plus spécifiquement les relations dose-réponse entre l'exposition cumulée, exprimée en $\text{mg.m}\text{-années}$ et la silicose, évaluée par la radiographie pulmonaire et la grille de lecture du BIT, ou la mortalité par silicose. Ces études ont fait l'objet d'une synthèse dans le rapport de l'ATSDR (2017).

La présence de la silicose est habituellement définie selon la profusion des petites opacités telle que classée par le BIT, avec une profusion $\geq 1/1$. Les protocoles de ces études et les secteurs industriels concernés varient selon les études, les plus fréquents étant les mines, ou les carrières de granit.

Comme attendu, toutes ces études observent une relation dose-réponse significative avec l'exposition cumulée, mais les pentes de celles-ci varient selon les protocoles et les secteurs industriels. La plus faible relation est retrouvée pour le secteur minier (Steenland *et al.*, 1995b) avec un risque ajusté sur l'âge et la période de 2/1000 pour une dose cumulée de 0,2 $\text{mg.m}^{-3}\text{-années}$. Dans cette même étude, le risque cumulé et ajusté est de 678/1000 pour une dose cumulée > 4 $\text{mg.m}^{-3}\text{-années}$. D'autres études rapportent une pente relativement similaire (Kreiss *et al.*, 1996, Hnizdo et Sluis-Cremer, 1993). La pente la plus faible dans ce secteur industriel est observé dans l'étude de Muir (Muir, Julian, *et al.*, 1989, Muir, Shannon, *et al.*, 1989), avec un risque de 10/1000 pour une dose cumulée de 6,1 $\text{mg.m}^{-3}\text{-années}$, et un risque de 100/1000 pour une dose cumulée de 18,7 $\text{mg.m}^{-3}\text{-années}$. D'autres études du secteur montrent des résultats intermédiaires (Chen *et al.*, 2001, Churchyard *et al.*, 2004). Par exemple, dans cette dernière étude, la prévalence de la silicose est estimée autour de 10% pour une exposition cumulée inférieure à 1 $\text{mg.m}^{-3}\text{-années}$, et proche de 50% pour le quintile le plus élevé, compris entre 1,48 et 3,08 $\text{mg.m}^{-3}\text{-années}$.

Des relations dose-réponse sont disponibles pour d'autres secteurs industriels que le secteur minier. L'étude de Ng *et al.* (1994) rapporte ainsi un risque de 6% pour la présence de petites opacités rondes pour une dose cumulée de 2 $\text{mg.m}^{-3}\text{-années}$ dans le secteur de l'extraction du granite.

L'étude de Park *et al.* (2002) rapporte quant à elle les estimations de risque pour une exposition de 45 ans à différentes concentrations à partir de données issues du secteur de l'utilisation de la terre de diatomée. Les estimations vont ainsi de 1,6/1000 pour une concentration de 0,001 mg.m⁻³ à 140/1000 pour une concentration de 0,1 mg.m⁻³. Les excès de risques sont respectivement de 31/1000 et 75/1000 pour des concentrations de 0,2 et 0,5 mg.m⁻³.

Enfin, l'étude de Mundt *et al.* (2011) dans l'industrie de la porcelaine observe une élévation significative du risque de silicose au-delà de 4 mg.m-années (HR = 5, » [1,6-17,3]).

Les études épidémiologiques s'intéressant à la mortalité par silicose confirment l'existence d'une relation dose-réponse significative. Dans l'étude poolée de Mannelje, Steenland, Attfield, *et al.* (2002), le taux ajusté de mortalité par silicose varie de 15,9 / 100000 pa (personne/année) pour une exposition cumulée de 0,99 à 1,97 mg.m-années à 299 / 100000 pa pour une exposition cumulée > 28,1 mg.m⁻³-années. Le RR, prenant comme référence une exposition cumulée inférieure à 1 mg.m⁻³-années varie de 3,39 [1,42-8,08] pour une exposition de 0,99, à 1,97 mg.m⁻³-années à 63,63 [19,87-203,8] pour une exposition cumulée supérieure à 28,1 mg.m⁻³-années. Dans cette étude, la mortalité par silicose est estimée à 13/1000 pour une exposition professionnelle de 45 ans à 0,1 mg.m⁻³, et de 6/1000 pour une exposition à 0,025 mg.m⁻³.

L'estimation pour la plus faible exposition cumulée disponible met en évidence un HR significatif de 1,89 [1,60-2,24] pour une exposition de 0,01 à 1,23 mg.m-années (Chen, Liu, *et al.*, 2012). À l'inverse, Checkoway *et al.* (1997) ne retrouve pas d'élévation significative de la mortalité par silicose pour une exposition cumulée inférieure à 2,1 mg.m⁻³-années.

Si globalement ces études observent une relation dose-réponse significative tant pour la silicose radiologique que la mortalité par silicose, il existe de grandes variations entre ces estimations. Les éléments retenus pour expliquer ces différences tiennent le plus souvent aux différences de définitions employées pour l'estimation des expositions cumulées, à la diversité des secteurs étudiés, aux caractéristiques des études et de leur design, en particulier la durée d'exposition ou de suivi considérée, le caractère longitudinal ou transversal de l'étude, la prise en compte d'autres facteurs. De toutes ces études, il ressort toutefois de manière cohérente la mise en évidence d'un risque significatif de silicose, au-delà d'une valeur de 1/1000 pour une exposition professionnelle de 45 ans au standard actuel de 0,1 mg.m⁻³. Ces estimations suggèrent également qu'une valeur de 0,025 mg.m⁻³ n'est pas non plus protectrice au seuil 1/1000.

Tableau 89 : Données concernant les relations dose-réponse pour la mortalité par silicose et pathologies respiratoires non malignes chez les travailleurs exposés à la silice cristalline

Secteur industriel / activité	Type d'étude (pays)	Nombre de sujets (N) / Période d'emploi (E) / Période de suivi	Evènement de santé étudié	Ajustements (Aj) / Analyse statistique (Stat)	Exposition cumulée à la silice cristalline (mg.m ⁻³ -années)	Ratios de risques	Référence	Commentaires
Extraction et traitement de la terre de diatomées	Cohorte historique (Californie)	N = 2 342 (H), E : ≥1 an (1942-1987), Suivis jusqu'en 1994	Décès par silicose	Aj : âge, année calendaire, durée de suivi, ethnicité hispanique Stat : Modèle de régression de Poisson	0.5 - <1.1 (0 lag time)	Nombre de décès : 8/2342 RR (95% CI): 1.52 (0.55, 4.20)	Checkoway <i>et al.</i> , 1997	Les RR (IC 95%) ont été décalés de 0 et 15 ans pour s'adapter à la latence de la maladie
					1.1 - <2.1 (0 lag time)	Nombre de décès : 10/2342 RR (95% CI): 1.98 (0.75, 5.22)		
					2.1 - <5.0 (0 lag time)	Nombre de décès : 12/2342 RR (95% CI): 2.34 (0.91, 6.00)		
					≥ 5.0 (0 lag time)	Nombre de décès : 30/2342 RR (95% CI): 4.79 (2.01, 11.9)		
	Cohorte historique (Californie)	N = 2 342 (H), E : ≥1 an (1942-1987), Suivis jusqu'en 1994	Décès par silicose	Aj : année calendaire, âge, tabagisme, ethnicité hispanique, temps depuis la 1ère observation Stat : modèle de régression de Poisson	1	RR : 1.55	Park <i>et al.</i> , 2002	Même cohorte que celle rapportée dans Checkoway <i>et al.</i> , (1997) mais avec 5 années de suivi supplémentaires
					2.16	RR: 4.2 (p<0.0001)		
Industrie du granite	Cohorte historique (Vermont)	N = 7 052 (H), E : (1947-1998)	Décès par silicose	Aj : groupes d'âges de 5 ans, année calendaire Stat : Modèle de régression de Poisson	1.05 - 3.64	OR (IC95%) : 2.02 (0.45, 9.09); p=0.358	Vacek <i>et al.</i> , 2011	
					3.65 - 6.71	OR (IC95%) : 8.62 (1.86, 39.95); p=0.006		
					6.72 - 10.21	OR (IC95%) : 12.36 (2.67, 57.2); p=0.001		
					> 10.21	OR (IC95%) : 10.55 (2.30, 48.40); p=0.002		
Mines de métaux (tungstène, fer, cuivre et étain) + usines de poterie	Cohorte rétrospective (Chine)	N = 74 040 (H), E : ≥1 an (1960-1974), Suivis jusqu'en 2003	Décès par silicose	Aj : genre, année d'embauche, âge à l'embauche, type de mine/usine Stat : Modèle à risques proportionnels de Cox	0.01 - 1.23	HR (IC 95%) : 1.89 (1.60, 2.24)	Chen, Liu, <i>et al.</i> , 2012	3 groupes exposés : N (expo faible) : 15 438, N (expo moy) : 16 878, N (expo élevée) : 16 993 + 1 groupe contrôle (N=24 731)
					1.24 - 4.46	HR (IC 95%) : 4.28 (3.74, 4.91)		
					> 4.46	HR (IC 95%) : 6.68 (5.85, 7.61)		
Usines de production de sable industriel	Cas-témoins nichée (Amérique du Nord)	N = 2 670 (H), E : ≥3 ans avant 1980, Suivis jusqu'en 1994	Décès par silicose	Aj : tabagisme Stat : Régression logistique conditionnelle	1.5-≤5.0 (0 lag time)	OR*: 1.27	Hughes <i>et al.</i> , 2001	*IC 95% non rapporté
					>5.0-≤9.0 (0 lag time)	OR*: 2.62		

Secteur industriel / activité	Type d'étude (pays)	Nombre de sujets (N) / Période d'emploi (E) / Période de suivi	Evènement de santé étudié	Ajustements (Aj) / Analyse statistique (Stat)	Exposition cumulée à la silice cristalline (mg.m ⁻³ .années)	Ratios de risques	Référence	Commentaires
					>9.0 (0 lag time)	OR*: 2.13		
Extraction et traitement de la terre de diatomées, Industrie du granite, Usines de sable industriel, Mines d'or	Analyse dose-réponse poolée (États-Unis, Finlande, Australie)	N = 18 364 (6 cohortes : Checkoway <i>et al.</i> 1997 ; Koskela <i>et al.</i> , 1994 ; Costello et Graham 1988 ; Steenland, Mannetje, <i>et al.</i> , 2001; Steenland <i>et al.</i> , 1995b; de Klerk <i>et al.</i> , 1998)	Décès par silicose	Aj : âge, année calendaire, cohorte d'origine Stat : Régression de Poisson pour l'analyse de la table de mortalité standard (10 catégories d'exposition cumulée)	0.99 – 1.97	RR (IC 95%): 3.39 (1.42-8.08)	Mannetje, Steenland, Attfield, <i>et al.</i> , 2002	Durée moyenne d'exposition: 10,4 Exposition cumulée moyenne : 0,62
					1.97 – 2.87	RR (IC 95%): 6.22 (2.56-15.12)		
					2.87 – 4.33	RR (IC 95%): 9.40 (3.71-23.80)		
					4.33 – 7.12	RR (IC 95%): 13.69 (5.04-37.18)		
					7.12 – 9.58	RR (IC 95%): 22.64 (7.88-65.10)		
					9.58 – 13.21	RR (IC 95%): 23.97 (8.05-71.32)		
					13.21 – 15.89	RR (IC 95%): 40.25 (13.25-122.3)		
					15.89 – 28.10	RR (IC 95%): 25.11 (8.09-77.91)		
> 28.10	RR (IC 95%): 63.63 (19.87-203.8)							
Extraction et traitement de la terre de diatomées, Industrie du granite, Usines de sable industriel, Usines de Poterie, Mines d'or, Mines de tungstène	Analyse dose-réponse poolée (Etats-Unis, Finlande, Australie, Chine, Afrique du Sud)	N = 65 980 (29 études identifiées se rapportant à 10 cohortes professionnelles)	Décès par silicose	Aj : non rapportés pour l'ensemble des cohortes Stat : Régression logistique conditionnelle	4.45	OR (IC 95%): 3.1 (2.5, 4.0)	Mannetje, Steenland, Checkoway, <i>et al.</i> , 2002	-
					9.08	OR (IC 95%): 4.6 (3.6, 5.9)		
					16.26	OR (IC 95%): 4.5 (3.5, 5.8)		
					42.33	OR (IC 95%): 4.8 (3.7, 6.2)		

Tableau 90 : Données concernant les relations dose-réponse pour la morbidité de la silicose chez les travailleurs exposés à la silice cristalline

Secteur industriel / activité	Type d'étude (pays)	Nombre de sujets (N) / Période d'emploi (E) / Période de suivi	Evènement de santé étudié	Ajustements (Aj) / Analyse statistique (Stat)	Exposition cumulée à la silice cristalline (mg.m ⁻³ .années)	Cas de silicose (S) / Nb travailleurs exposés (E+) / Prévalence de silicose en % / Risque relatif (RR) / Quotient de danger (HR)	Référence	Commentaires
Mines d'or	Etude rétrospective longitudinale (Afrique du Sud)	N = 2 235, E : ≥ 10 ans depuis 1938 Suivis jusqu'en 1991	Silicose radiologique (catégories BIT ≥1/1)	Aj : pas d'ajustement pour l'exposition aux radioisotopes dans les mines Stat : Risque cumulé calculé par la méthode de Kaplan-Meier	moy : 0.9	(S) / (E+) : 9/2014 (Prévalence de silicose : 0,45%)	Hnizdo et Sluis-Cremer, 1993	Risque cumulé ajusté sur la perte de travailleurs qui n'ont pas développé de silicose mais pour lesquels l'exposition n'a atteint qu'un certain niveau (non spécifié); Nb total de cas de silicose : 313
					moy : 1.5	(S) / (E+) : 48/1540 (Prévalence de silicose : 3,12%)		
					moy : 2.1	(S) / (E+) : 85/984 (Prévalence de silicose : 8,64%)		
					moy : 2.7	(S) / (E+) : 93/515 (Prévalence de silicose : 18,1%)		
					moy : 3.3	(S) / (E+) : 53/197 (Prévalence de silicose : 26,9%)		
					moy : 3.9	(S) / (E+) : 20/55 (Prévalence de silicose : 36,4%)		
					moy : 4.5	(S) / (E+) : 5/11 (Prévalence de silicose : 45,5%)		
Mines d'or	Etude transversale (Afrique du Sud)	N = 520, Agés de 37 à 60 ans, recrutés entre nov 2000 et mars 2001; Pas de période de suivi, pas d'étude des emplois précédents	Silicose radiologique (catégories BIT ≥1/1)	Aj : aucun Stat : Régression logistique	0 – 0.80 (moy:0.4)	(S) / (E+) : 11/103 (Prévalence de silicose : 10,7%)	Churchyard <i>et al.</i> , 2004 (tel que rapporté dans Collins <i>et al.</i> , 2005)	Nb total de cas de silicose : 93
					0.80 – 0.99 (moy:0.9)	(S) / (E+) : 8/97 (Prévalence de silicose : 8,2%)		
					0.99 – 1.24 (moy:1.12)	(S) / (E+) : 18/103 (Prévalence de silicose : 17,5%)		
					1.24 – 1.48 (moy:1.36)	(S) / (E+) : 23/104 (Prévalence de silicose : 22,1%)		
					1.48 – 3.08 (moy:2.28)	(S) / (E+) : 33/103 (Prévalence de silicose : 32,0%)		
					0 - 0.2 (moy : 0.1)	(S) / (E+) : 5/3330 (Prévalence de silicose : 0,15%)		
Mines d'or	Cohorte rétrospective historique (Dakota Sud)	N = 3 330 (H) E : ≥ 1 an (1940-1965), Suivis jusqu'en 1990 Durée moyenne d'expo : 9 ans	Silicose(*)	Aj : âge, année calendaire Stat : Régression de Poisson	0.2 - 0.5 (moy : 0.35)	(S) / (E+) : 5/1800 (Prévalence de silicose : 0,28%)	Steenland <i>et al.</i> , 1995b	(*) 128 cas de silicose ont été identifiés à partir de certificats de décès seuls, 29 sur la base de résultats d'examen radiographiques (BIT ≥ 1/1) seuls et 13 à partir des 2 informations. Nb total de cas de silicose : 170
					0.5 - 1.0 (moy : 0.75)	(S) / (E+) : 15/1060 (Prévalence de silicose : 1,42%)		
					1.0 - 2.0 (moy : 1.5)	(S) / (E+) : 33/684 (Prévalence de silicose : 4,82%)		
					2.0 - 3.0 (moy : 2.5)	(S) / (E+) : 44/331 (Prévalence de silicose : 13,3%)		
					3.0 - 4.0 (moy : 3.5)	(S) / (E+) : 42/125 (Prévalence de silicose : 33,6%)		
					> 4.0	(S) / (E+) : 26/52 (Prévalence de silicose : 50%)		

Secteur industriel / activité	Type d'étude (pays)	Nombre de sujets (N) / Période d'emploi (E) / Période de suivi	Evènement de santé étudié	Ajustements (Aj) / Analyse statistique (Stat)	Exposition cumulée à la silice cristalline (mg.m ⁻³ .années)	Cas de silicose (S) / Nb travailleurs exposés (E+) / Prévalence de silicose en % / Risque relatif (RR) / Quotient de danger (HR)	Référence	Commentaires
Mines d'or et d'uranium (extraction de roche dure)	Cohorte longitudinale rétrospective (Colorado)	N = 134 (100 mineurs +34 témoins) E : ≥ 40 ans, Suivis individuels de 0 à 56 ans	Silicose radiologique (catégories BIT ≥1/0)	Aj : âge, années depuis la dernière exposition, tabagisme Stat : Régression logistique	>0 - 1	Prévalence de silicose : 12.5% (Nb travailleurs exposés : 32)	Kreiss <i>et al.</i> , 1996	Echantillonnage aléatoire des témoins. Nb total de sujets exposés dont les radiographies ont été jugées utilisables : 94 Nb total de cas de silicose : 32
					>1 - 2	Prévalence de silicose : 26.3% (Nb travailleurs exposés : 38)		
					>2 - 3	Prévalence de silicose : 55.6% (Nb travailleurs exposés : 18)		
					>3	Prévalence de silicose : 83.3% (Nb travailleurs exposés : 6)		
Mines d'étain	Cohorte rétrospective (Chine)	N = 3 010 (H:92,9%) E : ≥1 an (1960-1965) Suivis jusqu'en 1994	Silicose radiologique (équivalent catégories BIT ≥1/1)	Aj : informations sur l'historique d'exposition et description des tâches associées au poste Stat : modèle de weibull	<0.36 (moy:0.18)	(S) / (E+): 2/3010 (Prévalence de silicose : 0,07%)	Chen <i>et al.</i> , 2001	La silicose est définie radiologiquement (catégories I à III du système de classification chinois; équivalent catégories BIT ≥1/1) Nb total de cas de silicose : 1015
					0.36–0.72 (moy:0.54)	(S) / (E+): 24/2677 (Prévalence de silicose : 0,90%)		
					>0.72–1.4 (moy:1.08)	(S) / (E+): 126/2343 (Prévalence de silicose : 5,38%)		
					>1.4–2.2 (moy:1.80)	(S) / (E+): 127/1717 (Prévalence de silicose : 7,40%)		
					>2.2–2.9 (moy:2.52)	(S) / (E+): 196/1288 (Prévalence de silicose : 15,2%)		
					>2.9–3.6 (moy:3.24)	(S) / (E+): 141/902 (Prévalence de silicose : 15,6%)		
					>3.6–5.4 (moy:4.50)	(S) / (E+): 244/638 (Prévalence de silicose : 38,2%)		
					>5.4 (moy:>5.4)	(S) / (E+): 155/221 (Prévalence de silicose : 70,1%)		
Extraction et traitement de la terre de diatomées	Cohorte rétrospective (Californie)	N = 1 809, E : ≥ 1 an (1942-1987), Pas de période de suivi	Silicose radiologique (catégories BIT ≥1/0)	Aj : âge Stat : Régression de Poisson	>1 - ≤3	RR (IC 95%): 4.35 (1.7-11.06) (S) / (E+): 17/6573 (Prévalence de silicose : 0,26%)	Hughes <i>et al.</i> , 1998	Nb total de cas de silicose : 81 Risque relatif (RR) de présence d'opacités à la radiographie
					>3 - ≤6	RR (IC 95%): 20.13 (8.2-49.7) (S) / (E+): 30/2829 (Prévalence de silicose : 1,06%)		
					>6	RR (IC 95%): 40.37 (16.1-101.3) (S) / (E+): 28/1356 (Prévalence de silicose : 2,06%)		

Secteur industriel / activité	Type d'étude (pays)	Nombre de sujets (N) / Période d'emploi (E) / Période de suivi	Evènement de santé étudié	Ajustements (Aj) / Analyse statistique (Stat)	Exposition cumulée à la silice cristalline (mg.m ⁻³ -années)	Cas de silicose (S) / Nb travailleurs exposés (E+) / Prévalence de silicose en % / Risque relatif (RR) / Quotient de danger (HR)	Référence	Commentaires		
Extraction et traitement de la terre de diatomées	Cohorte historique (Californie)	N=2342, E : ≥ 1 an (1942-1994), Suivis jusqu'en 1994	Silicose radiologique (catégories BIT ≥1/0)	Aj : année calendaire, âge, tabagisme, ethnicité hispanique, temps depuis la 1ère observation Stat : Modèle de régression de Poisson	moy : 2.16	(S) / (E+) : 70/2342 (Prévalence de silicose : 2,99%)	Park <i>et al.</i> , 2002	-		
					<0.25	Prévalence d'opacités : (A) 0% / (I) 0% (Nb trav. exposés : 80) Prévalence d'opacités : (A) 0% / (I) 0% (Nb trav. ≥ 50 ans exposés : 7)	0.25- <1.00	Prévalence d'opacités : (A) 0% / (I) 0% (Nb trav. exposés : 56) Prévalence d'opacités : (A) 0% / (I) 0% (Nb trav. ≥ 50 ans exposés : 16)	1.00- <5.00	Prévalence d'opacités : (A) 9,21% / (I) 17,11% (Nb trav. exposés : 76) Prévalence d'opacités (A) 12,77% / (I) 19,15% (Nb trav. ≥ 50 ans exposés : 47)
5.00- <10.00	Prévalence d'opacités (A) 24,19% / (I) 20,97% (Nb trav. exposés : 62) Prévalence d'opacités (A) 25,00% / (I) 21,67% (Nb trav. ≥ 50 ans exposés : 60)	>10.00	Prévalence d'opacités (A) 21,87% / (I) 43,75% (Nb trav. exposés : 64) Prévalence d'opacités (A) 21,67% / (I) 46,67% (Nb trav. ≥ 50 ans exposés : 60)							
Industrie du granite	Etude transversale (Hong-Kong)	N = 338 (206 actuels + 132 anciens travailleurs), E : ≥1 an (1967-1985), Période de suivi non spécifiée	Silicose radiologique (équivalent catégories BIT ≥1/1)*	Aj : âge, tabagisme Stat : Régression linéaire						

Secteur industriel / activité	Type d'étude (pays)	Nombre de sujets (N) / Période d'emploi (E) / Période de suivi	Evènement de santé étudié	Ajustements (Aj) / Analyse statistique (Stat)	Exposition cumulée à la silice cristalline (mg.m ⁻³ -années)	Cas de silicose (S) / Nb travailleurs exposés (E+) / Prévalence de silicose en % / Risque relatif (RR) / Quotient de danger (HR)	Référence	Commentaires
Usines de fabrication de porcelaine	Cohorte épidémiologique (Allemagne)	N = 17 644 (h:46,8%), E : ≥ 6 mois inclus dans programme de dépistage de la silicose (1985-1987), Suivis jusqu'en 2005	Silicose radiologique (équivalent catégories BIT ≥1/1)	Aj : âge, sexe, tabagisme Stat : Modèle à risques proportionnels de Cox	>0.5 - 1.0 (no lag)	HR (IC 95%): 0.3 (<0.1-2.6) (Cas de silicose : 1)	Mundt <i>et al.</i> , 2011	Nb total de cas de silicose : 40
					>1.0 - 1.5 (no lag)	HR (IC 95%): 0.7 (0.1, 3.8) (Cas de silicose : 2)		
					>1.5 - 3.0 (no lag)	HR (IC 95%): 0.4 (0.1, 2.2) (Cas de silicose : 2)		
					>3 (no lag)	HR (IC 95%): 3.1 (1.1, 9.3) (Cas de silicose : 31)		

Le problème des nodules silicotiques exclusivement intra ganglionnaires ou lymph-node-only silicosis

Le standard du diagnostic anatomopathologique de la silicose est depuis le congrès de Johannesburg de 1930 (ILO, 1930) la présence dans le parenchyme pulmonaire de nodules fibrohyalins caractéristiques avec présence de particules faiblement biréfringentes en lumière polarisée en sa périphérie. Cette définition anatomopathologique ne prend pas en compte un stade considéré comme plus précoce de la maladie, défini par un regroupement de macrophages empoussiérés par des particules faiblement bi-réfringentes, présents au sein d'une matrice non structurée de réticuline et de rares fibres de collagène (Gibbs, 1995, Ehrlich *et al.*, 2018). Une illustration de ce stade précoce est donnée dans la revue générale récente de Leung *et al.* (2012) sous le terme de « granulome macrophagique » et est considéré comme un stade pré-nodulaire silicotique. Cependant la présence de silice et de silicates dans le poumon, les ganglions hilaires et médiastinaux est connue depuis longtemps y compris chez des sujets non exposés professionnellement. Ainsi, la concentration de silice, de kaolin, de micas et de feldspaths parmi les particules obtenues après lavage broncho-alvéolaire dans une série de 35 sujets sains est estimée respectivement à 14,6% (8,9), 13,3% (7,5), 18,7 (10,6) et 15,1% (10,1) (Paris *et al.*, 2011), constituant ainsi la majorité des particules retrouvées. Une étude ancienne basée sur l'autopsie de 6 sujets décédés d'une autre pathologie qu'une silicose (Antoine, 1935) a également montré la présence de silice dans les ganglions hilaires. Cette forte présence de silice et de silicates dans le poumon et les ganglions est ainsi expliquée par la présence ubiquitaire de ces composés dans les poussières tout venant.

Toutefois, la question de la signification pathologique de ces concentrations de silice dans le poumon et les ganglions, est discutée, en particulier chez les sujets exposés professionnellement à la silice. Comme nous l'avons signalé plus haut, la présence de nodules silicotiques dans le poumon est considérée comme signant de manière reconnue la présence d'une silicose-maladie pulmonaire. La question fait débat pour la présence de nodules fibrohyalins caractéristiques de pathogénicité de la silice dans les ganglions médiastinaux-hilaires, où la présence de ceux-ci a été/est considérée comme marqueur d'exposition et non de maladie. La silicose pulmonaire s'accompagne de manière habituelle d'une atteinte ganglionnaire, objectivée le plus souvent par la présence d'adénopathies calcifiées, visible en imagerie. Ces calcifications, qui prennent parfois la forme caractéristique de « coquilles d'œuf » sont en effet connues depuis longtemps (Newman *et al.*, 2016). La présence de nodules silicotiques dans les adénopathies au cours de la silicose est également bien connue. Une étude ancienne reprenant les données autopsiques de 849 mineurs d'or a ainsi rapporté la présence de 238 silicoses, dont 209 (88%) présentaient également des nodules silicotiques dans les ganglions hilaires et médiastinaux (Murray *et al.*, 1991). Ce résultat est confirmé par une étude plus récente de Cox-Ganser *et al.* (2009). Cette étude, basée sur une analyse indépendante par 4 anatomo-pathologistes des données autopsiques de 264 mineurs d'uranium, décédés d'un cancer bronchique (192 cas) ou d'une autre cause (72 cas), a retrouvé 103 cas de silicose pulmonaire, parmi lesquels 90% présentent également des nodules silicotiques ganglionnaires. A l'inverse, la prévalence de silicose pulmonaire sans nodules silicotiques intra-ganglionnaires est faible de l'ordre de 3 à 4% dans ces séries (Cox-Ganser *et al.*, 2009, Murray *et al.*, 1991). La présence de nodules silicotiques dans les adénopathies, en dehors de la présence de nodules fibrohyalins de silicose pulmonaire (SP) est également établie. Ainsi dans l'analyse de la série de 33 496 autopsies du registre PATHAUT d'Afrique du Sud (Hessel *et al.*, 1987), il est rapporté 5837 silicoses pulmonaires (17,6%) et 10 525 (31,4%) atteintes silicotiques ganglionnaires isolées. De manière plus précise, certains auteurs ont distingué les formes ne présentant que des nodules silicotiques ganglionnaires (ou lymph nodes-only silicosis) dénommées ci-après « silicose ganglionnaire isolée ou SGI ». Dans l'étude de Murray *et al.* (1991) la prévalence de SGI est 56,9% pour 28% de silicose pulmonaire. Dans l'étude de Cox-Ganser *et al.* (2009) elle est estimée à 20%, contre 39% pour la silicose pulmonaire. Dans une série autopsique plus importante de mineurs d'uranium, Taeger *et al.* (2011) rapporte parmi 4384 autopsies, une prévalence de 12,7% de SGI et de 53,6% de silicose pulmonaire. Dans une série de 2524 autopsies de mineurs d'uranium décédés de cancer broncho-pulmonaire, la prévalence des SGI s'établit à 14,9% pour 52% de SP.

Plusieurs éléments suggèrent que les SGI sont un stade précurseur de la silicose pulmonaire. Il existe dans la littérature des cas cliniques rapportant l'apparition d'adénopathies pathologiques, pouvant être calcifiées, avant l'apparition d'une silicose. C'est par exemple le cas de la publication de Seaton *et al.* (1998) qui décrit deux cas où les adénopathies ont précédé de manière documentée l'apparition d'une silicose pulmonaire massive. De manière plus probante, plusieurs études ont rapporté que les expositions cumulées à la silice étaient associées de manière significatives et positives à l'apparition d'un SGI et d'une SP (éventuellement associée à une silicose ganglionnaire (SG)). Ainsi, dans le travail de Taeger *et al.* (2011), les niveaux d'exposition cumulée à la silice étaient respectivement de 12,75, 14,71 et 20,55 mg.m⁻³-années pour respectivement les sujets sans silicose, avec une SGI et enfin une SP. Des résultats similaires sont également retrouvés par Mielke *et al.* (2018), avec des estimations respectives de 12,79 (±9,62), 15,13 (±9,50) et 20,84 (±9,91) pour les 3 groupes. Cox-Ganser *et al.* (2009) fait le même constat avec des expositions cumulées respectivement de 1000 (±985) particules.cm⁻³-années(pcca), 1769 (±1597) et 2681 (±1583). De manière intéressante, cette étude montre également l'existence d'une relation significative avec l'intensité moyenne de l'exposition à la silice cristalline (respectivement 91(±92) ppc, 164 (±124) ppc et 224 (±117) ppc) mais non avec la durée d'exposition. Ces trois études montrent également l'existence d'une relation dose-réponse significative entre l'exposition cumulée à la silice cristalline et la prévalence de la silicose pulmonaire associée à une SG. En ce qui concerne les SGI, il semble exister une relation dose-réponse pour les catégories d'expositions les plus faibles, mais suivi d'une décroissance, due à la prépondérance croissante des formes mixtes (SP et SG). Taeger *et al.* (2011) note quant à lui une relation négative entre SGI et l'exposition cumulée, expliquée là encore par l'augmentation significative des formes mixtes. Murray *et al.* (1991) met elle aussi en évidence une relation dose-réponse significative, cette fois avec la durée d'exposition à la silice, tant pour les formes mixtes que la forme ganglionnaire isolée, avec une pente relativement similaire. Il n'est pas retrouvé pour Cox-Ganser *et al.* (2009) ni Murray *et al.* (1991) de relation dose-réponse pour les formes isolées de silicose pulmonaire, mais le nombre de cas est faible dans les deux séries. Il est intéressant également de remarquer que, d'après Cox-Ganser *et al.* (2009), les formes mixtes sont globalement plus sévères en termes de silicose, alors que la sévérité des SGI est qualifiée de modérée. Les formes isolées de silicose pulmonaire sont quant à elle exclusivement peu sévères, pouvant indiquer une forme débutante particulière. Ce constat est toutefois limité par le faible nombre d'études et de cas disponibles dans la littérature.

Une troisième série d'observation repose sur la quantification de la silice dans les adénopathies et/ou le poumon. L'étude ancienne d'Antoine (1935), déjà citée, trouvait ainsi un rapport de 14 / 1 pour la charge en silice dans les ganglions par rapport au poumon. Verma *et al.* (2008), dans une étude autopsique de 29 cas retrouve un rapport de 2,4 (0,4-8,5) pour le pourcentage de silice, en faveur des adénopathies également. Ainsi le pourcentage de silice (par rapport à l'ensemble des poussières) dans les poumons est compris en moyenne entre 18 et 21% (minimum de 1%, maximum de 33%), alors qu'il est de 40% pour les ganglions avec un minimum de 11% et un maximum de 64%).

Ces trois types d'observations (clinique, relation dose réponse avec l'exposition cumulée et les deux formes de silicose, charge en silice respective des adénopathies et du poumon) sont donc en faveur d'une apparition première des nodules silicotiques dans les ganglions, puis progressivement dans le poumon, les formes ganglionnaires isolées se faisant d'autant plus rares que l'exposition est forte. Les formes isolées pulmonaires, peu fréquentes, semblent présenter des caractéristiques différentes. En accord avec ces observations, une des hypothèses avancées par la plupart des auteurs est l'apparition d'une fibrose progressive des ganglions, associée à la présence de nodules silicotiques, venant perturber l'épuration lymphatique de la silice, et par voie de conséquences, favorisant la rétention intra-pulmonaire de la silice, et l'apparition secondaire de la silicose pulmonaire.

La question suivante, une fois acquise cette hypothèse d'évolution naturelle de la silicose, est la question de la signification des SGI. En d'autres termes, s'agit-il d'une forme précoce et à part entière de la pathologie, ou d'un simple marqueur d'exposition. Deux études suggèrent qu'il s'agit bien d'une phase précoce de la pathologie. La première est celle de Cox-Ganser *et al.* (2009) qui montre que la présence d'une SGI est un facteur de risque de silicose pulmonaire avec un OR = 17,6 [8,7-35,8].

Plus encore, les différents modèles testés dans cette étude montrent que cette association persiste après prise en compte de l'exposition cumulée (OR = 5,62 [3,46-9,13]), mais également de la durée et de l'intensité de l'exposition ainsi que du délai écoulé depuis la dernière exposition (OR = 6,29 [3,91-10,12]). La seconde est celle de Mielke *et al.* (2018). En effet ces auteurs ont comparé la répartition histologique des cancers broncho-pulmonaires dans trois groupes de sujets : patients sans atteinte silicotique, patients avec une SGI, et enfin avec une silicose pulmonaire. Ils montrent ainsi que la répartition des 3 grands types histologiques principaux est similaire entre les sujets avec une SGI et une SP, alors qu'elle diffère des sujets sans silicose. Cette étude suggère donc une similarité des mécanismes en jeu dans la cancérogénèse bronchique, entre les SP et les SGI.

En conclusion, la revue de la littérature est en faveur de la reconnaissance des silicoses ganglionnaires isolées comme une forme débutante et à part entière de la silicose, constituant un facteur de risque indépendant de l'exposition de l'apparition de la silicose pulmonaire. De manière plus indirecte, la littérature suggère également que ces formes sont associées au cancer broncho-pulmonaire. Il paraît important de poursuivre les études considérant cette forme comme un stade précoce de la silicose, en particulier pour l'acquisition de connaissances vis-à-vis de pathologies associées à la silice comme les pathologies auto-immunes par exemple. La pratique pneumologique quotidienne devra intégrer une recherche plus systématique de nodules silicotiques fibrohyalins ou macrophagiques dans les adénopathies médiastinales ou hilaires, par des techniques appropriées (lors de l'investigation diagnostique de pathologies diverses (pneumopathies infiltrantes diffuses (Khamis *et al.*, 2019), cancer bronchique, sarcoïdose, etc.). Enfin, d'un point de vue pratique, ces constats posent la question de l'évolution de la prise en charge des pathologies associées à une exposition à la silice au titre de maladie professionnelle de la Sécurité Sociale, en considérant les SGI comme une des définitions de la silicose. La présence d'une SGI constitue également un argument suffisant, mais non nécessaire, à la prise en charge d'un cancer broncho-pulmonaire au titre de maladie professionnelle.

Intérêt(s) du scanner (TDM) par rapport à la radiographie dans le dépistage de la silicose

Une revue plus exhaustive des données d'imagerie disponible a été effectuée, en s'intéressant plus particulièrement aux données tomodensitométriques. Comme indiqué dans la synthèse de Leung *et al.* (2012), la radiographie pulmonaire (RP) reste l'examen le plus utilisé en pratique clinique pour l'imagerie de la silicose. De même, la classification BIT des images de pneumoconioses domine les études épidémiologiques sur cette pathologie. Pour autant, la faible sensibilité de la RP vis-à-vis de la silicose est bien documentée. L'étude la plus parlante en la matière est celle Hnizdo, Murray, *et al.* (1993). À partir d'une série autopsique de 557 mineurs d'or, la comparaison avec la RP montre que la sensibilité globale de celle-ci n'est jamais supérieure à 40 % selon les 3 lectures indépendantes effectuées. La sensibilité augmente avec le degré de silicose, allant de 20 % environ à 75 % environ pour un degré de faible à sévère, mais une proportion importante de silicoses sévères n'est pas non plus diagnostiquée par la RP. De manière intéressante, cette étude montre également que le taux de faux négatifs de la RP augmente avec la concentration moyenne de silice, pouvant atteindre 72 % chez les mineurs ayant une silicose modérée à l'autopsie, et une exposition de 20 ans à 0,5 mg/m³. Par comparaison, la tomodensitométrie thoracique semble plus sensible. Nous n'avons pas retrouvé d'études larges permettant de comparer autopsies et TDM. La TDM apparaît tout d'abord comme un outil plus précis de l'évaluation de certaines pathologies. C'est ainsi le cas pour la silicoprotéinoïse par exemple (Marchiori *et al.*, 2007) ou pour les pneumoconioses mixtes (Shida *et al.*, 1996). Certaines études ont également permis de mieux préciser la sémiologie tomodensitométrique de la silicose elle-même. Ainsi, un des points émergents est la présence de pneumopathie interstitielle diffuse chez des sujets exposés à la silice, ou en association avec la silicose. Dans l'étude d'Arakawa *et al.* (2007), un tel syndrome est identifié chez 11,5% des 243 patients porteurs d'une silicose ou d'une pneumoconiose mixte, dont 75% correspondent à un pattern de pneumopathie interstitielle commune (PIC). Sur le plan histologique, il est retrouvé aussi

bien un pattern de PIC que de pneumopathie non spécifique sur les quelques données anatomo-pathologiques disponibles. Une prévalence de 10% de PID en TDM est également retrouvée chez 563 sujets ayant une pneumoconiose (asbestose exclue) dans l'étude de Katabami *et al.* (2000). Dans les études comparant la RP à la TDM, la majorité d'entre elles rapportent une sensibilité plus importante de la TDM que la RP, pour les stades les plus précoces de la silicose. Ainsi, dès 1990, Remy-Jardin *et al.* (1990) montrait que chez 84 sujets mineurs, sans silicose radiologique, 30 présentait un syndrome micronodulaire en TDM. L'année suivante, Begin *et al.* (1991) rapportait que sur 32 sujets exposés à la silice pendant près de 30 ans, avec RP normale, 19 présentaient une silicose en TDM, alors que la silicose était par ailleurs confirmée par la TDM chez 12 sujets sur 13 avec une silicose en RP. Cette étude démontrait également une meilleure concordance pour les lectures en TDM, pour la présence de nodules pulmonaires par comparaison à la RP ($k = 0,612 (\pm 0,075)$ vs $0,394 \pm 0,061$, $p < 0,003$). Enfin, cette étude montrait une sensibilité un peu meilleure pour les TDM en haute résolution par rapport à la TDM conventionnelle. La supériorité de la TDM par rapport à la RP en termes de sensibilité a ensuite été confirmée par d'autres études, même s'il faut remarquer que celles-ci portent en général sur des petites séries de cas, avec un taux de faux négatifs par rapport à la RP variant de 25% à 60% environ selon les études (Antao *et al.*, 2004 : 44 cas, Gevenois *et al.*, 1994 : 83 cas, Lamers *et al.*, 1994 : 35 cas, Meijer *et al.*, 2011 : 79 cas). L'étude de Savranlar *et al.* (2004) portant sur 67 sujets montrait un taux de faux négatifs décroissant avec la sévérité de la silicose codée selon la classification BIT de la radiographie pulmonaire par rapport à la TDM : 60% de la classe 0/0, 36% pour les catégories 0/1 à 1/1 et 8% pour les catégories supérieures ou égales à 1/2, donnée également confirmée par Gevenois *et al.* (1994).

La meilleure sensibilité de la TDM n'est cependant pas retrouvée par toutes les études. C'est le cas en particulier de celle de Begin *et al.* (1987) qui porte sur 58 sujets, mais la technique, aujourd'hui dépassée, ne comportait que 10 coupes épaisses et 10 coupes fines, ce qui réduit la performance de l'examen.

Enfin, la majorité des études confirment une meilleure visualisation des images de silicose (stade) et également des complications associées comme l'emphysème (Gevenois *et al.*, 1994, Meijer *et al.*, 2011).

Au vu de cette revue de la littérature, l'examen TDM du thorax apparaît donc comme plus approprié dans le diagnostic de la silicose et de ses complications. Pour autant, il n'a pas été retrouvé d'études s'intéressant plus spécifiquement au dépistage de cette pathologie par TDM. Certaines des études citées ci-dessus montrent que, chez des sujets exposés pendant 20 à 30 ans à la silice, avec radiographie pulmonaire normale, le scanner thoracique peut mettre en évidence la présence de silicose notamment sous la forme micronodulaire.

Du point de vue du dépistage, l'étude de Hnizdo, Murray, *et al.* (1993) est particulièrement intéressante. À partir d'une série autopsique de 988 mineurs, elle permet d'estimer la prévalence de silicose au bout de 20 ans d'exposition à moins de 1% pour une exposition à 0,1 mg.m, environ 5% pour une exposition à 0,2 mg.m, environ 25% pour une exposition à 0,3 mg.m, plus de 65% pour une exposition à 0,4 mg.m et > 80% pour une exposition à 0,5 mg.m. Pour une durée d'exposition de 30 ans, les pourcentages sont respectivement 1 à 2%, environ 8%, 35%, 77% et plus de 90%. Toutefois, les deux recommandations de surveillance que nous avons identifiées dans la littérature portent toutes les deux sur la radiographie pulmonaire. La première (Wagner *et al.*, 1996) préconise une radiographie pulmonaire à l'embauche puis dans les 2 à 3 ans suivant le début de l'exposition, puis dans les 2 à 5 ans par la suite. La seconde recommandation (Raymond *et al.*, 2006) préconise une surveillance par la radiographie pulmonaire uniquement chez les sujets ayant été exposés à une concentration supérieure à 0,05 mg.m. La fréquence recommandée est de tous les trois ans pour les sujets ayant moins de 10 ans d'ancienneté d'exposition et de tous les deux ans pour ceux ayant une ancienneté supérieure ou égale à 10 ans. Cet auteur recommande également une radiographie pulmonaire à l'embauche et dans l'année suivant le début de l'exposition. L'éventuel bénéfice d'un tel dépistage de la silicose par TDM n'a pas été évalué à notre connaissance. Outre les conséquences médico-sociales associées au diagnostic (indemnisations pour silicose en maladie professionnelle), le diagnostic des complications associées (en particulier la BPCO ou l'emphysème) peut présenter un avantage pour le patient du fait de la prise en charge de ces

affections. L'intérêt du dépistage par TDM de populations ayant été exposées à la silice mériterait donc probablement d'être évalué.

12.3.1.2.8 Conclusions

D'après l'analyse des données de la littérature, l'OSHA (2013) conclut que :

- Le lien causal entre exposition par voie respiratoire à la silice cristalline et silicose est bien établi. La silicose résulte spécifiquement de l'inhalation de silice sous forme cristalline.
- Plusieurs facteurs d'exposition sont associés positivement à la progression de la silicose et sont également impliqués dans l'initiation de la pathologie : (1) la concentration moyenne de silice cristalline ; (2) l'exposition cumulée à la silice cristalline alvéolaire ; (3) la durée d'exposition professionnelle (durée d'occupation d'un poste).
- Une fois la silicose diagnostiquée, la progression de la pathologie se poursuit, même en l'absence d'exposition additionnelle. Les sujets atteints de silicose exposés une fois la maladie déclarée sont néanmoins plus susceptibles de voir leur pathologie progresser par rapport à ceux qui n'ont pas subi d'exposition additionnelle.
- Il existe une association positive entre la diminution de la fonction pulmonaire (mesurée par EFR) et l'observation radiologique de lésions silicotiques classées dans les catégories 2 ou 3 sur l'échelle du BIT.

Les revues récentes analysées confortent les éléments présentés dans les conclusions de l'OSHA. Des éléments complémentaires concernant les liens entre exposition à la silice cristalline et sévérité/progression de la pathologie sont disponibles (Leung *et al.*, 2012 ; Maciejewska, 2014).

La revue de Mossman *et al.* (2013) a conclu, sur la base d'études épidémiologiques et expérimentales qu'une différence d'effet inflammatoire ou fibrosant entre le quartz et la cristobalite n'est pas démontré.

Plusieurs études épidémiologiques décrivent des relations dose-réponse significatives entre exposition cumulée à la silice cristalline, exprimée en $\text{mg.m}^{-3}\text{-année}$, et silicose observée par radiologie pulmonaire (pour une exposition cumulée inférieure à $1 \text{ mg.m}^{-3}\text{-année}$) ou mortalité par silicose (à partir d'une exposition cumulée à la silice cristalline de $0,02 \text{ mg.m}^{-3}\text{-année}$). Les variations entre les différentes estimations sont dues aux différences de définitions employées pour l'estimation des expositions cumulées, à la diversité des secteurs étudiés, aux caractéristiques des études et à leur design (en particulier la durée d'exposition ou de suivi), au caractère longitudinal ou transversal et à la prise en compte de facteurs additionnels variables d'une étude à l'autre.

Plusieurs études questionnent la pertinence de l'utilisation du scanner (TDM) par rapport à la radiographie pulmonaire standard dans le dépistage de la silicose. Ce constat ne concerne pas spécifiquement la silicose mais les fibroses en général.

12.3.1.3 Autres pathologies interstitielles

12.3.1.3.1 *Pneumopathies infiltrantes diffuses (PID)*

Les pneumopathies infiltrantes diffuses (ou pneumopathies interstitielles diffuses) sont des pathologies caractérisées au niveau histopathologique par la présence d'une infiltration diffuse, le plus souvent au niveau de l'*interstitium* pulmonaire, plus rarement au niveau des espaces aériens distaux alvéolaires et bronchiolaires.

Au sein de ce groupe de pathologies, la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une maladie rare³⁹ mais particulièrement grave, avec un pronostic catastrophique (décès en moyenne dans les 5 ans). La FPI est caractérisée par un profil clinique (âge > 65 ans, une exposition à la fumée de tabac), radiologique (atteinte des bases sous forme de rayon de miel, bronchiectasies de traction) et un aspect de « pneumopathie infiltrante commune » (PIC ; « usual interstitial pneumonia » ou UIP) au scanner thoracique haute résolution ou à l'histopathologie (c'est-à-dire une juxtaposition de fibrose périlobulaire sous pleurale et de zones conservées avec foyers fibroblastiques).

La question actuellement discutée est l'association entre la FPI et certaines expositions professionnelles, en particulier à la silice et à l'amiante, comme facteurs causaux potentiels (Gulati *et al.*, 2015). Il existe cependant un faisceau d'arguments suggérant une association entre ces pathologies et des expositions professionnelles à la silice cristalline. L'étude épidémiologique de Baumgartner *et al.* (2000) retrouve, sur 248 cas de fibrose pulmonaire idiopathique comparés à 491 témoins, une association significative (OR 3,9) avec les activités de taille et polissage de la pierre. Il en est de même dans l'étude de Hubbard *et al.* (1996) (citée par Gulati *et al.*, 2015) avec un OR de 1,76 pour cette activité. Une autre étude, en milieu agricole, (Schenker, 2000) montre une association de pathologies interstitielles fibrosantes avec le travail de mise à niveau (labourage, sarclage) de sols secs et siliceux (pour le conducteur d'engin, l'exposition moyenne à des particules de quartz alvéolaire (<10µm) a été évaluée à 2 mg.m⁻³ ; en cabine fermée, l'exposition moyenne est ≤ 0,05 mg.m⁻³). Il faut noter que dans ces sols la silice cristalline peut représenter 20% des particules de poussières, les 80% restant étant des silicates. Dans cette revue générale où est évoquée la notion de « fibrose pulmonaire » est d'ailleurs rapportée une atteinte des petites voies aériennes lorsque des prélèvements ont été effectués. Dans l'étude de Baumgartner *et al.* (2000) ciblant les FPI, un OR de 1,6 a été retrouvé avec les activités d'agriculture/élevage.

En conclusion, plusieurs études rapportent une association entre une exposition professionnelle à la silice cristalline et la présence d'une PID de type FPI. Cependant, les données actuellement disponibles ne permettent pas d'expliquer clairement cette association et plusieurs points nécessitent d'être précisés :

- Les critères de diagnostic de FPI sont devenus plus stricts en 2011 (Raghu *et al.*, 2011.) et la plupart des études sont antérieures à l'établissement de cette nouvelle classification. Il est donc nécessaire de réaliser de nouvelles études en tenant compte des critères actuels.
- La plupart des études portent sur des effectifs restreints ou sont basées sur des évaluations des expositions professionnelles imprécises ou incomplètes.

12.3.1.3.2 *Sarcoïdose*

La sarcoïdose est une maladie multi-systémique caractérisée par la formation de granulomes épithélioïdes sans nécrose, dérivés de macrophages, dans un contexte d'immunoréactivité lymphocytaire T, avec en particulier médiation par l'interféron gamma (IFN-γ). Il s'agit d'une maladie rare, ubiquitaire, dont l'incidence (en France) est estimée aux alentours de 16,5 / 100 000 chez les hommes et 19 / 100 000 chez les femmes. Il existe des variations significatives selon la région du monde, l'âge et l'origine ethnique. Les atteintes intrathoraciques (ganglions médiastinaux, poumons) et cutanées prédominent (Valeyre *et al.*, 2014).

³⁹ Prévalence évaluée à >8/105 (vs 3,5/105 pour les pneumoconioses) dans un département de périphérie parisienne (Duchemann *et al.*, 2017)

Les causes en sont encore inconnues, cependant la conjonction de facteurs génétiques, infectieux et/ou environnementaux est maintenant une donnée bien admise (Valeyre *et al.*, 2014), les deux organes cibles de la maladie, l'appareil respiratoire et la peau, étant d'ailleurs ceux en contact direct avec l'environnement. Parmi ces facteurs environnementaux, l'exposition à la silice est un de ceux qui se trouvent particulièrement suspectés (Vincent *et al.*, 2002).

Cette suspicion repose sur :

- Des cas d'association de silicose avec une sarcoïdose (ayant d'ailleurs fait proposer le terme de silico-sarcoïdose dans ce contexte) (Basset, 2018, Quero *et al.*, 2002) ;
- Une histoire clinique récente d'une femme de 44 ans, ayant plusieurs chats et exposée à une litière pour chats contenant de la silice. Cette femme a développé une granulomatose pulmonaire évocatrice d'une sarcoïdose dont l'analyse de la biopsie pulmonaire a montré la présence de silice cristalline. Suite à l'observation d'une amélioration des signes cliniques après soustraction de l'exposition à la litière contenant de la silice et des récurrences après chaque nouvelle exposition, le changement par une litière sans silice a finalement permis l'amélioration durable de cette granulomatose-sarcoïdose (Drent *et al.*, 2012) ;
- L'association fréquente et connue depuis longtemps entre « particules de silice cristalline » et « granulomes de sarcoïdose cutanée » fait s'interroger sur la chronologie d'apparition des événements pathogènes : est-ce le dépôt de silice ou la sarcoïdose qui apparaît en premier (Payne *et al.*, 1983, Colboc *et al.*, 2019) ?

Hormis les reports de cas, les études sont rares :

- Une première étude islandaise concerne les employés d'une usine traitant de terre de diatomée ayant différents niveaux d'exposition à la silice cristalline (cristobalite principalement). Il s'agit d'une étude cas-témoins (8 sarcoïdoses-70 témoins) qui montre une association significative entre exposition et sarcoïdose (OR = 13,2, 95% CI 2,0 à 140,9) (Rafnsson *et al.*, 1998).
- Aucune association entre mortalité par sarcoïdose et exposition à la silice cristalline n'a été mise en évidence dans l'étude de Calvert *et al.* (2003) (sarcoïdoses 2 036, témoins 10 165 ; 93,3% ayant eu une faible exposition ; régression logistique). La mortalité a été étudiée à partir de plus de 4,5 millions de certificats de décès de 25 états américains pendant la période 1984-1995 et les données d'exposition à la silice cristalline ont été extraites des données professionnelles enregistrées sur ces certificats. Un biais de cette étude réside dans le fait que la sarcoïdose touche principalement les personnes jeunes, avec une résolution spontanée ou après un court traitement dans plus de 90% des cas. Il est donc difficile d'explorer statistiquement, par ce type d'étude, le rôle possible des expositions à la silice cristalline dans la mortalité par sarcoïdose.
- L'association entre l'exposition aux « poussières inhalées » et des tableaux cliniques de sarcoïdose thoracique ou multiviscérale a été rapportée dans les études qui se sont intéressées au suivi des pompiers de New-York consécutif à l'attentat du World Trade Center. Parmi ces pompiers une incidence plus élevée de maladies « sarcoid like », plus multiviscérales qu'habituellement, a été observée (Izbicki *et al.*, 2007; Hena *et al.*, 2018). Bien que les poussières générées lors de cette catastrophe constituent un mélange très hétérogène, l'association de la silice cristalline (ou plutôt sous forme de silicates ?) avec des réactions granulomateuses sarcoïdiques est maintenant admise, mais sans que l'on ne dispose d'autres données épidémiologiques en milieu professionnel ou en population générale (Newman *et al.*, 2012).

12.3.1.4 Pathologies respiratoires autres que la silicose et non malignes

12.3.1.4.1 *Pathologies chroniques obstructives*

L'exposition à la silice cristalline a été associée à un risque augmenté de pathologies respiratoires non cancéreuses, notamment la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). La BPCO est un état pathologique caractérisé par une obstruction permanente et progressive des voies aériennes. Les patients atteints peuvent présenter un emphysème, une bronchite chronique, ou les 2. Les contributions relatives de l'emphysème et de la bronchite chronique à la BPCO sont difficiles à évaluer. Ces pathologies d'apparition progressive sont liées à la répétition des expositions et touchent des zones de plus en plus profondes de l'arbre respiratoire jusqu'à causer un emphysème. La chronologie d'apparition de ces différentes atteintes est présentée ci-après.

Maladie des petites voies aériennes (MPVA)

L'inhalation de particules de silice cristalline entraîne l'apparition de troubles au niveau de la muqueuse bronchique.

Les **maladies des petites voies aériennes (MPVA)** touchent les bronches les plus petites et les bronchioles. Elles sont caractérisées par une inflammation bronchique et une altération de l'épuration mucociliaire. L'hyperréactivité au niveau de la muqueuse bronchique induit une altération des défenses immunitaires et entraîne une inflammation avec phénomène de remodelage au niveau de la muqueuse bronchique.

Le dépistage se fait par exploration fonctionnelle respiratoire (EFR), en utilisant la technique de la boucle débit-volume (méthode très peu représentée dans les études épidémiologiques).

Bronchite chronique et BPCO

L'inflammation progresse et atteint les bronches de plus gros calibre.

La **bronchite chronique simple** est une inflammation chronique des bronches et des bronchioles. La sécrétion de mucus, de plus en plus abondante afin d'éliminer les particules de silice cristalline, est responsable d'infections récidivantes entraînant des bronchites à répétition.

La bronchite chronique est caractérisée cliniquement par une toux grasse accompagnée d'expectorations pendant une durée d'au moins 3 mois consécutifs par an, depuis au minimum 2 années consécutives et en l'absence d'un autre problème pulmonaire. Avec le temps, les lésions bronchiques s'étendent progressivement à toutes les bronches et la maladie évolue plus ou moins lentement vers l'insuffisance respiratoire chronique.

Le dépistage se fait sur la base du tableau clinique : observation d'une toux expectorante durant plus de 3 mois par an, pendant 3 ans.

La **broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)** est la répétition de bronchites simples entraînant l'apparition d'une obstruction bronchique. Il s'agit d'un état pathologique caractérisé par une obstruction permanente et progressive des voies aériennes.

Le dépistage se fait sur la base du tableau clinique (toux et crachats) et via la mesure de l'obstruction bronchique à l'EFR (VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde ; rapport de Tiffeneau : VEMS/CV ou capacité vitale).

Emphysème

Une altération des alvéoles peut ensuite survenir. Elle est causée par l'obstruction des voies aériennes les plus périphériques (bronchioles terminales) avec distension par phénomène de trappage à l'intérieur des alvéoles, à laquelle s'ajoute des phénomènes de lyse cellulaire pouvant aller jusqu'à la destruction des alvéoles (emphysème).

L'emphysème est une affection pulmonaire caractérisée par une destruction des parois alvéolaires. Un emphysème peut être localisé à une partie du poumon ou diffus à l'ensemble de l'appareil pulmonaire.

On distingue 2 types d'emphysèmes :

- **Emphysème congénital** (« **génétique** ») dit **pan-lobulaire** par déficit en anti-enzymes (ex : alpha-anti-trypsine) chargées d'interrompre les réactions de défense contre les infections ;
- **Emphysème centro-lobulaire**, consécutif à des maladies chroniques du poumon (BPCO, asthme...) et qui concerne notamment l'exposition à la silice cristalline.

L'emphysème se manifeste par une dyspnée à l'effort et peut s'avérer invalidant pour les personnes atteintes avec le développement d'une insuffisance respiratoire, voire d'une insuffisance cardiaque.

L'emphysème est caractérisé par une altération de la diffusion des gaz. Les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) et notamment la mesure de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO ou TCO / étude de la diffusion des gaz de part et d'autre de l'alvéole et du capillaire), révèlent la présence d'anomalies de diffusion des gaz, entraînant une hypoxémie et une hypercapnie aboutissant finalement à l'insuffisance respiratoire chronique.

L'emphysème est caractérisé par l'observation à la radiographie thoracique de la présence d'un élargissement anormal et permanent des espaces aériens distaux au-delà d'une bronchiole terminale, accompagné par la destruction des parois alvéolaires et sans fibrose évidente.

Le diagnostic de l'emphysème est réalisé à l'aide du scanner thoracique (TDM) qui permet d'observer les zones de destruction du tissu pulmonaire (plus spécifique qu'à la radiographie).

Épidémiologie

D'après Fuhrman *et al.* (2010), la prévalence de la BPCO serait de l'ordre de 5 à 10% de la population française adulte de plus de 45 ans.

Si le principal facteur de risque de BPCO est le tabagisme, le rôle des expositions professionnelles en tant que facteur étiologique est de plus en plus documenté. Ainsi, d'après Ameille *et al.* (2006), la fraction de BPCO attribuable à des expositions professionnelles a été estimée entre 15 et 20%.

La silice cristalline (au même titre que les poussières de charbon, les poussières de coton, de céréales et les endotoxines) fait partie des principales nuisances professionnelles associées à un risque accru de BPCO (Ameille *et al.*, 2006; Boschetto *et al.*, 2006). D'après Hnizdo *et al.* (2003), l'exposition chronique à des poussières de silice cristalline par voie respiratoire induit l'apparition d'une bronchite chronique, d'un emphysème et/ou d'une maladie des petites voies aériennes.

12.3.1.4.2 Tuberculose et autres infections respiratoires

Parmi les nombreuses infections bactériennes ou fongiques survenant en complication d'une silicose, celle par le bacille tuberculeux (bacille de Koch ou BK), encore appelée silicotuberculose, est la plus fréquente (comparativement aux autres mycobactéries atypiques, nocardioses ou encore cryptococcoses).

L'atteinte des fonctions phagocytaires des macrophages sous l'action des particules de silice cristalline est considérée comme l'une des principales explications de mécanisme d'action. Des modèles animaux ont suggéré que le TNF- α jouait un rôle important dans les atteintes du parenchyme pulmonaire dues à la silice. Chez l'homme, le relargage local de TNF- α a pu être montré comme coïncidant avec la pathogénie de la maladie. Mais Wu *et al.* (2008) ont réalisé une étude qui n'a pas retrouvé de modifications des gènes associés au polymorphisme de la production de cette cytokine. Pour Chavez-Galan *et al.* (2013), l'exposition à la silice cristalline limite la capacité des macrophages à contrôler la croissance des bacilles tuberculeux. Cette exposition réduit l'expression de TLR2, Bcl-2 et Mcl-1, mais augmente celle des molécules JNK1 et ASK1 dans les macrophages. Enfin, lorsque les macrophages pré-exposés ont été infectés par le bacille tuberculeux, les concentrations d'expression de TNF α , IL-1 β et caspase-9 ont augmenté. Ce profil pro-inflammatoire du macrophage déséquilibre la voie de l'apoptose / nécrose. Prises ensemble, ces données

suggèrent que les macrophages exposés à la silice cristalline sont sensibilisés à la mort cellulaire par la voie de signalisation dépendante de la kinase MAPK. La sécrétion de TNF- α et d'IL-1 β par les macrophages infectés par le bacille favorise la nécrose et cette dérégulation des voies de la mort cellulaire peut favoriser la libération de bacilles viables, conduisant ainsi à la progression de la tuberculose.

Parmi les études épidémiologiques récentes, Calvert *et al.* (2003) a comparé les taux de mortalité due à la tuberculose chez des travailleurs exposés aux poussières de silice cristalline. Le taux de mortalité standardisé (standardized mortality ratio, SMR) était de 3,11 (IC 95% : 1,38 - 7,01) et l'OR de 39,5 (IC 95% : 16,9 - 92,4) si l'on comparait la mortalité chez les porteurs de silicotuberculose à celle d'un groupe témoin sans silicose (Calvert *et al.*, 2003). Le risque de développer une silicotuberculose est augmenté également en cas de co-infection par le VIH (Park *et al.*, 2009; Girdler-Brown *et al.*, 2008). Le tabagisme associé semble également augmenter le risque de développer une tuberculose chez un silicotique mais nécessite des études de confirmation (Tse *et al.*, 2014). L'infection à VIH est probablement le facteur principal responsable de la rapidité avec laquelle on constate une augmentation de la proportion de tuberculoses lors d'autopsies - 10 fois plus chez les mineurs africains noirs entre 1975-1979 et 2005-2009 après ajustement en fonction de l'âge, de la durée du service et de la silicose (Ehrlich *et al.*, 2018). Le recul de la tuberculose au cours de la dernière période de 2010 à 2014 est vraisemblablement attribué à la généralisation du traitement antirétroviral dans l'industrie minière et dans les établissements de soins de l'État. Cependant, dans la mesure où l'industrie minière de l'or perd de nombreux emplois, un effet « travailleur sain » (healthy worker effect) peut participer à cette baisse, c'est-à-dire un biais de sélection de la main-d'œuvre active occupée en faveur des personnes ayant le meilleur état de santé.

En Chine, la ville de Jingdezhen est réputée pour la fabrication de porcelaines depuis plus de mille ans. Zhang *et al.* (2008) ont pu étudier 4 851 salariés de trois entreprises fabriquant ces produits embauchés entre le 1er janvier 1972 et le 31 décembre 1974 jusqu'à fin 2003. Ils ont pu ainsi étudier la mortalité par maladies infectieuses à côté des maladies cancéreuses et cardiovasculaires et retrouver que 5 % des décès de cette cohorte était en rapport avec une maladie infectieuse. Parmi les 2 938 salariés exposés aux poussières de silice cristalline, le risque relatif de décès dû à la tuberculose était de 1,81 (95 % IC : 1,34-2,45) par comparaison aux non-exposés. Ce risque augmente avec la durée du suivi : de 1,58 lors d'une première publication en 1989, puis de 2,60 en 1994, il atteint 3,88 en 2003 par comparaison cette fois avec la population chinoise dans son ensemble dont le taux de mortalité par tuberculose a baissé durant la même période, allant de 8,75 ‰ en 1980 à 2,63 ‰ dans les années 90. Ce risque de mortalité par tuberculose augmente avec les niveaux d'exposition passant de 1,5 pour les plus faibles expositions à 2,2 pour les expositions dépassant 220 mg.m-années. Même chez les salariés ne présentant pas de silicose, le taux de mortalité par tuberculose pulmonaire dans cette cohorte (1,81 ‰) était plus élevé que chez les mineurs de fer (0,21 ‰) ou les mineurs d'étain (0,48 ‰).

Le risque de développer une silicotuberculose augmente avec le temps d'exposition et la dose de silice cristalline inhalée (teWaternaude *et al.*, 2006; Maciejewska, 2014). Yarahmadi *et al.* (2013) ont réalisé une étude en Iran chez les patients tuberculeux de la province du Lorestan. Ceux qui ont été exposés aux poussières de silice cristalline ont été répartis en 3 groupes selon leur niveau d'exposition, représentant 32 types d'exposition professionnelle. La mise en évidence d'une tuberculose authentifiée est plus importante non seulement chez les patients atteints de silicose, mais également chez les non-silicotiques mais exposés à la silice : Odds ratio de 4,08 (IC 95 % : 2,44 – 5,85) pour les silicotiques et 2,85 (IC 95 % : 1,13 – 3,42) pour ceux qui ont été exposés sans être silicotiques. Le risque est significativement augmenté après une durée d'exposition supérieure à 15 années et augmente avec le niveau d'exposition (de 2,18 pour les expositions faibles à 4,35 pour les fortes expositions). Toujours en Iran, Farazi *et al.* (2015) ont confirmé ces données : une étude transversale a été réalisée sur des travailleurs exposés à la silice dans la province centrale de l'Iran en 2011-2012. La méthode d'échantillonnage n'a pas été randomisée et a pris en compte tous les travailleurs exposés à la silice au moins 6 mois. L'étude a été réalisée par questionnaire, examen clinique, spirométrie, radiographie pulmonaire et recherche de contact avec le bacille de la tuberculose. Au total, 3 121 travailleurs ont été inclus dans l'étude, l'âge moyen des participants était

de $43,1 \pm 12,4$ ans et la durée moyenne de l'emploi de $14,9 \pm 6,8$ ans. La prévalence de la tuberculose chez les travailleurs exposés à la silice sans silicose était de 172 cas pour 100 000 et chez ceux atteints de silicose, de 917 cas pour 100 000 personnes. L'incidence de la tuberculose chez les travailleurs seulement exposés à la silice était de 69 cas pour 100 000 personnes et de 459 cas pour 100 000 personnes en cas de silicose avérée. La fréquence des cas de tuberculose latente et de tuberculose pulmonaire était plus élevée chez les plus de trente ans ($p = 0,02$), chez les travailleurs ayant une durée d'emploi supérieure à 10 ans ($p = 0,004$), chez les travailleurs exposés à une durée supérieure à 5 ans ($p = 0,03$) et chez les fumeurs ayant consommé plus de 5 paquets-années ($p = 0,01$).

Le risque dépend également du métier exposant à la silice comme l'a montré Nasrullah *et al.* (2011) dans une étude épidémiologique longitudinale réalisée aux États-Unis. Les auteurs ont utilisé les données sur les causes de décès multiples du Centre national des statistiques de la santé pour la période 1968-2006 concernant les personnes décédées âgées de 25 ans ou plus. Ils ont calculé les taux de mortalité standardisée (SMR), en utilisant les informations disponibles sur les industries et les professions des personnes décédées déclarées dans 26 États de 1985 à 1999. Parmi les 16 648 décès dus à la silicose, 2 278 (13,7%) avaient une tuberculose respiratoire figurant sur le certificat de décès. Parmi les décès par tuberculose et tuberculose respiratoire, 1 666 personnes décédées (73,1%) étaient âgées de plus de 65 ans, 2 255 (99,0%) étaient des hommes et 1 893 (83,1%) étaient de race blanche. Les décès dus à la tuberculose respiratoire et à la tuberculose ont diminué de 99,5% au cours de la période de l'étude ($p < 0,001$ pour la tendance temporelle), passant de 239,8 par an en 1968-1972 à 1,2 par an en 2002-2006, aucun décès n'ayant été signalé en 2006. Le ratio de mortalité proportionnelle (PMR pour « Proportionate mortality ratio ») le plus élevé pour le décès par tuberculose-pneumopathie respiratoire était associé à l'industrie des « produits minéraux non métallifères et à base de pierre » (PMR = 73,7, IC 95% : 33,8 -139,8) (Tableau 91).

La baisse substantielle de la corrélation entre la silicose et la tuberculose respiratoire reflète probablement les mesures de prévention et de contrôle de ces deux maladies.

Cependant, même des expositions assez brèves peuvent faciliter l'apparition d'une tuberculose chez des ouvriers exposés. Ainsi, Ngosa en Zambie décrit chez des mineurs de cuivre une augmentation de l'incidence de cas de tuberculose authentifiée même après une durée d'exposition de seulement 5 ans (Ngosa *et al.*, 2016). Le niveau médian de poussière de silice respirable était de $0,3 \text{ mg.m}^{-3}$ (de $0,1$ à $1,3 \text{ mg.m}^{-3}$). La prévalence globale de la tuberculose pulmonaire était de 9,5%. Les auteurs retrouvent une association statistiquement significative lors des expositions cumulées les plus élevées aux poussières de silice respirable (OR = 6,4 (IC 95% 1,8-23)) et une prévalence croissante de la maladie avec des niveaux cumulés croissants de poussières de silice cristalline alvéolaire (tendance $< 0,01$). Là aussi, les auteurs mettent en évidence une association statistiquement significative entre le tabagisme et la survenue de la tuberculose avec un OR = 4,3 (IC à 95% de 1,9 à 9,9).

De plus, cette baisse peut n'être qu'apparente et due à un biais : l'effet « travailleur sain ». En effet, Knight en 2015 a pu reprendre les études réalisées chez les mineurs aurifères d'Afrique du Sud réalisées en 1984 puis en 2000 et les comparer avec une nouvelle étude qu'il a publiée en 2015 (Knight *et al.*, 2015). La baisse de prévalence de la silicose était en opposition avec les résultats des études autopsiques. L'explication de cette discordance réside dans le fait que les mineurs malades n'étaient pas pris en compte dans l'étude de prévalence, ayant quitté leurs emplois soit du fait de leur état respiratoire, soit du fait d'une inaptitude réglementaire lors d'une silicotuberculose. La grande population d'anciens mineurs d'or est susceptible de présenter un risque de tuberculose élevé tout au long de la vie, résultant d'une exposition antérieure à de la poussière de silice cristalline respirable, même en l'absence de silicose radiologique, ainsi que d'un risque de silicose nouvelle ou progressive après le départ de l'exploitation aurifère. En conséquence, les études sur la trajectoire à long terme de la silicose et de la tuberculose doivent inclure les anciens mineurs d'or, pour mieux comprendre l'apparition de la maladie après la fin de l'emploi, la progression de la maladie et son impact sur la fonction pulmonaire et la survie.

Tableau 91 : Activités professionnelles et industries associées à des décès par silicotuberculose aux Etats-Unis^a entre 1985 et 1999 (d'après Nasrullah *et al.* (2011))

Secteur d'activité ou profession	Nombre de décès	Ratio de mortalité proportionnelle ^b (PMR)	Intervalle de confiance à 95% ^c
Secteurs d'activité (Codes secteur du « Census Bureau » ⁴⁰)			
Produits minéraux et minéraux non métalliques divers (262)	9	73,65	33,79-139,76
Fonderies de fer et d'acier (271)	7	30,45	12,23-62,78
Hauts fourneaux, aciéries, laminoirs et finisseurs (270)	6	4,5	1,65-9,81
Autre ^e	44		
Profession (Codes métiers du « Census Bureau »)			
Concasseurs et opérateurs de broyeuse (768)	7	142,34	57,16-293,48
Opérateurs de machines minières (616)	7	9,53	3,83-19,64
Machinistes (637)	6	5,72	2,10-12,47
Ouvriers, sauf construction (889)	10	2,43	1,17-4,47
Concierges et agents de nettoyage (453)	5	1,89	0,61-4,41
Autres ^e	31		

a : Alaska, Colorado, Georgie, Hawaii, Idaho, Indiana, Kansas, Kentucky, Maine, Missouri, Nebraska, Nevada, New Hampshire, New Jersey, Nouveau Mexique, Caroline du Nord, Ohio, Oklahoma, Rhode Island, Caroline du Sud, Tennessee, Utah, Vermont, Washington, and Virginie occidentale.

b : Ajusté sur l'âge, le sexe et la race.

c : Calculé en supposant une distribution des données suivant la loi de Poisson.

d : Le secteur d'activité et la profession n'était pas rapporté dans 1 certificat de décès.

e : Inclut les professions et secteurs d'activité avec moins de 5 décès.

Le diagnostic de tuberculose active sur silicose est difficile, du fait de manifestations cliniques non spécifiques et de lésions radiologiques qui peuvent être difficiles à distinguer de celles de la silicose. L'endoscopie avec lavage broncho-alvéolaire, associée à une biopsie transbronchique, sont des outils d'aide au diagnostic (Elkard *et al.*, 2016). Dans les pays à faible prévalence de tuberculose, se pose l'intérêt des tests de dépistage des formes latentes par détection de l'IGRA (interféron gamma). Ringshausen *et al.* (2013) a ainsi réalisé en Allemagne une recherche de tuberculose latente chez 118 patients reconnus porteurs de silicose et sans tuberculose connue. Compte tenu de la prévalence élevée de la tuberculose latente, de l'absence d'exposition récente au bacille de Koch, et de l'incidence actuellement faible de la tuberculose dans les pays comme l'Allemagne, l'étude fournit des preuves de la persistance de réponses spécifiques à l'IGRA, même des décennies après une exposition potentielle. Cependant, la valeur clinique des tests IGRA actuels dans la population d'étude, bien que probablement limitée, reste incertaine.

Les facteurs de risque de contracter une tuberculose quand on est porteur d'une silicose sont le sexe masculin, l'âge et les antécédents de tuberculose pulmonaire ou pleurale (Melo *et al.*, 2016). La question reste posée de la mise en place d'un traitement prophylactique contre la tuberculose chez des ouvriers exposés ou ayant été exposés à la silice cristalline, compte tenu des risques en particulier d'hépatotoxicité des traitements. Pour Barboza *et al.* (2008), il est nécessaire de prendre

⁴⁰ Equivalent nord-américain du système NAF de codification des activités françaises (North American Industry Classification System (NAICS)).

en compte une induration supérieure à 10 mm au test tuberculinique chez une personne silicotique sans antécédent connu de tuberculose. Faut-il aussi proposer un traitement prophylactique chez toute personne ayant été exposée plus de 10 ans à des niveaux élevés de silice ? La question reste posée.

Le traitement est prolongé de 3 mois en moyenne par rapport au traitement standard classique (Hnizdo *et al.*, 1999). Mais la prévention reste l'abaissement des expositions aux poussières de silice comme le rappelle le BIT au sein de l'OMS (Gottesfeld *et al.*, 2011).

12.3.1.4.3 Synthèse des données issues des rapports de référence (OSHA, 2013, CIRC, 2012, SWEA, 2014)

L'OSHA s'est intéressée dans son rapport aux liens entre l'exposition à la silice cristalline et la bronchite chronique, l'emphysème ou encore les altérations de la fonction respiratoire. Ce rapport discute également la mortalité par pathologies respiratoires non malignes. Les éléments principaux sont présentés ci-après.

Étude des associations entre bronchite chronique et exposition à la silice cristalline

L'OSHA n'a identifié aucune étude longitudinale sur la relation entre l'exposition à la silice cristalline et la bronchite mais plusieurs études transversales ont été recensées. Les résultats de ces études divergent et se répartissent équitablement entre celles qui rapportent une association entre l'exposition à la silice cristalline et la bronchite chronique et celles qui n'ont pas mis en évidence une telle relation.

Plusieurs études rapportent une relation qualitative ou semi-quantitative entre l'exposition à la silice cristalline et la bronchite chronique. Sluis-Cremer *et al.* (1967) ont observé une différence significative entre la prévalence de la bronchite chronique chez les hommes, fumeurs, d'une ville minière aurifère d'Afrique du Sud exposés à la poussière et les hommes non exposés à la poussière. Cette prévalence accrue n'a pas été observée chez les non-fumeurs. Une autre étude sur les mineurs d'or sud-africains (Wiles *et al.*, 1977) indique au contraire, que la prévalence de la bronchite chronique augmente de façon significative avec l'augmentation de la concentration de poussières et de l'exposition cumulée aux poussières chez les fumeurs, les non-fumeurs et les ex-fumeurs. De même, une étude sur les mineurs d'or d'Australie occidentale rapporte que la prévalence de bronchite chronique est significativement augmentée (calcul des OR, contrôlés sur l'âge et le tabagisme), chez ceux qui ont travaillé dans les mines pendant 1 à 9 ans, 10 à 19 ans et plus de 20 ans, comparativement aux sujets n'ayant jamais travaillé à la mine (Holman *et al.*, 1987). Une étude de Cowie *et al.* (1991) indique qu'une bronchite chronique est présente chez 62% des mineurs noirs d'Afrique du Sud dont 45% qui n'ont jamais fumé. Une forte prévalence des symptômes respiratoires, indépendamment du tabagisme et de l'âge, a également été observée chez les travailleurs des carrières de granit à Singapour, dans un groupe « fortement exposé » (au regard d'un groupe qualifié de « faiblement exposés » et du groupe témoin), même après exclusion des sujets silicotiques de l'analyse (Ng, Phoon, *et al.*, 1992).

D'autres études n'ont mis en évidence aucune relation entre l'exposition à la silice cristalline et la prévalence de la bronchite chronique. Irwig *et al.* (1978) ont comparé des mineurs d'or sud-africains silicotiques et non silicotiques et n'ont mis en évidence aucune différence significative concernant les symptômes de la bronchite chronique. Une étude sur une population de mineurs d'uranium en activité n'indiquait aucune association entre la prévalence des symptômes de bronchite chronique et le nombre d'années de travail dans l'exploitation minière, après ajustement sur le tabagisme (Samet *et al.*, 1984). Une autre étude sur des mineurs de roche dure (extraction du molybdène), dont les mesures individuelles d'exposition à la silice cristalline étaient supérieures à 55 µg.m dans 49% des cas et dépassaient 100 µg.m dans 27% des cas, n'a mis en évidence aucune association entre la prévalence de bronchite chronique et le travail dans la mine (Kreiss *et al.*, 1989). Les auteurs suggèrent que l'arrêt du travail à la mine des mineurs symptomatiques et des mineurs retraités pourrait expliquer ce résultat qui, ici à nouveau, occasionnerait un effet de sélection du type « travailleur en bonne santé ». Une dernière étude cas-témoins conduite en Inde sur des broyeurs

de pierres d'agate exposés à de la poussière contenant 70,4% de silice cristalline, n'indique aucune augmentation de la prévalence de la bronchite chronique chez ces broyeurs par rapport aux témoins (appariés sur le statut socioéconomique, l'âge et le statut tabagique). Une prévalence significativement plus élevée de bronchite aiguë a néanmoins été observée chez les femmes broyeuses (Rastogi *et al.*, 1991). Toutefois, les témoins de cette étude peuvent également avoir été exposés à la silice cristalline et les travailleurs exposés et les témoins présentaient une prévalence élevée de tuberculose, susceptible de masquer l'association de l'exposition avec la bronchite chronique (NIOSH, 2002). De plus, les durées d'exposition étaient très courtes.

Face à la divergence des résultats observés, l'OSHA considère que beaucoup des études qui n'ont pas mis en évidence d'association entre la bronchite chronique et l'exposition des travailleurs à la silice cristalline présentent des biais importants. Par exemple, dans le cas des mineurs de molybdène étudiés par Kreiss *et al.* (1989), une sélection de la population survivante au détriment des retraités et travailleurs symptomatiques quittant leur poste, déjà notée ci-dessus comme effet du travailleur en bonne santé, peut entraver les possibilités de détecter une possible association entre l'exposition à la silice cristalline et la bronchite. Un tel biais peut également avoir interféré dans les résultats de l'étude des mineurs d'uranium au Nouveau-Mexique (Samet *et al.*, 1984) puisqu'il n'a pas été possible de déterminer si des mineurs souffrant de maladies respiratoires avaient quitté leur emploi à la mine, rendant la population de l'étude (uniquement les mineurs en activité) potentiellement peu représentative de l'état de santé après exposition. Par ailleurs, dans l'étude conduite en Inde sur des broyeurs de pierres d'agate (Rastogi *et al.*, 1991), certains des témoins ont eu (comme déjà indiqué) une exposition professionnelle à la silice cristalline. De plus, la tuberculose marquée observée chez les cas et les témoins pourrait avoir masqué un effet.

Plusieurs des études positives précitées mettent en évidence une relation qualitative ou semi-quantitative entre l'exposition à la silice cristalline et la bronchite chronique. Plusieurs revues de synthèse ont également conclu qu'il existe une relation entre l'exposition à la silice cristalline et le développement de la bronchite. L'American Thoracic Society (ATS) (ATS, 1997) a publié une déclaration officielle sur les effets indésirables de l'exposition à la silice cristalline qui comprenait une section traitant des études sur la bronchite chronique (définie par la production chronique d'expectoration). Selon l'ATS (ATS, 1997), la bronchite chronique fait partie des effets indésirables de l'exposition à la silice cristalline et elle est courante dans les groupes de travailleurs exposés à des environnements poussiéreux contaminés par la silice cristalline. Seules les études rapportant une association positive sont mentionnées dans cette revue. Une revue publiée par le NIOSH en 2002 s'est intéressée aux études sur le lien entre l'exposition à la silice cristalline et le développement de la bronchite chronique. Le NIOSH (2002) conclut, sur la base des mêmes études que celles examinées par l'OSHA, que l'exposition professionnelle à la silice cristalline alvéolaire est associée à la bronchite, précisant que certaines études épidémiologiques suggèrent que cet effet pourrait être moins fréquent voire absent chez les non-fumeurs.

Hnizdo *et al.* (2003) ont conduit une revue des études sur la BPCO en lien avec une exposition professionnelle à la silice cristalline. Les auteurs concluent que l'exposition chronique à la poussière de silice cristalline à des niveaux qui ne causent pas de silicose peut provoquer une bronchite chronique. Les études sur lesquelles ils fondent leurs conclusions font partie des études recensées par l'OSHA.

Étude des associations entre emphysème et exposition à la silice cristalline

L'OSHA s'est intéressée à une série d'études longitudinales conduites sur des travailleurs blancs sud-africains des mines d'or. Une première étude de Hnizdo *et al.* (1991) indique une association statistiquement significative entre l'emphysème et le nombre d'années d'occupation d'un emploi exposé à un taux d'empoussièrement élevé (le taux de silice cristalline libre dans la poussière alvéolaire était estimé à 30%). Cette association n'était pas statistiquement significative chez les non-fumeurs. Une autre étude de Hnizdo *et al.* (1994) conduite spécifiquement chez des mineurs d'or sud-africains non-fumeurs exposés n'a mis en évidence aucune association significative entre l'emphysème et le nombre d'années d'exposition ou une exposition cumulée à la poussière alvéolaire (niveaux moyens de 6,8 mg.m ; écart type 2,4 ; plage de 0,5 à 20,2 ; pourcentage de silice

cristalline libre 30%). Hnizdo *et al.* (1994) suggèrent que le tabagisme pourrait potentialiser l'effet de la poussière de silice cristalline. Dans une étude ultérieure chez des mineurs d'or sud-africains, Hnizdo *et al.* (2000) ont constaté, contrairement à leurs études précédentes, que l'emphysème était diminué avec l'augmentation de l'exposition à la poussière. Selon les auteurs, un biais de sélection serait responsable de ces résultats.

Plusieurs études transversales et cas-témoins ont été analysées. Becklake *et al.* (1987), dans une étude cas-témoins sur les mineurs blancs d'Afrique du Sud, indiquent qu'un mineur qui a travaillé dans un environnement fortement empoussiéré pendant 20 ans a plus de chances de développer un emphysème qu'un mineur qui n'a jamais travaillé dans un tel niveau d'empoussièremment. Une ré-analyse de ces données par De Beer *et al.* (1992) met une nouvelle fois en évidence un risque accru d'emphysème, bien que l'OR ait diminué entre les 2 études. Begin *et al.* (1995), dans une étude sur la prévalence de l'emphysème chez les travailleurs exposés à la silice cristalline, atteints ou non de silicose, rapportent que les fumeurs non silicotiques exposés à la silice cristalline présentaient une plus forte prévalence d'emphysème qu'un groupe de travailleurs exposés à l'amiante avec des antécédents similaires de tabagisme. Chez les non-fumeurs, la prévalence de l'emphysème était beaucoup plus élevée chez les sujets atteints de silicose que chez les non silicotiques. Une étude sur les mineurs noirs d'or a mis en évidence que la présence et le degré de l'emphysème étaient associés de manière statistiquement significative à la présence de silicose, mais pas au nombre d'années de travail à la mine (Cowie *et al.*, 1993).

Plusieurs des études précitées (Becklake *et al.*, 1987, Begin *et al.*, 1995, Hnizdo *et al.*, 1994) indiquent que l'emphysème peut se développer chez les travailleurs non silicotiques exposés à la silice cristalline, suggérant qu'il peut exister une relation causale entre l'exposition à la silice cristalline et l'emphysème.

Plusieurs études ultérieures ont conclu qu'il existe une relation entre l'emphysème et l'exposition à la silice cristalline. Green *et al.* (1996) se sont intéressés à plusieurs études sur l'emphysème chez des travailleurs exposés à la silice cristalline. Les auteurs rapportent que ces études indiquent une association entre l'exposition cumulée à la poussière et le décès par emphysème. Le CIRC (1997), dans sa monographie sur la cancérogénicité de la silice cristalline, a procédé à une brève analyse des études sur l'emphysème et a conclu que l'exposition à la silice cristalline provoque l'emphysème. Dans sa « Revue des dangers » (Hazard Review) de 2002, le NIOSH (2002) a également conclu que l'exposition professionnelle à la silice cristalline alvéolaire est associée à l'emphysème, mais que certaines études épidémiologiques suggèrent que cet effet pourrait être moins fréquent ou absent chez les non-fumeurs. Hnizdo *et al.* (2003) ont également conduit une revue des études portant sur la BPCO causée par l'exposition professionnelle à la silice cristalline et ont conclu que l'exposition chronique à la poussière de silice cristalline, à des niveaux qui n'induisent pas de silicose, peut provoquer un emphysème.

Les résultats des études expérimentales chez l'animal suggèrent que l'emphysème causé par une exposition à la poussière de silice cristalline pourrait précéder la silicose et les pathologies respiratoires chez l'Homme. Une étude chez des rats exposés à la poussière de silice cristalline indique notamment que l'emphysème se produit à des doses de silice cristalline inférieures aux doses responsables de fibrose des voies respiratoires ou de l'apparition de nodules silicotiques précoces (Wright *et al.*, 1988). Ces résultats supportent les observations issues des études humaines indiquant que l'emphysème induit par la silice cristalline peut se déclarer en l'absence de silicose.

Étude de l'association entre altération des fonctions respiratoires et exposition à la silice cristalline

L'OSHA a recensé de nombreuses études sur la relation entre l'exposition à la silice cristalline et les altérations des fonctions respiratoires mesurées par spirométrie.

Plusieurs études longitudinales se sont intéressées à cette question. Deux équipes de chercheurs ont mené des études longitudinales chez les travailleurs de granite du Vermont afin d'évaluer l'altération des fonctions respiratoires et ont obtenu des résultats opposés. Graham *et al.* (1981,

1994) ont étudié 3 groupes de travailleurs : les tailleurs de pierre (« stone shed workers »), qui présentaient la plus forte exposition à la silice cristalline (entre 50 et 100 $\mu\text{g.m}$), les carriers (présumés moins exposés) et les employés de bureau. Les diminutions de la capacité vitale forcée (CVF) et du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) n'ont pas été corrélées au nombre d'années d'emploi et ne diffèrent pas entre les 3 groupes de travailleurs. Eisen *et al.*, (1983,1995) ont étudié la fonction respiratoire de 618 travailleurs du granite embauchés après 1940 et pour lesquels un examen annuel de leur fonction respiratoire a été réalisé sur la période de 1970 à 1974 (5 ans). L'association entre l'exposition à la poussière de granite et les modifications de la fonction respiratoire a été évaluée dans 2 sous-groupes : les « survivants » qui ont participé à l'ensemble de l'étude et disposent de résultats pour les 5 examens annuels et les « abandons » qui n'ont pas participé à l'examen final. Les auteurs rapportent une relation dose-réponse significative entre l'exposition à la silice cristalline et la diminution du VEMS dans le groupe des « abandons », mais pas chez les « survivants ». Le groupe des « abandons » présentait une baisse plus importante du VEMS, quel que soit le statut tabagique (non-fumeurs, ex-fumeurs ou fumeurs actuels). Les auteurs ont conclu que des expositions à des niveaux de silice cristalline de 50 $\mu\text{g.m}$ produisaient un effet mesurable dans le groupe des « abandons ». Eisen *et al.* (1995) ont estimé que l'effet « travailleurs sains » était évident dans cette étude et que les études qui s'intéressaient uniquement aux travailleurs « survivants » seraient moins susceptibles de mettre en évidence un effet de l'exposition silice cristalline sur la fonction respiratoire. Malmberg *et al.* (1993) ont suivi sur une période de 12 ans un groupe de concasseurs de granit et un groupe témoin (appariés sur l'âge et le statut tabagique) en Suède. Les auteurs ont mis en évidence qu'au cours de la période de suivi, les concasseurs de granit présentaient des diminutions significativement plus importantes du VEMS, du coefficient de Tiffeneau (rapport du VEMS sur la CVF permettant d'évaluer le degré d'obstruction bronchique), du débit expiratoire de pointe (DEP) et de la DEM50 (mesure du débit expiratoire à 50 % de la CVF) que les travailleurs du groupe témoin. Une étude longitudinale menée par Hnizdo (1992) sur les mineurs d'or sud-africains indique que l'exposition cumulée à la poussière est un prédicteur significatif de la plupart des indices de diminution de la fonction pulmonaire, y compris le VEMS et la CVF. Une analyse de régression linéaire multiple indique que les effets de l'exposition à la silice cristalline et du tabagisme étaient additifs. Une autre étude sur les mineurs d'or sud-africains (Cowie, 1998) rapporte également une perte de VEMS chez les sujets non silicotiques.

Une étude menée auprès de travailleurs américains des fonderies automobiles (Hertzberg *et al.*, 2002) indique une association entre l'augmentation des altérations de la fonction pulmonaire et une exposition cumulée à la silice cristalline estimée à environ 0,1 mg.m^{-3} . Au total, les études conduites sur des mineurs d'or sud-africains (Hnizdo, 1992; Cowie *et al.*, 1993 et Cowie, 1998) et l'étude de Malmberg *et al.* (1993) sur des ouvriers suédois du granit mettent en évidence des réductions très similaires du VEMS attribuables à l'exposition à la poussière de silice cristalline.

Des études de prévalence ont décrit les liens entre l'altération des fonctions respiratoires et l'exposition à la silice cristalline. Les résultats de ces études confirment ceux des études longitudinales (Hnizdo *et al.*, 1990; Irwig *et al.*, 1978; Cowie *et al.*, 1991, Begin *et al.*, 1995; Ng, Phoon, *et al.*, 1992 ; Theriault, Burgess, *et al.*, 1974 ; Theriault, Peters, *et al.*, 1974; Montes, Rego Fernandez, *et al.*, 2004 ; Montes, Rego, *et al.*, 2004; Meijer *et al.*, 2001; Wang, Yano, *et al.*, 1997; Ng, Chan, *et al.*, 1987 ; Ng, Tsin, *et al.*, 1987; Manfreda *et al.*, 1982; Kreiss *et al.*, 1989; Neukirch *et al.*, 1994; Suhr *et al.*, 2003; Humerfelt *et al.*, 1998). Parmi ces études, 2 ont porté sur le rôle du tabagisme dans l'atteinte des fonctions pulmonaires associée à l'exposition à la silice cristalline. Contrairement à l'étude longitudinale sur des mineurs d'or sud-africains dont il a été question plus haut (Hnizdo, 1992), une étude antérieure sur les mineurs d'or sud-africains (Hnizdo *et al.*, 1990) indique que l'effet conjugué de la poussière et du tabagisme sur la fonction pulmonaire était synergique plutôt qu'additif.

Une étude longitudinale et une grande partie des études de prévalence ont investigué la question de l'altération possible de la fonction pulmonaire en l'absence de silicose. Ces études indiquent que l'altération des fonctions respiratoires (1) peut se produire chez les travailleurs exposés à la silice cristalline en l'absence de silicose, (2) était encore visible lorsque la silicose a été contrôlée dans le cadre de l'analyse et (3) était liée à l'exposition à la silice cristalline, plus qu'à la présence ou la

gravité de la silicose. D'autres études n'ont pas abordé directement cette question, mais n'ont pas attribué l'altération des fonctions respiratoires à la silicose.

Au sein de la communauté scientifique, de nombreux chercheurs ont conclu qu'il existait une relation entre l'exposition à la silice cristalline et l'altération des fonctions respiratoires. Dans sa monographie sur la cancérogénicité de la silice cristalline, le CIRC (CIRC, 1997) a passé brièvement en revue des études sur les maladies des voies respiratoires et conclu que l'exposition à la silice cristalline provoque une réduction chronique du débit d'air et une atteinte obstructive de la fonction pulmonaire. Le document de l'ATS (ATS, 1997) sur les effets néfastes de l'exposition à la silice cristalline inclut une section sur l'obstruction du flux d'air. Une revue réalisée par Hnizdo *et al.* (2003) s'est également intéressée à la BPCO causée par l'exposition professionnelle à la silice cristalline. Les auteurs concluent que l'exposition chronique à la poussière de silice cristalline à des niveaux qui ne causent pas de silicose peut provoquer une obstruction du flux d'air.

Mortalité par pathologies respiratoires non malignes (hors silicose)

L'OSHA a passé en revue les études sur la mortalité par pathologies respiratoires non cancéreuses axées sur les causes de décès autres que la silicose. Deux études sur les mineurs d'or (Wyndham *et al.*, 1986; Hnizdo *et al.*, 1990), une étude sur les travailleurs de la terre de diatomée (les travailleurs de la cohorte étaient exposés à une concentration moyenne de silice cristalline alvéolaire -principalement la cristobalite- de 0,29 mg.m⁻³) (Park *et al.*, 2002) et une étude cas-témoins à partir des certificats de décès de travailleurs exposés ou non à la silice cristalline (Green *et al.*, 1996) fournissent des informations utiles.

Tuberculose

L'OSHA (OSHA, 2013) indique que la tuberculose est une complication bien connue de la silicose chronique. Elle précise que de nombreuses études mettent en évidence le fait que l'exposition à la silice, même en l'absence d'une silicose, augmente le risque de tuberculose.

12.3.1.4.4 Synthèse des données issues des publications récentes analysées

Données épidémiologiques

Bruske *et al.* (2014) ont conduit une revue systématique et méta-analyse concernant l'évaluation de la dégradation des paramètres respiratoires chez les salariés exposés professionnellement aux poussières de quartz.

En 2013, la même équipe avait réalisé une méta-analyse (Brüske *et al.*, 2013) afin d'évaluer quantitativement l'association entre l'exposition professionnelle aux particules de faible toxicité et faiblement solubles (poussières granulaires biopersistantes ou pgb) et le développement d'une BPCO. Les VEMS des salariés exposés aux pgb étaient inférieurs de 160 ml ou de 5,7 % par rapport aux valeurs attendues chez les salariés non exposés ou faiblement exposés. L'étude longitudinale indiquait un déclin du VEMS de 1,6 ml (IC 95 % 1,24 - 1,93 ml) pour une exposition de 1 mg.m⁻³-années à ces poussières. Or, l'inhalation de poussières de quartz est probablement plus délétère pour la santé que l'inhalation de ces pgb. On peut donc s'attendre à l'existence de troubles fonctionnels plus importants chez les salariés exposés à la silice cristalline. Chez les mineurs d'or d'Afrique du Sud hautement exposés à la poussière de silice, un trouble ventilatoire obstructif est retrouvé chez 68 % des exposés, alors qu'une silicose radiologiquement prouvée n'est mise en évidence que chez 1,4 % d'entre eux. C'est pourquoi la même équipe a réalisé en 2014 une méta-analyse concernant l'évaluation de la dégradation des paramètres respiratoires chez les salariés exposés professionnellement aux poussières de quartz.

Les auteurs ont inclus dans leur analyse toutes les études épidémiologiques (cohortes, cas-témoins, transversales) publiées dans Medline et Embase entre 1970 et 2010, écrites en anglais ou en allemand. Sur près de 6000 publications identifiées, 10 se sont intéressées aux effets d'une exposition professionnelle aux poussières de quartz et présentaient des données quantitatives d'exposition ainsi que des mesures de la fonction respiratoire (Malmberg *et al.*, 1993; Bakke *et al.*, 2004 ; Graham *et al.*, 1994; Hertzberg *et al.*, 2002; Jorna *et al.*, 1994; Meijer *et al.*, 2001 ; Musk *et al.*, 1977; Rego *et al.*, 2008; Ulvestad *et al.*, 2001; Ulvestad *et al.*, 2000). Ces 10 publications ont été incluses dans la revue systématique conduite par les auteurs.

Sur la base de plusieurs critères de sélection (non ajustement sur les covariables, inclusion de population de travailleurs silicotiques ou d'échantillons de populations « chevauchants »), 6 publications parmi ces 10 ont finalement été incluses dans la méta-analyse. Le Tableau 92 ci-dessous présente brièvement ces 6 études.

Tableau 92 : Études sélectionnées pour la méta-analyse sur l'exposition aux poussières de quartz et l'obstruction des voies aériennes (Bruske *et al.* (2014))

Références	Pays	Type d'étude	Durée moyenne d'emploi	Travailleurs exposés		Niveau d'exposition (mg.m ⁻³)
				Oui	Non / faiblement	
Malmberg <i>et al.</i> (1993)	Suède	Longitudinale; période de suivi de 12 ans	21,7	45	45	Carrières de granite; 1976-1988 Concentration de quartz alvéolaire (MA) : 0,16
Jorna <i>et al.</i> (1994)	Pays-Bas	Transversale et longitudinale	non précisée	72	55	Trieurs de pommes de terre; Concentration de quartz alvéolaire (MG) : 0,13
Meijer <i>et al.</i> (2001)	Pays-Bas	Transversale	11,3	144	110	Cimenterie; Concentration de quartz alvéolaire (MA) : 0,06
Ulvestad <i>et al.</i> (2000)	Norvège	Transversale	13	212	205	Tunneliers; Concentration de quartz alvéolaire (MG) : 0,034
Bakke <i>et al.</i> (2004)	Norvège	Extension longitudinale de Ulvestad <i>et al.</i> (2001)	non précisée	69	220	Tunneliers; Concentration de quartz alvéolaire (MA) : 0,010 - 3,6 selon le poste
Hertzberg <i>et al.</i> (2002)	Etats-Unis	Transversale	18,3 (19,9 pour les retraités)	74	121	Fonderies; 5 catégories d'exposition cumulée (d'après une matrice emplois-expositions)

D'après les résultats de la méta-analyse, le VEMS était significativement abaissé de 4,62 % (IC 95 % : 2,06 - 7,18 %) chez les salariés exposés aux poussières contenant de la silice cristalline comparativement à ceux qui étaient faiblement ou pas du tout exposés. Une diminution significative du rapport de Tiffeneau a également été observée entre les exposés aux poussières contenant de la silice cristalline par rapport à ceux qui y étaient faiblement ou non exposés. Cet abaissement était en moyenne de 0,41 (IC 95 % : -0,28 à -0,54).

Sur les 10 publications incluses dans la revue, 3 ont rapporté un déclin au long cours du VEMS : de 50 à 70 ml par an pour l'étude réalisée dans le Vermont chez les granitiers (Musk *et al.*, 1977), de 33 ml dans une réanalyse faite par Graham *et al.* (1994) et de 66 ml chez les fumeurs contre 16 ml

chez les non-fumeurs travaillant dans des tunnels (Bakke *et al.*, 2004). Ces deux dernières publications ont comparé le déclin du VEMS entre exposés et non exposés et indiquaient une différence significative moyenne de – 12 ml du VEMS chez les exposés.

Cette méta-analyse confirme un déclin substantiel du VEMS et du rapport de Tiffeneau (VEMS/CVF) en lien avec la quantité de poussières alvéolaires de quartz sur le lieu de travail.

Maciejewska (2014) a conduit une revue générale et méta-analyse sur les effets sanitaires de la silice en prenant en considération différents niveaux d'exposition. Cette analyse a porté sur les publications relatives aux effets sanitaires des poussières de silice cristalline ou de quartz recensées dans 4 bases de données (Scopus, EBSCO, ScienceDirect et Web of science) sur la période allant de 2000 à 2012. Parmi les effets sanitaires investigués figurent les effets respiratoires non cancéreux hors silicose incluant BPCO, emphysème et bronchite chronique.

D'après le NIOSH (2002), les travailleurs exposés à la silice cristalline souffrent de BPCO, bronchite chronique et emphysème. Les études sur la relation entre l'exposition à la silice et l'apparition de la BPCO et de la bronchite chronique sont difficiles à mener et à évaluer, car le tabagisme est la principale cause de ces maladies. Un facteur supplémentaire vient compliquer l'étude de cette relation : la fraction granulométrique responsable du développement de maladies localisées dans l'arbre bronchique et dans la fraction thoracique est différente de celle qui est impliquée dans le développement de la silicose et du cancer pulmonaire.

Park *et al.* (2002) qui ont étudié les travailleurs qui extraient et traitent la diatomite, ont estimé que le risque de développer des maladies pulmonaires autres que le cancer, la pneumoconiose et l'inflammation pulmonaire augmente proportionnellement à la dose de poussière, et varie de 0,11% pour une dose de 0,045 mg.m-années à 19% pour une dose de 9-10 mg.m-années. Le risque de décès lié à ces maladies, estimé à l'aide du SMR (ratio standardisé de mortalité), est significativement plus élevé après une longue période d'exposition de 20 ans et sa valeur varie de 1,47 (IC à 95%: 1,30-1,66) à 3,91 (IC à 95%: 3,49-4,37). Scarselli *et al.* (2011) et Calvert *et al.* (2003) rapportent un risque accru de décès (SMR) dûs à une BPCO chez les travailleurs exposés à la silice de 1,43 (IC à 95%: 1,14-1,79) avec un OR égal à 4,38 (IC à 95%: 3,39-5,67). Ces valeurs n'ont pas été confirmées par Marinaccio *et al.* (2006) dont le SMR était égal à 0,79 (IC à 95%: 0,71-0,87). De même, dans le cas de la bronchite chronique, des valeurs SMR supérieures à 1,52 (IC à 95%: 1,19-1,94) ont été estimées dans des études de Scarselli *et al.* (2011), ce qui n'a pas été confirmé par Marinaccio *et al.* (2006) (SMR = 0,84 (IC à 95%: 0,75-0,94)).

La silice cristalline n'est pas considérée comme un facteur pouvant contribuer au développement de l'asthme (NIOSH, 2002). Les études épidémiologiques n'ont pas réussi à mettre en évidence une relation entre la fréquence des cas mortels dus à l'asthme ou à l'emphysème et l'exposition à la silice.

Hoet *et al.* (2017) se sont attachés à déterminer si les VLEP proposées afin d'éviter l'apparition d'une silicose sont suffisantes pour empêcher les altérations de la fonction respiratoire. Les auteurs ont conduit une revue systématique des études épidémiologiques référencées dans Medline jusqu'à octobre 2016 et consacrées aux effets obstructifs respiratoires de l'exposition de travailleurs aux poussières de silice cristalline. L'objectif était de clarifier une potentielle relation dose-réponse. Les langues retenues étaient l'anglais, le français, l'allemand et le néerlandais. Finalement, 11 publications répondant aux critères ci-après ont été incluses dans la revue : (1) faire référence à des travailleurs professionnellement exposés à la silice cristalline avec des niveaux d'exposition quantifiés; (2) inclure la spirométrie dans les résultats (mesures du VEMS et du rapport VEMS/CVF) ; (3) avoir vérifié l'absence de signes radiologiques de silicose ou avoir pris en compte dans les analyses statistiques des cas de silicose identifiés; (4) présenter des données originales.

Ces 11 études concernaient des travailleurs du granit nord-américains, espagnols et suédois (MalMBERG *et al.*, 1993; Graham *et al.*, 1994; Rego *et al.*, 2008), des travailleurs norvégiens du percement de tunnels (Ulvestad *et al.*, 2000, Ulvestad *et al.*, 2001; Bakke *et al.*, 2004), des travailleurs américains des fonderies automobiles (Hertzberg *et al.*, 2002), des salariés allemands des mines d'uranium (Mohner *et al.*, 2013a), des travailleurs sud-africains des mines d'or (Ehrlich *et al.*, 2011) et des travailleurs néerlandais exposés à la terre de diatomée non calcinée (Jorna *et al.*, 1994) et aux poussières de béton (Meijer *et al.*, 2001). Hormis les publications de Musk *et al.* (1977)

et Ehrlich *et al.* (2011), il s'agit des mêmes études que celles analysées précédemment dans la revue de Bruske *et al.* (2014).

Les 11 études analysées fournissent des preuves en faveur d'une association qualitative entre les expositions professionnelles à la silice cristalline alvéolaire et la BPCO. Les auteurs constatent en revanche qu'aucune preuve convaincante n'indique une relation dose-réponse entre l'exposition à la silice cristalline alvéolaire et des troubles obstructifs de la fonction respiratoire mesurés par spirométrie. Ils précisent toutefois que plusieurs limites (évaluation de l'exposition, de la fonction pulmonaire, ou les deux) introduisent des incertitudes considérables et qu'aucune estimation quantitative fiable ne peut être tirée de ces investigations. En effet, dans ces publications, il n'est pas tenu compte des autres co-expositions, en particulier à l'intérieur des tunnels et que par ailleurs, les troubles fonctionnels respiratoires sont identifiés par des techniques et des paramètres tels que le VEMS ou le rapport de Tiffeneau mais pas par des moyens permettant de mettre en évidence une obstruction des petites voies aériennes comme le DEM 25-75 (Débit Expiratoire Maximal Médian pris entre 25 % et 75 % de la CVF). Ainsi, les études faites jusqu'à présent ne permettent pas d'exclure la possibilité d'atteintes des petites voies aériennes pour des expositions de l'ordre des VLEP en vigueur ou inférieures à celles-ci, mais les techniques utilisées dans les études pour évaluer les troubles de la fonction pulmonaire ne sont pas suffisamment sensibles pour pouvoir trancher précisément.

La série d'investigations considérée par les auteurs comme la plus robuste (Bakke *et al.*, 2004) n'a mis en évidence aucune relation claire entre l'exposition à la silice cristalline alvéolaire chez des sous-groupes de travailleurs exposés à long terme à des concentrations moyennes allant de 0,019 à 0,044 mg / m³ (de 0,10 à 0,35 mg.m⁻³-années). Les auteurs ont jugé qu'aucune des 11 études analysées ne permettait de répondre à la question soulevée.

Ainsi, la littérature disponible ne permet pas actuellement la définition d'un seuil d'exposition à la silice cristalline alvéolaire associé à un risque accru de trouble obstructif pulmonaire (tel que défini par la spirométrie) chez les travailleurs non silicotiques. Des recherches supplémentaires sont nécessaires afin d'investiguer cette question. Dans cet objectif, les auteurs soulignent la nécessité (et la difficulté) de concevoir des études épidémiologiques présentant à la fois une caractérisation adéquate de l'exposition des travailleurs et une mesure valide des résultats d'impacts sur la fonction pulmonaire.

Une autre question posée par les auteurs était de savoir si l'exposition cumulée, qui est classiquement prise en compte dans les études, était un bon reflet des effets de la poussière de silice sur l'appareil respiratoire. Est-ce qu'une exposition de 40 ans à 0,1 mg.m est équivalente à une exposition de 2 ans à 2,0 mg.m (4 mg.m⁻³-années au total) ? En effet, les auteurs suggèrent que les expositions intermittentes mais intenses sont susceptibles d'induire des réactions inflammatoires à l'origine de la survenue de troubles respiratoires sur le long terme. Ainsi, l'hypothèse est que des pics d'exposition seraient plus dommageables que des expositions faibles au long cours qui passeraient plus inaperçues et seraient moins en capacité de déclencher des désordres inflammatoires et immunitaires.

12.3.1.4.5 Synthèse des données issues du rapport de l'ATSDR (2017)

Altération des fonctions respiratoires en l'absence de silicose

Plusieurs études indiquent que l'exposition professionnelle à la silice cristalline entraîne une diminution des fonctions respiratoires chez les travailleurs ne présentant aucun signe radiographique de silicose (Ehrlich *et al.*, 2011; Hertzberg *et al.*, 2002; Malmberg *et al.*, 1993; Meijer *et al.*, 2001; Mohner *et al.*, 2013a, Mohner *et al.*, 2013b); voir le tableau 3-7 pour les détails de l'étude. Les diminutions des fonctions respiratoires observées sont en général faibles et bien que statistiquement significatives, l'ATSDR indique que leur signification clinique est discutable.

Des tendances statistiquement significatives ($p \leq 0,01$) à la diminution ont été observées pour la mesure de la capacité vitale forcée (CVF), du volume expiratoire forcé en 1 seconde (VEMS) et du

rapport de Tiffeneau (VEMS/FVC) chez les fumeurs d'une fonderie automobile. Cependant, entre le groupe d'exposition le plus faible (<0,66 mg.m⁻³-années) et le groupe le plus exposé (> 5,9 mg.m⁻³-années), les diminutions sont faibles (environ 9%) et aucun effet sur la fonction respiratoire n'a été observé chez les non-fumeurs de cette cohorte.

Dans une cohorte de travailleurs de l'industrie du granit, une diminution faible (4%) statistiquement significative du rapport de Tiffeneau a été observée chez les travailleurs comparativement au groupe témoin. (Malmberg *et al.*, 1993). Une diminution faible (2,2%) statistiquement significative (p = 0,02) du rapport de Tiffeneau a également été observée chez les travailleurs du béton (Meijer *et al.*, 2001).

Les résultats des tests de spirométrie dans une cohorte de mineurs d'uranium indiquent que l'exposition cumulée à 1 mg.m⁻³-années est associée à une diminution de 2,75% du rapport de Tiffeneau (p <0,001) et à un risque accru de BPCO de stade I (OR: 1,81 IC 95%: 1,27, 2,56) (Mohner *et al.*, 2013a, Mohner *et al.*, 2013b). D'autres études mettent en évidence des altérations similaires mineures de la fonction respiratoire, sans que les données d'exposition ne soient rapportées (Chia *et al.*, 1992; Eisen *et al.*, 1995).

BPCO

L'ATSDR rappelle la définition de la BPCO par l'« American Thoracic Society » et indique que la BPCO est associée à une réponse inflammatoire anormale induite par une exposition par voie inhalée aux gaz, vapeurs, aérosols, émanations de fumée et particules alvéolaires dont la silice cristalline (Bruske *et al.*, 2014; Hnizdo *et al.*, 2003; Qaseem *et al.*, 2011).

Les résultats de plusieurs études en milieu professionnel indiquent que la BPCO peut survenir en présence ou en l'absence de signes radiologiques de silicose (Begin *et al.*, 1995; Bruske *et al.*, 2014; Cowie *et al.*, 1993; Ehrlich *et al.*, 2011; Hertzberg *et al.*, 2002 ; Hnizdo *et al.*, 1990; Hnizdo *et al.*, 2003). Une méta-analyse récente de 6 études (Bakke *et al.*, 2004; Hertzberg *et al.*, 2002; Jorna *et al.*, 1994; Malmberg *et al.*, 1993; Meijer *et al.*, 2001; Ulvestad *et al.*, 2001) a évalué l'association entre exposition à la silice cristalline et BPCO (Bruske *et al.*, 2014). Des diminutions statistiquement significatives de la différence moyenne du VEMS prédit (-4,62; IC de 95%: -7,17, -2,06) et de la différence moyenne standard du VEMS (-0,27; IC de 95%: -0,40, -0,14) ont été observées chez les travailleurs exposés à la poussière de silice cristalline par rapport aux travailleurs « faiblement ou non exposés ». La différence moyenne standard du rapport de Tiffeneau était également significativement réduite chez les travailleurs exposés par rapport aux travailleurs « faiblement ou non exposés » (-0,41; IC à 95%: -0,54, -0,28). Les résultats de cette méta-analyse sont cohérents avec ceux de la BPCO. Il reste toutefois à déterminer si l'inhalation de silice cristalline entraîne des modifications pathologiques des poumons conduisant au développement de la BPCO ou si la BPCO constitue des changements menant au développement de la silicose (Hnizdo *et al.*, 2003).

Silicotuberculose

L'ATSDR indique que la tuberculose est l'infection la plus courante observée chez les travailleurs exposés à la silice cristalline. Le risque d'infection tuberculeuse augmente avec la sévérité de l'atteinte silicotique. Certaines études en population professionnelle rapportent toutefois un risque augmenté de tuberculose chez les travailleurs exposés à la silice en l'absence de silicose (Cowie, 1994; teWaternaude *et al.*, 2006).

Goldsmith *et al.* (1995) ont estimé que le taux de décès chez les hommes atteints de silicotuberculose était environ 50 fois supérieur à celui de la population générale. Avec les progrès thérapeutiques, la prévalence de la silicotuberculose a diminué aux États-Unis. Toutefois, avec l'augmentation récente des tuberculoses pharmacorésistantes, ce risque est une préoccupation croissante pour les travailleurs exposés à la silice cristalline. Par ailleurs, la prévalence de la silicotuberculose est exacerbée par les épidémies de virus de l'immunodéficience humaine (VIH), en particulier dans les pays à faible revenu (Rees *et al.*, 2007).

12.3.1.4.6 Analyse complémentaire de la littérature

Relations doses-réponses entre l'exposition à la silice cristalline et l'altération des fonctions respiratoires

Kumar, Mallikarjuna Reddy, *et al.* (2014) ont étudié la détérioration de la fonction respiratoire chez les ouvriers des carrières de pierres en Inde en fonction de la durée de leur exposition. Cette étude a été réalisée à Andhra Pradesh, en Inde, auprès de 75 ouvriers de carrière et de 75 hommes en bonne santé, de sexe, de taille et de poids égaux. Les paramètres respiratoires ont été mesurés à l'aide d'un spiromètre informatisé (Spirowin 2.0). Les résultats ont été comparés selon le test t de Student sans appariement, et la corrélation entre la durée du travail et le pourcentage de différence de fonction respiratoire a été réalisée à l'aide du coefficient de corrélation de Pearson. Les résultats ont montré une réduction significative des valeurs moyennes de CVF, VEMS, Tiffeneau, DEP et DEM25-75% entre les ouvriers des carrières et leurs témoins appariés. La réduction des valeurs de la fonction pulmonaire était corrélée à la durée de leur travail. En comparant les fonctions pulmonaires entre ouvriers de carrière et témoins, il a été retrouvé que l'exposition à la poussière contenant de la silice chez les ouvriers de carrière entraînait une détérioration de la fonction pulmonaire et ce, de manière corrélée avec la durée de l'exposition.

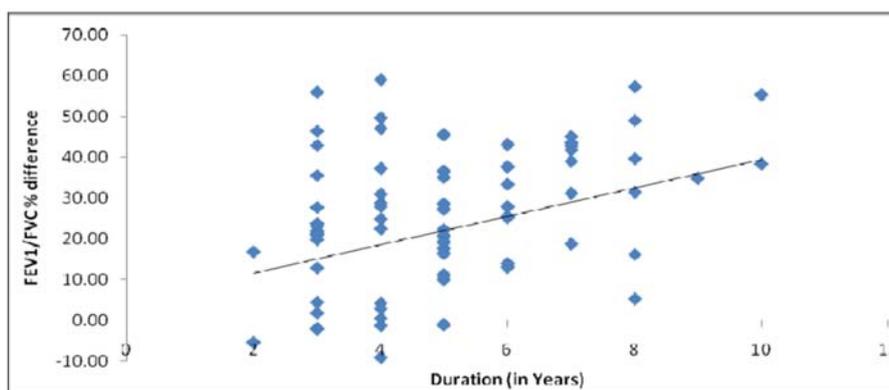


Figure 52 : Corrélation entre la durée du travail dans les carrières et la différence de VEMS/CVF% ($r = 0,20$) (Kumar, Mallikarjuna Reddy, *et al.* (2014))

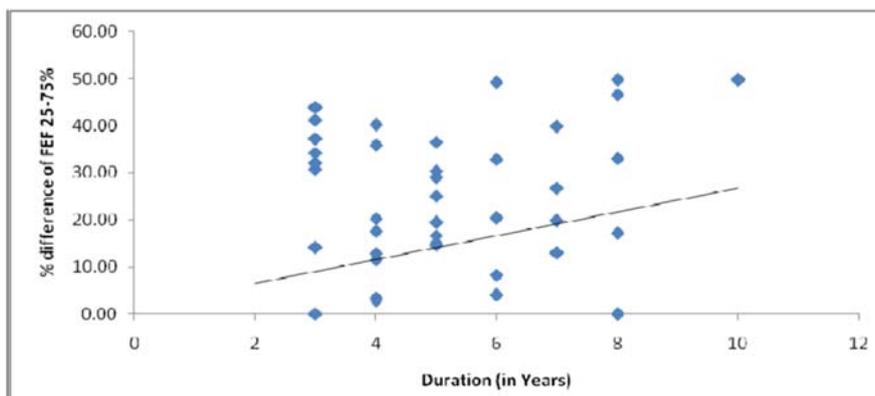


Figure 53 : Corrélation entre la durée du travail dans les carrières et le % de différence DEP et DEM25-75% ($r = 0,32$) (Kumar, Mallikarjuna Reddy, *et al.* (2014))

Reynolds *et al.* (2017) se sont intéressés à la fonction respiratoire des ardoisiers gallois. L'étude était basée sur une analyse secondaire des données de l'enquête du Medical Research Council (MRC). La BPCO était définie comme un VEMS sur capacité vitale forcée (VEMS / CVF) inférieur à 0,7. Des modèles multivariés ont été utilisés pour évaluer l'association entre l'exploitation minière et

la fonction pulmonaire après ajustement en fonction de l'âge et du tabagisme. Les auteurs ont utilisé des modèles de régression linéaire pour le VEMS et la CVF et une régression logistique pour la BPCO. Dans la première étude de la MRC, 1255 hommes avaient participé (726 mineurs d'ardoise, 529 non-mineurs non exposés). La BPCO était significativement plus fréquente chez les mineurs ($n = 213$, 33%) que chez les non-mineurs ($n = 120$, 26%), $p < 0,05$. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans le risque de BPCO entre mineurs et non-mineurs lorsque l'analyse était limitée aux non-fumeurs ou à ceux qui ne présentaient aucun signe radiographique de pneumoconiose. Après ajustement sur le tabagisme, l'extraction de l'ardoise était associée à une réduction du VEMS [coefficient $\beta = -3,97$, intervalle de confiance à 95% (IC) -6,65, -1,29] et de la CVF (coefficient $\beta = -2,32$, IC à 95% -4,31, -0,33) et un risque accru de BPCO (Odds ratio : 1,38, IC 95% 1,06, 1,81). L'aggravation avec la durée d'exposition n'a pu être mise en évidence. Les auteurs expliquent ces résultats par la possibilité de changements des conditions de travail selon les mines et sur les longues périodes, mais aussi par un possible un effet « travailleurs sains » qui biaiserait l'interprétation.

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 ans	-2.00 (-6.18, 2.17)	-0.89 (-4.00, 2.23)	1.39 (0.58, 3.33)
Tabgisme	-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 (-9.06, 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.

Nature de l'interaction tabac/silice dans les effets respiratoires non-malins

Une irritation de la muqueuse des voies respiratoires due à la poussière ou à d'autres substances toxiques provoque une hypertrophie de la muqueuse bronchique. Il en résulte une augmentation de la sécrétion de mucus et la formation de bouchons muqueux, ce qui provoque une obstruction lors de l'expiration. Ainsi, dans l'étude de Tiwari (2016), les sujets exposés à la poussière pendant environ 10 années présentaient un débit expiratoire de pointe inférieur à ceux exposés moins de 10 ans. Soixante-cinq pourcents des personnes exposées pendant plus de 10 ans présentaient une morbidité respiratoire, quand celles exposées moins de 10 ans n'étaient que 34% à être dans le même cas, et la différence s'est avérée statistiquement significative ($p < 0,001$). La population exposée aux poussières de silice présentait plutôt une restriction, alors que le tabagisme entraînait une réduction du DEP. Une hypertrophie des cellules muqueuses et la formation de bouchons muqueux due à une irritation de la muqueuse respiratoire entraînant une obstruction pourraient en être une raison possible. L'exposition à la poussière et le tabagisme entraînent un mécanisme similaire.

Nouveaux examens de surveillance des personnes exposées aux poussières de silice cristalline

Deux nouvelles techniques non invasives de mesure de l'inflammation respiratoire ont récemment fait leur apparition, mais peu de données ont été publiées à ce jour quant à leur utilisation pour dépister les effets précoces de la silice cristalline au niveau pulmonaire :

Mesure de la fraction exhalée du monoxyde d'azote (FeNO)

Sauni *et al.* (2012) ont étudié la fraction exhalée du monoxyde d'azote (FeNO) chez des ouvriers exposés aux poussières de silice. L'hypothèse de départ était que l'inflammation alvéolaire pouvait être mise en évidence par l'augmentation du taux de FeNO. Les auteurs ont parallèlement mesuré les taux sanguins des cytokines connues pour être impliquées dans les phénomènes consécutifs à l'inhalation de silice. Après ajustement en fonction de l'âge, de l'indice de masse corporelle et de l'importance du tabagisme, l'exposition à la silice était associée à des niveaux beaucoup plus élevés de NO alvéolaire ($p = 0,001$), indiquant des effets inflammatoires de la silice dans le poumon profond. De plus, une augmentation des concentrations plasmatiques d'IL-6, d'adiponectine, d'adipsine et de résistine était significativement associée à l'exposition à la silice ($p = 0,002$, $p = 0,034$, $p < 0,001$ et $p = 0,048$, respectivement).

Mesure de biomarqueurs dans les condensats d'air exhalé

Le recueil des condensats d'air exhalé (EBC) est une méthode consistant à condenser l'air expiré lors d'une respiration calme puis analyser la présence de marqueurs d'inflammation et/ou du stress oxydant dans les condensats. L'équipe lilloise de Sauvain *et al.* (2017) a commencé à tester l'utilisation de cette technique auprès de travailleurs exposés à de la poussière de quartz mais conclut qu'il est nécessaire de vérifier sur des échantillons plus importants de salariés exposés. Cette difficulté a été confirmée en même temps par l'étude de Leese *et al.* (2017). Les résultats ont montré que l'EBC obtenu chez des personnes non exposées professionnellement présentait de faibles niveaux de fond de silice dissoute, tandis que des particules de silice de différentes tailles étaient présentes dans des échantillons provenant de travailleurs des carrières.

12.3.1.4.7 Conclusions

De nombreuses études indiquent que l'exposition professionnelle à la silice cristalline est associée à des pathologies respiratoires non malignes autres que la silicose.

Sur la base des données analysées, l'OSHA (2013) conclut que :

- L'exposition à la silice cristalline alvéolaire peut provoquer une bronchite chronique et qu'il existe potentiellement une relation dose-réponse. Les fumeurs sont possiblement exposés à un risque accru par rapport aux non-fumeurs.
- L'exposition à la silice cristalline alvéolaire ou à de la poussière contenant de la silice cristalline peut augmenter le risque d'emphysème. Cette relation causale est claire pour les fumeurs mais concernant les non-fumeurs, il n'est pas possible de savoir précisément si l'exposition à la silice cristalline augmente ce risque et pour quels niveaux d'exposition. Il est également possible que le tabagisme potentialise l'effet de la poussière de silice cristalline sur l'augmentation du risque d'emphysème.
- Il existe une relation dose-réponse entre l'exposition à la silice cristalline alvéolaire et l'altération des fonctions respiratoires. L'effet du tabagisme sur cette relation peut être additif ou synergique.
- La silice cristalline alvéolaire augmente le risque de mortalité par maladie respiratoire non maligne (hors silicose) et qu'il existe une relation dose-réponse. Il semble cependant que ce risque soit fortement influencé par le tabagisme, les effets de ce dernier et de l'exposition à la silice cristalline pourraient être synergiques.

L'OSHA précise que ces atteintes peuvent se développer en l'absence de silicose et qu'hormis pour la mortalité par pathologie respiratoire non maligne, les données disponibles sont insuffisantes pour réaliser une évaluation quantitative des risques.

Les revues récentes analysées confortent les conclusions de l'OSHA quant aux liens entre exposition à la silice cristalline et altérations des fonctions respiratoires (déclin du VEMS et du rapport de Tiffeneau) (Bruske *et al.*, 2014 ; Maciejewska, 2014).

Les revues analysées ont investigué la relation dose-réponse entre exposition à la silice cristalline et modification des résultats des explorations fonctionnelles respiratoires (Bruske *et al.*, 2014 ; Maciejewska, 2014) sans toutefois être en mesure de définir un seuil d'exposition à la silice cristalline alvéolaire associé à un risque accru de troubles de la fonction pulmonaire en l'état actuel des connaissances (Hoet *et al.*, 2017).

Les paramètres des analyses spirométriques utilisés traditionnellement afin d'évaluer la fonction respiratoire dans les études épidémiologiques (VEMS et rapport de Tiffeneau) ne permettent pas d'évaluer les associations avec les atteintes respiratoires les plus précoces (atteintes des petites voies aériennes), mises en évidence via d'autres paramètres (DEM 25-75) (Hoet *et al.*, 2017).

Dans le cas des pathologies respiratoires obstructives, une étude suggère que des expositions intermittentes à des concentrations élevées (ou pics d'exposition) de silice cristalline pourraient être à l'origine de l'induction d'une réponse inflammatoire et au déclenchement des effets à long terme (Hoet *et al.*, 2017).

L'importance du facteur de confusion « tabagisme » dans l'analyse des associations entre exposition à la silice cristalline et la prévalence de BPCO et bronchite est rappelée (Maciejewska, 2014).

Les nouveaux moyens de surveillance de l'inflammation (fraction exhalée du monoxyde d'azote (FeNO) et mesure de biomarqueurs dans le condensat de l'air expiré) restent à évaluer dans la surveillance des personnes exposées aux poussières de silice cristalline.

12.3.2 Effets rénaux

12.3.2.1 Données générales

Si le rôle de l'exposition à la silice est clairement démontré dans la survenue de pathologies pulmonaires notamment la silicose, l'association avec les maladies rénales chroniques est moins établie. Les premières études datent de la fin du XX^{ème} siècle (Thun *et al.*, 1982).

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale est définie par la baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) pour lequel il n'existe pas de marqueur endogène idéal permettant son estimation précise. Le plus utilisé est la créatinine. Les premières formules d'estimation de la fonction rénale à partir de la créatininémie ont vu le jour dans les années 1960 avec notamment la formule de Cockcroft (et Gault) en 1976, mais celle-ci est une estimation de la clairance de la créatinine et non du DFG. La clairance de la créatinine surestime donc le vrai DFG et ce d'autant plus que la fonction rénale est altérée. La formule du MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) (Levey *et al.*, 1999) et plus récemment celle du CKD EPI (Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration) (Levey *et al.*, 2009) estiment en revanche le DFG, et sont plus performantes sur une population que la formule de Cockcroft. Toutes les sociétés savantes recommandent son utilisation pour l'estimation du DFG. Néanmoins, jusqu'à 2016, les adaptations de la posologie de tous les médicaments à élimination rénale ont été établies sur des études de pharmacocinétique basées sur la clairance de la créatinine ou sur la formule de Cockcroft.

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est définie indépendamment de sa cause, par la présence, pendant plus de 3 mois, d'une baisse du débit de filtration glomérulaire estimé (DFG estimé) au-dessous de 60 ml/min/1,73 m². Les études épidémiologiques disponibles en population générale évaluent à 10 % la prévalence des adultes présentant un débit de filtration glomérulaire estimé inférieur à 60 ml/min/1,73 m². Le nombre de personnes ayant une maladie rénale chronique en France peut donc être estimé à près de 3 millions. L'hypertension et le diabète sont responsables à eux seuls de près d'un cas sur deux.

L'insuffisance rénale chronique est classée en cinq stades décrits dans le Tableau 94 ci-dessous.

Tableau 94 : Définition et stratification de l'insuffisance rénale chronique (d'après Foundation (2002))

Stade	Description	DFG (mL/min/1,73 m ²)
à risque élevé	Existence de facteurs de risque de maladie rénale (diabète, hypertension, antécédents familiaux, sujet âgé...)	≥ 90
1	Signes d'atteinte rénale (protéinurie, taille des reins, ...) et DFG normal	≥ 90
2	Atteinte rénale et réduction « légère » du DFG	60 à 89
3	Réduction « modérée » du DFG	30 à 59
4	Réduction sévère du DFG	15 à 29
5	Insuffisance rénale terminale (dialyse ou transplantation nécessaires)	< 15

DFG : Débit de filtration glomérulaire

Le diagnostic positif de l'insuffisance rénale chronique.

L'IRC est une pathologie silencieuse qui s'installe sur des années. Trop souvent, le diagnostic est posé à un stade tardif, lorsque la fonction rénale est déjà largement dégradée. Son diagnostic repose sur la mesure du DFG donc, en pratique, sur un dosage de la créatininémie.

En 2012, L'HAS a défini des populations à risque d'IRC pour lesquelles un dosage annuel de créatinine plasmatique devrait être réalisé :

- âge > 60 ans ;
- obésité (IMC⁴¹ > 30 kg/m²) ;
- maladie cardio-vasculaire athéromateuse, insuffisance cardiaque ;
- maladie de système ou auto-immune (lupus, vascularite, polyarthrite rhumatoïde... ;)
- affection urologique (uropathie obstructive, infections urinaires récidivantes, etc.) et antécédents d'IRA (Insuffisance rénale aiguë) ;
- antécédents familiaux de maladie rénale ayant évolué au stade d'IRCT.

Il est possible d'élargir ce dosage :

- à tous les patients à risque d'insuffisance rénale : diabète, HTA (hypertension artérielle)... ;
- devant des symptômes non spécifiques : asthénie, nausées, vomissements, amaigrissement ;
- devant une anémie, une hypocalcémie ;
- devant une présence de sang ou de protéinurie dans les urines (bandelette urinaire) ;
- devant une nycturie, notamment avant l'âge de 50 ans.

Le diagnostic étiologique de l'insuffisance rénale chronique

Dans une grande majorité des cas, le diagnostic étiologique est présomptif sans réalisation de biopsie rénale, l'atteinte rénale apparaissant dans un contexte bien connu : diabète, « terrain vasculaire » (HTA, tabac, dyslipidémie, antécédent d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (AVC)). Il ne faut toutefois pas conclure de façon hâtive. Chez ces patients, l'aggravation de la fonction rénale peut également être en rapport avec un obstacle (prostate, fibrose rétropéritonéale) ou être la conséquence d'une toxicité (injection de produits de contraste pour un scanner, prise de médicaments néphrotoxiques) ou d'une déshydratation. Un avis spécialisé s'impose. La polykystose rénale autosomique dominante, maladie héréditaire rénale la plus fréquente, est diagnostiquée sur le contexte familial et l'aspect typique de gros reins polykystiques en échographie. Dans les autres cas, les données cliniques (œdème, HTA, hématurie), les données de la bandelette urinaire (albuminurie, leucocyturie ou, à l'inverse, négative), les données morphologiques (échographie, scanner) peuvent orienter, voire être diagnostiques. Il faut souligner, chez ces patients, une « fragilité rénale accrue » avec un risque majoré d'épisodes d'IRA notamment fonctionnelle sur déshydratation, organique sur injection de produit de contraste iodé, voire obstructive (hypertrophie prostatique...). Mais assez souvent, le diagnostic étiologique impose la réalisation d'une ponction biopsie rénale (PBR) qui, de plus, peut donner des éléments pronostiques qui interviendront dans la stratégie thérapeutique.

Schématiquement, on distingue quatre types de néphropathies en fonction du contexte, des données cliniques, échographiques et/ou histologiques :

- les glomérulopathies
- les néphropathies tubulo-interstitielles
- les néphropathies vasculaires
- les néphropathies héréditaires

⁴¹ Indice de masse corporelle.

12.3.2.2 Synthèse des données issues des rapports de référence (OSHA, 2013, CIRC, 2012, SWEA, 2014)

Étude des associations entre exposition à la silice cristalline et pathologies rénales

L'OSHA indique qu'en plus des nombreux cas cliniques disponibles, les données épidémiologiques ont mis en évidence des associations statistiquement significatives entre l'exposition professionnelle à la poussière de silice cristalline et une pathologie rénale chronique (Calvert *et al.*, 1997), des modifications rénales subcliniques (Ng, Ng, *et al.*, 1992 et Steenland *et al.*, 1990), la mortalité par maladie rénale chronique (Steenland, Sanderson, *et al.*, 2001, Steenland, Attfield, *et al.*, 2002) et la granulomatose de Wegener (Nuyts *et al.*, 1995).

D'autres résultats issus des études épidémiologiques sur les pathologies rénales associées à l'exposition à la silice cristalline indiquent que chez des sujets silicotiques ou non silicotiques exposés, une prévalence accrue de fonction rénale anormale était observée (Hotz *et al.*, 1995) et que les effets rénaux persistent après arrêt de l'exposition à la silice cristalline (Ng, Ng, *et al.*, 1992). Plusieurs hypothèses de mécanismes possibles pour l'induction de pathologies rénales par la silice cristalline ont été suggérées : un effet toxique direct sur le rein, le dépôt dans le rein de complexes immuns (IgA) suite à une inflammation pulmonaire liée à la silice cristalline ou un mécanisme auto-immun (Calvert *et al.*, 1997, Gregorini *et al.*, 1993).

Steenland, Attfield, *et al.* (2002) se sont intéressés aux associations entre la mortalité par pathologies rénales et l'exposition à la silice cristalline et observent une relation dose-réponse entre l'exposition à la silice cristalline et la mortalité (cause principale et causes multiples). Une étude de Steenland (2005) a estimé, sur la base de 23 cas (Steenland, Sanderson, *et al.*, 2001), que les excès de risques vie entière (75 ans) pour l'incidence d'insuffisance rénale terminale après 45 ans d'exposition à 0,1 mg.m⁻³ de silice cristalline alvéolaire étaient de 5,1% (3,3-7,3). Cette étude a également estimé, sur la base de 51 décès (Steenland, Attfield, *et al.*, 2002), que les excès de risques vie entière (75 ans) pour la mortalité par pathologie rénale, après 45 ans d'exposition à 0,1 mg.m⁻³ de silice cristalline alvéolaire étaient de 1,8% (0,8-9,7).

L'OSHA considère qu'elle peut accorder du crédit à ces résultats étant donné qu'ils sont basés sur un grand nombre de travailleurs et que les informations sur l'exposition ont été validées. Néanmoins, étant donné que les données disponibles sont beaucoup moins nombreuses que pour la mortalité par silicose ou par cancer du poumon, l'OSHA précise que les conclusions tirées du corpus de données sont moins robustes.

12.3.2.3 Synthèse des données issues des publications récentes analysées

Données épidémiologiques

Mohner *et al.* (2017) ont conduit une revue systématique et méta-analyse dans laquelle ils ont analysé l'association entre l'exposition professionnelle aux particules de silice cristalline inhalée et les maladies rénales chroniques non cancéreuses, notamment les glomérulonéphrites. Cette méta-analyse regroupe 23 cohortes et 4 études cas-témoins. Quelques études analysaient la relation dose-réponse. La plupart des études montrent un taux de mortalité standardisé (SMR) élevé mais une relation dose-dépendante n'apparaît pas clairement. Il existe de très nombreux facteurs confondants liés à des co-expositions professionnelles mais également à des facteurs de risque non professionnels (HTA, diabète, syndrome dysmétabolique).

Les études épidémiologiques sont en effet difficiles parce que l'insuffisance rénale chronique est une pathologie peu ou pas symptomatique. Cela rend son dépistage très difficile et en conséquence, le diagnostic d'insuffisance rénale est souvent posé à un stade avancé. Elle peut être la conséquence d'une atteinte glomérulaire, tubulaire, interstitielle, tubulo-interstitielle ou vasculaire. Les atteintes glomérulaires sont rares. Peu de biopsies sont réalisées. C'est pourquoi, dans la

littérature, le critère le plus fréquent d'analyse est le décès plus que l'insuffisance rénale terminale et, très rarement la glomérulopathie. Par conséquent, les données disponibles de la population témoin pour le calcul du SMR se résument souvent à la cause du décès.

De plus, chez une même personne, plusieurs mécanismes peuvent s'associer : diabète, hypertension artérielle (HTA), médicaments... Le diabète et l'HTA sont responsables des deux tiers des insuffisances rénales. Enfin, la co-exposition professionnelle à des métaux lourds (Cd, Hg, U, Sa, Pb) rend l'analyse des résultats beaucoup plus difficile.

L'impression générale est que les travailleurs exposés à la silice respirable ont un risque majoré de maladies rénales mais il n'est pas possible d'affirmer que ce risque plus élevé soit à attribuer à la silice seule pour toutes les raisons précitées.

Données expérimentales

lavicoli *et al.* (2016) ont conduit une revue systématique et méta-analyse concernant les effets néphrotoxiques de différents types de NP dont la silice. Environ un dixième de l'article de lavicoli *et al.*, (2016) est consacré à la toxicité des nanoparticules de silice amorphe synthétiques de différentes formes et tailles. Les caractéristiques des 13 études considérées par les auteurs (6 *in vitro* et 7 *in vivo* datées de 2009 à 2015) sont très bien détaillées. Un tableau compare les propriétés physico-chimiques des silices utilisées, les doses ou l'exposition, les types de cellules ou d'animaux utilisés et les principaux résultats obtenus.

Les 5 silices testées *in vitro* sur des cellules glomérulaires et tubulaires étaient pour la plupart de forme sphérique, ayant une taille entre 20 et 200 nm, deux étaient des silices mesoporeuses. Une étude sur nanocristaux de carbure de silicium est associée à ce groupe. Ces produits à haute dose étaient tous cytotoxiques bien qu'à différents degrés, avec une seule exception, dans l'étude de Halamoda Kenzaoui *et al.* (2013). La production de ROS et l'activation du NF- κ B ont été observées dans plusieurs cas. Les nanoparticules de 20 nm étaient plus actives que celles de 50 nm à parité de masse.

Les 7 silices utilisées dans les tests conduits *in vivo* sur les rats et souris étaient très différentes les unes des autres. Certaines étaient sphériques, d'autres de forme allongée, certaines agglomérées, fonctionnalisées ou encore associées au cadmium. Les études *in vivo* ont amené à des résultats assez contradictoires sur les effets rénaux. Dans certains cas seulement, on trouve des dommages fonctionnels et des modifications histopathologiques importantes suite à l'exposition.

Concernant les résultats spécifiques aux nanoparticules de silice, les auteurs considèrent que les résultats contradictoires *in vivo* peuvent être dus à plusieurs facteurs tels que les différentes propriétés physico-chimiques des particules, les doses et les voies d'administration. Toutes ces études ont utilisé des doses élevées : à ces doses, on retrouve des dommages suite à des administrations non physiologiques (telles que les injections intra péritonéales et intra gastriques), tandis que suite à des administrations orales, ces effets ne sont pas observés. Les auteurs soulignent que 2 études utilisant des faibles doses induisent néanmoins de effets rénaux faibles (Coccini *et al.*, 2013, Coccini *et al.*, 2015). D'autres études avec une standardisation du type et de la morphologie des particules, des doses et du mode d'exposition sont nécessaires. Il faut également tenir compte du fait que les résultats sur les cellules tubulaires indiquent une toxicité variable qui nécessite des études à des doses plus faibles susceptibles de confirmer une voie inflammatoire pour le dommage rénal causé par les nanoparticules de silice.

Dans les conclusions générales, sur toutes les nanoparticules considérées, les auteurs soulignent que plusieurs d'entre elles endommagent le système rénal au niveau glomérulaire et tubulaire, où les tubules paraissent le site préférentiel de l'action toxique. L'action toxique semble être liée à la composition chimique des NPs et la plupart des études utilisent des doses d'expositions trop élevées, d'où la nécessité de réaliser d'autres études reposant sur des protocoles communs et incluant des administrations de doses moins intenses.

À l'exception du travail de Halamoda Kenzaoui *et al.* (2013), les études *in vitro* montrent un effet toxique des nanoparticules de silice, en termes de concentration et de temps d'exposition sur

différents types de cultures cellulaires. Les études *in vivo* conduisent à des conclusions différentes. Dans certaines études, l'exposition aux nanoparticules de silice induit d'importantes lésions histopathologiques et des modifications fonctionnelles importantes ; parfois, ces modifications sont modérées, tandis que d'autres études ne montrent aucune modification.

De nombreux paramètres peuvent expliquer ces résultats hétérogènes : la voie d'administration, la concentration, la durée d'exposition, les propriétés physico-chimiques des nanoparticules. Les travaux qui reposent sur l'administration par voie orale de particules amorphes génèrent moins de toxicité que les fortes posologies administrées par voie non physiologiques comme la voie intrapéritonéale.

Au-delà des écarts de résultats et de l'hétérogénéité des protocoles expérimentaux des études, les données disponibles suggèrent une implication des voies ROS et NF- κ B dans la genèse des lésions, principalement tubulaires, rapportées *in vivo* et *in vitro*.

12.3.2.4 Synthèse des données issues du rapport de l'ATSDR (2017)

L'ATSDR indique que la toxicité rénale pour les travailleurs exposés à la silice cristalline a été évoquée dès les années 1970. Un spectre large de pathologies rénales a été décrit telles que des néphrites ou néphroses aiguës et chroniques, l'insuffisance rénale terminale et la glomérulonéphrite. La silice cristalline est responsable de 2 types d'atteintes rénales : (1) les effets toxiques directs liés à l'accumulation de silice cristalline en quantité excessive dans le rein et (2) les effets toxiques indirects secondaires à une MAI.

L'ATSDR rappelle que l'association entre l'exposition à la silice cristalline et risque de pathologie rénale a été investiguée dans plusieurs études de cohorte rétrospectives et dans des études transversales (Birk *et al.*, 2009; Boujemaa *et al.*, 1994; Calvert *et al.*, 1997, Calvert *et al.*, 2003; Cocco *et al.*, 1994; IA *et al.*, 2003; Fenwick *et al.*, 2000; Hotz *et al.*, 1995; Ibrahim *et al.*, 2011; Koskela *et al.*, 1987; McDonald *et al.*, 2001, McDonald *et al.*, 2005; Millerick-May *et al.*, 2015; Ng, Ng, *et al.*, 1992, Ng *et al.*, 1993; Rapiti *et al.*, 1999; Rosenman *et al.*, 2000; Steenland *et al.*, 1995a; Steenland *et al.*, 1990, Steenland *et al.*, 1992, Steenland, Sanderson, *et al.*, 2001, Steenland, Attfield, *et al.*, 2002, Steenland, Rosenman, *et al.*, 2002; Vupputuri *et al.*, 2012; Wyndham *et al.*, 1986). Ces études ont dans leur ensemble mis en évidence une augmentation du risque de pathologies rénales et/ou des signes infracliniques d'insuffisance rénale chez les travailleurs exposés à la silice cristalline. Un nombre limité d'études rapporte l'augmentation de ce risque avec l'augmentation de l'exposition cumulée à la silice cristalline. La plupart de ces études ont estimé le risque via l'observation de l'augmentation de la mortalité, par comparaison avec les données de mortalité de la population de référence. De plus, la majorité des études n'ont pas évalué la contribution potentielle d'autres facteurs professionnels dans le développement d'une atteinte rénale, notamment l'exposition à d'autres agents néphrotoxiques (ex : les métaux), les complications d'une maladie pulmonaire ou de la silicose, ou l'existence d'autres facteurs de risque (diabète, maladie cardiovasculaire, tabagisme...).

Incidence de pathologies rénales et données sur la RDR

L'ATSDR a recensé plusieurs études qui décrivent une RDR entre exposition à la silice cristalline et pathologies rénales. Une augmentation du risque d'insuffisance rénale terminale a été observée chez des mineurs d'or (Calvert *et al.*, 1997), chez des travailleurs de la céramique (Rapiti *et al.*, 1999) et chez des travailleurs du secteur des sables industriels (Steenland, Sanderson, *et al.*, 2001). Aucune tendance claire d'association avec une exposition cumulée croissante à la silice cristalline n'a été mise en évidence dans ces études. Les autres données RDR disponibles proviennent de l'examen des certificats de décès indiquant la présence d'une insuffisance rénale au moment du décès, qu'il s'agisse ou non de la cause sous-jacente de ce décès. Les résultats d'une analyse poolée de 3 cohortes fournissent des preuves plus robustes d'un risque accru de décès par insuffisance rénale terminale chez les travailleurs exposés à la silice cristalline (Steenland, Attfield, *et al.*, 2002). D'autres rapportent une augmentation statistiquement significative des ratios

standardisés d'incidence (RSI) ou des OR pour les maladies rénales chez les travailleurs exposés à la silice cristalline, mais ne fournissent pas d'estimations quantitatives de l'exposition cumulée ni de données dose-réponse (Fenwick *et al.*, 2000; Steenland *et al.*, 1990, Steenland *et al.*, 1992; Vupputuri *et al.*, 2012).

Insuffisance rénale

Plusieurs études transversales indiquent que l'exposition des travailleurs (travailleurs des carrières de granit, de la céramique et du verre et mineurs) à la silice cristalline peut entraîner des signes infracliniques d'insuffisance rénale (augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine, de transferrine, d'alpha-microglobuline et de la protéine de liaison du rétinol ; taux élevés de créatinine sérique et/ou altération de l'activité de la β -N-acétyl-glucosaminidase urinaire). Aucune donnée d'exposition n'a toutefois été rapportée dans ces études (Boujemaa *et al.*, 1994; IA *et al.*, 2003; Hotz *et al.*, 1995; Ibrahim *et al.*, 2011; Millerick-May *et al.*, 2015; Ng, Ng, *et al.*, 1992, Ng *et al.*, 1993; Rosenman *et al.*, 2000). Selon les études, ces effets ont été observés chez des travailleurs exposés à la silicose ainsi que chez des travailleurs non silicotiques, suggérant que des atteintes rénales peuvent survenir avant et indépendamment du développement d'une silicose.

Mortalité par pathologies rénales et RDR

Plusieurs études ont évalué le risque de décès par insuffisance rénale chez des travailleurs exposés à la silice cristalline (McDonald *et al.*, 2005; Steenland *et al.*, 1995a; Steenland, Sanderson, *et al.*, 2001). L'ATSDR indique que les résultats de ces études sont discordants et difficiles à comparer en raison des différences d'une étude à l'autre en termes de conception, de périodes de suivi et de catégorisation des maladies rénales au moment du décès. Plusieurs autres études ont évalué les excès de mortalité par pathologies rénales non malignes sans estimations quantitatives des expositions des travailleurs à la silice cristalline. Des risques accrus sont rapportés dans les études chez les travailleurs du secteur du sable industriel et les mineurs d'or, de plomb et de zinc (Cocco *et al.*, 1994; McDonald *et al.*, 2001; Wyndham *et al.*, 1986) alors qu'ils ne sont pas augmentés dans les études chez les travailleurs de la poterie (Birk *et al.*, 2009), les tailleurs de granit (Steenland *et al.*, 1992) ou encore, dans l'étude de Calvert *et al.* (2003) pour les travailleurs de diverses industries dont l'exposition associée était qualitativement élevée ou très élevée à la silice cristalline.

Une analyse poolée de 3 cohortes par Steenland, Attfield, *et al.* (2002) s'est intéressée à la mortalité par insuffisance rénale parmi 13 382 travailleurs des sables industriels (Steenland, Sanderson, *et al.*, 2001), mineurs d'or (Steenland *et al.*, 1995a) et travailleurs du granit (Costello *et al.*, 1988). Sur l'ensemble de la cohorte, un risque accru de pathologie rénale en tant que cause sous-jacente du décès a été observé. L'analyse par quartiles d'exposition indique que le risque de décès par pathologie rénale est augmenté pour les travailleurs les plus exposés (≥ 1.67 mg.m⁻³.années).

12.3.2.5 Conclusions

La silice cristalline est responsable de deux types d'atteintes rénales : (1) les effets toxiques directs liés à l'accumulation de silice cristalline en quantité excessive dans le rein et (2) les effets toxiques indirects secondaires à une maladie auto-immune (MAI).

L'association entre l'exposition à la silice cristalline et le risque de pathologie rénale a été investiguée dans plusieurs études.

L'OSHA (2013) indique qu'il existe des preuves substantielles que l'exposition à la silice cristalline augmente les risques de maladies rénales et que les relations dose-réponse observées pour l'exposition à la silice cristalline et le risque de pathologie rénale suggèrent un lien de causalité (Steenland, Sanderson, *et al.*, 2001; Steenland, Attfield, *et al.*, 2002, Steenland, 2005; 2005).

Sur la base de l'analyse de l'ensemble de ces éléments, le GT conclut qu'un risque majoré de maladies rénales est souligné par les études, mais qu'il n'est pas possible d'affirmer que ce risque plus élevé soit à attribuer à la silice seule. En effet, la plupart de ces études ont estimé une association entre l'exposition à la silice cristalline et le risque de décès par insuffisance rénale sans tenir compte des causes sous-jacentes ou associées à l'insuffisance rénale (diabète, hypertension artérielle, co-exposition à des métaux lourds) à proprement parler, ni de la difficulté d'étude de l'insuffisance rénale du fait de son caractère tardif et asymptomatique et de l'absence habituelle de biopsie rénale permettant d'en faire un diagnostic précis.

Les études établissant des relations dose-réponse (RDR) entre maladies rénales et exposition à la silice concernent de petits effectifs et présentent des résultats contradictoires. Une étude récente montre une augmentation de la prévalence des pathologies rénales chez les personnes atteintes de silicose.

12.3.3 Effets immunologiques

12.3.3.1 Données générales

12.3.3.1.1 Définitions

Les maladies dysimmunitaires incluent un spectre large de pathologies caractérisées par une hyperactivation du système immunitaire à la fois inné et/ou adaptatif en réponse à des antigènes.

On distingue dans ce cadre nosologique :

- 1) Les **maladies auto-immunes** caractérisées par une activation de l'immunité adaptative (centrée sur la lignée lymphoïde) avec production d'auto-anticorps dirigés contre des antigènes du soi.
- 2) Les **maladies auto-inflammatoires** caractérisées par une activation du système immunitaire inné (centré sur la lignée myéloïde), d'origine génétique et/ou endogène associée à des manifestations cliniques et biologiques inflammatoires.
- 3) Les **pathologies inflammatoires chroniques à médiation immunologique**, se trouvant à la frontière des deux groupes de maladies sus-citées.

Cette classification des maladies dysimmunitaires constitue un continuum où les frontières entre chacun de ces grands groupes nosologiques restent mouvantes et discutées (Figure 54).

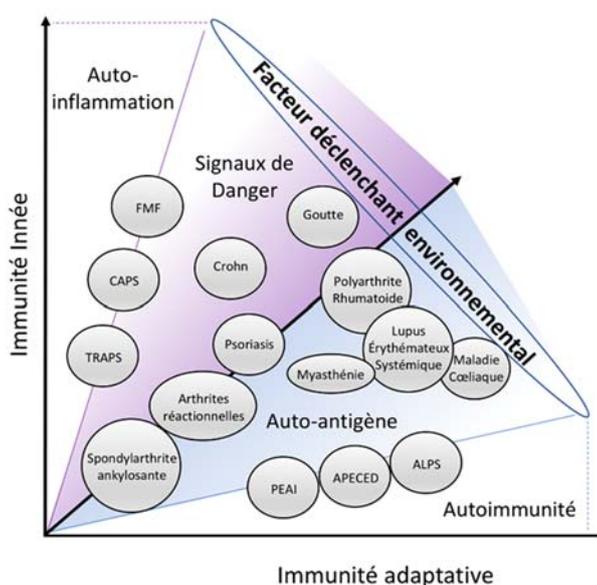


Figure 54 : Le continuum nosologique des pathologies dys-immunitaires. Illustration Peckham *et al.* (2017)

Au sein des maladies auto-immunes (groupe 1 / du paragraphe précédent), une distinction est faite en fonction du type d'auto-antigène ciblé par le système immunitaire adaptatif (Figure 55).

- Sont identifiées, en premier lieu les maladies auto-immunes dites **spécifiques d'organes**, incluant les pathologies dont l'expression de l'auto-antigène cible est circonscrite à un organe donné. Ce groupe nosologique inclut notamment le diabète de type 1, les thyroïdites auto-immunes ou la myasthénie.
- Sont identifiées, d'autres part, les pathologies auto-immunes dites **non spécifiques d'organes** encore appelées **maladies auto-immunes systémiques (MAIs)**, au cours desquelles l'expression de l'auto-antigène cible est considérée comme ubiquitaire et/ou non circonscrite à un organe. Les auto-anticorps au cours des MAIs ciblent ainsi des antigènes pouvant par exemple être intracellulaires, et exprimés par un grand nombre de cellules au sein de plusieurs organes sans contiguïté anatomique (anticorps anti nucléaires, anti-ADN natifs mais aussi anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles).

Historiquement cette classe nosologique est elle-même divisée en deux sous-groupes :

- Les **connectivites** dont la physiopathologie était supposée prendre part au sein du tissu conjonctif ;
- Les **vascularites systémiques** dont la pathogénèse était supposée débiter spécifiquement au niveau vasculaire.

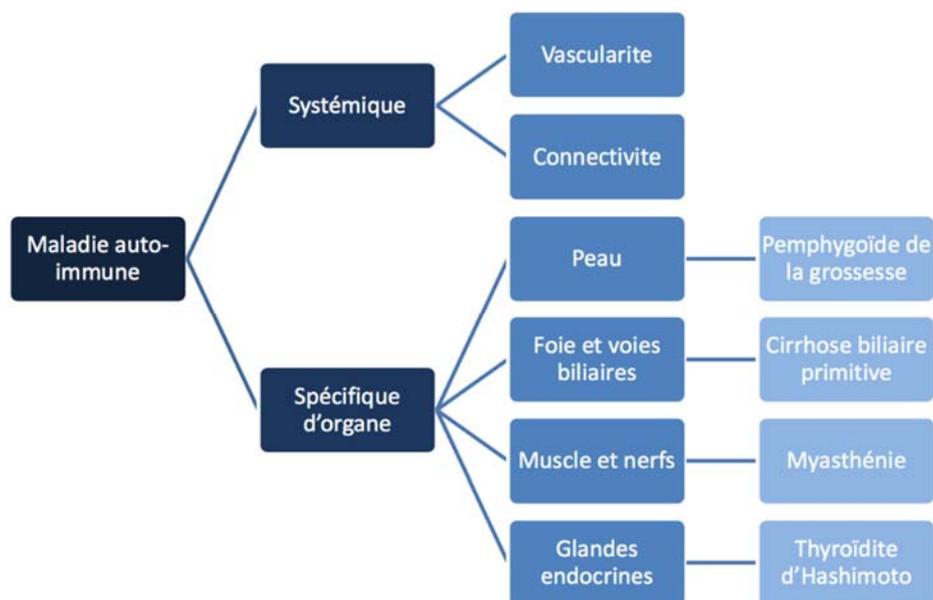


Figure 55 : Classification des maladies auto-immunes selon que l'auto-antigène-cible est circonscrit à un organe ou ubiquitaire

Les connectivites incluent notamment la polyarthrite rhumatoïde (PR), la sclérodermie systémique (SSc), le lupus érythémateux systémique (LES) ou lupus systémique, le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) et les myosites auto-immunes. Sont notamment incluses dans les vascularites systémiques, la maladie de Horton, les vascularites à ANCA (Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles), la maladie de Behçet et les vascularites cryoglobulinémiques.

Cette liste des connectivites et des vascularites systémiques n'est pas limitative et de nombreuses autres entités cliniques existent au sein de ces deux grands groupes nosologiques, ayant chacune leurs propres particularités cliniques et leurs propres facteurs de risque reconnus. La distinction entre connectivites et vascularites systémiques, bien que considérée dorénavant désuète sur le plan physiopathologique, persiste néanmoins, pour des raisons historiques d'une part, mais également

du fait de prises en charge gardant un certain degré d'analogie au sein des pathologies appartenant à chacun de ces groupes.

Enfin, les performances diagnostiques des outils immunologiques à la disposition des cliniciens et les mises à jour progressives des critères de classification des MAIs invitent à reconsidérer régulièrement les données des études épidémiologiques portant sur ces pathologies.

Bien que considérées rares lorsqu'abordées séparément, les maladies auto-immunes systémiques occupent une part non négligeable du « global burden of disease » (Prüss-Üstün *et al.*, 2016), et la prévalence grandissante de ces maladies chroniques dites non transmissibles (Non-communicable disease / NCDs) invite à une réflexion quant à une prise en charge des facteurs de risques évitables de ces pathologies (Horton, 2017).

Sur le plan étiologique, les maladies auto-immunes systémiques (MAIs) sont considérées comme d'origine multifactorielle, mais la part des facteurs environnementaux comme éléments déclenchants ou aggravants de ces maladies est actuellement grandissante. Parmi ceux-ci, la silice, notamment dans sa forme cristalline, pourrait occuper une place non négligeable. À l'inverse, l'étiologie environnementale des maladies auto-immunes spécifiques d'organes et des maladies auto-inflammatoires semble moindre, sur un faisceau d'arguments tant épidémiologiques qu'expérimentaux.

Les effets immunologiques de la silice seront donc étudiés dans ce chapitre, en abordant avant tout la question de l'association d'une exposition à ce contaminant environnemental avec la survenue/la présentation clinique des MAIs. Dans la majorité des cas, les MAIs débutent après l'âge de 40 ans, ce qui, en termes de temporalité rend possible et pertinente l'existence d'une exposition antérieure notamment professionnelle, comme facteur favorisant. Le caractère pluri-factoriel est important à prendre en compte dans la question de l'exposition à la silice cristalline. Sur le plan professionnel, les métiers exposés à la silice cristalline concernent principalement des professionnels de sexe masculin et qui sont co-exposés à de nombreuses poussières autres que la silice cristalline, en même temps que celle-ci, comme le montrent les données de l'enquête SUMER. Or, les MAIs concernent le plus souvent des femmes, ce qui laisse à penser que certaines formes de ces maladies, notamment chez les hommes, pourraient s'associer à une exposition toxique. Chez les femmes, cette exposition jouerait un rôle moindre ou bien celle-ci pourrait être difficile à mettre en évidence, avec possiblement une part d'exposition extra-professionnelle.

Sur le plan étiologique, Il est également important de noter, que si les MAIs se caractérisent par un spectre de manifestations cliniques très larges, elles possèdent toutes en commun l'existence de manifestations pulmonaires, de prévalence variable, mais qui interrogent quant à un facteur déclenchant d'origine respiratoire. De même, il existe des associations de ces pathologies systémiques entre elles, appelées syndromes de chevauchement (association LES et SSc, association PR et LES) renforçant l'hypothèse d'une possible étiologie commune à ces différentes MAIs.

12.3.3.1.2 Alertes épidémiologiques récentes sur MAIs et empoussièrément

Plusieurs événements et données épidémiologiques récentes ont alerté de nouveau sur la possible relation de causalité entre situations d'empoussièrément et survenue de MAIs.

Parmi ces situations, certaines constituent des événements d'une exceptionnelle gravité constituant donc des situations d'exposition que l'on pourrait considérer comme proche d'une mise en situation expérimentale (des « expériences naturelles »). C'est ainsi le cas des cohortes de personnes qui sont intervenues comme pompiers, sauveteurs et déblayeurs du site du World Trade Center lors des événements du 11 septembre 2001. Les données de suivi longitudinal de cohortes prospectives ont été récemment exploitées et publiées, offrant la possibilité d'une analyse précise des différentes situations d'empoussièrément (présence ou non sur le site lors de la chute des tours, durée de présence sur le site, port ou non de protections). Ces données ont été récemment mises en relation avec l'évaluation de la survenue de MAIs collectée de manière prospective et appuyée par une expertise rhumatologique qui garantit la fiabilité des diagnostics posés (Webber *et al.*, 2015). La PR était la MAIs la plus souvent diagnostiquée chez les sujets suivis (37% maladies auto-immunes relevées) et en comparaison à un groupe de témoins indemnes de MAIs, le risque de survenue de

maladies auto-immunes augmentait de 13% pour chaque mois supplémentaire passé à travailler sur le site du World Trade Center (COR=1,13 IC95% (1,02-1,26)). La survenue de MAIs n'était pas associée aux forts taux d'empoussièremment aigus lors de la chute des tours, suggérant un rôle possiblement plus important de l'empoussièremment chronique progressif.

En dehors des situations exceptionnelles d'empoussièremment chronique telles que celles du World Trade Center, les analyses récentes de cohortes de travailleurs du bâtiment et la confrontation des données d'empoussièremment chez ces mêmes travailleurs a aussi permis de mettre en évidence un risque plus important de PR, de SSc, de LES ou de dermatomyosite chez les travailleurs exposés aux poussières inorganiques, en comparaison à des personnes non exposées (RR=1,31 95%CI (1,11-1,53)) (Blanc *et al.*, 2015).

Ce même travail a permis également de préciser au sein de ces expositions aux poussières minérales celles qui concernent plus spécifiquement l'exposition à la silice, et d'évaluer le risque de survenue de ces mêmes MAIs secondairement à cette exposition. Il est ainsi retrouvé un risque de 39% plus important de survenue de PR, de SSc, de LES ou de dermatomyosite (DM) chez les sujets exposés à la silice en comparaison à ceux n'ayant été exposés à aucune poussière (RR=1,39 IC95(1,17-1,4)). Cette association spécifique de survenue de MAIs et d'exposition à la silice était plus forte quand la SSc, le LES et la DM étaient considérées indépendamment de la PR (RR=1,76 IC95 (1,16-2,68) pour le risque combiné de SSc, LES ou DM).

Cette spécificité de l'association entre exposition à la silice cristalline et survenue de MAIs est renforcée par les données récentes de la littérature évaluant le risque de survenue de MAIs chez des travailleurs exposés à la pierre artificielle, matériau contenant plus de 80% de silice cristalline, et atteints de silicose. Ces travaux mettent en évidence une majoration à hauteur de 7,5 (IC99% 2,6-19,7, $p < 0.01$) du risque de survenue de MAIs dans cette population exposée par rapport à la population générale (Shtraichman *et al.*, 2015).

Ces éléments invitent donc à une réévaluation systématique des données de la littérature explorant les liens de causalité entre MAIs et exposition à la silice. La meilleure connaissance de la physiopathologie des MAIs pourrait également apporter une meilleure compréhension des liens entre silice cristalline et MAIs.

12.3.3.1.3 Approche mécanistique commune sur la physiopathologie des MAIs

Les données concernant la physiopathologie des MAIs s'accordent à ce jour à donner une place centrale aux auto-anticorps comme outils de compréhension des mécanismes de ces maladies mais également comme outils diagnostiques. Néanmoins le caractère pathogène précis, c'est-à-dire leur place dans la survenue spécifique des manifestations cliniques des MAIs est à ce jour sujet à débat. Ces considérations n'entrent pas dans le champ de ce rapport.

Acteurs et évènements à l'origine de la synthèse d'auto-anticorps

La genèse des auto-anticorps au cours des MAIs implique une succession d'évènements :

- En premier lieu une perte de la tolérance centrale (lors de l'éducation thymique) et/ou périphérique (diminution des lymphocytes T régulateurs vis-à-vis de ces antigènes, présentation inadaptée d'un peptide antigénique par les cellules présentatrices d'antigènes) vis-à-vis d'un antigène du soi non modifié ;
- Ou la modification d'un antigène du soi aboutissant à une reconnaissance de cet antigène comme du non-soi, avec secondairement, une éventuelle immunisation croisée pour ce même antigène dans sa forme/conformation normale.

Cette immunisation vis-à-vis du soi peut aboutir à une MAIs, lorsque cette rupture de tolérance se conjugue à un excès d'auto-anticorps et/ou un excès d'auto-antigènes.

Si l'immunité adaptative (centrée sur la production d'auto-anticorps par la lignée lymphoïde B sous la dépendance de la co-stimulation permise par la lignée lymphoïde T CD4) occupe une place centrale, l'immunité innée (ou non adaptative) constitue également un élément fondamental et

incontournable de l'auto-immunité, car participant à la présentation des éventuels auto-antigènes (assurée par les macrophages et les cellules dendritiques ; dites cellules présentatrices d'antigènes (CPA)), à l'origine de la rupture de tolérance. Par ailleurs au-delà de leur rôle de CPA, les cellules de l'immunité innée, et en particulier les macrophages jouent un rôle-clé dans la synthèse des anticorps, en condition physiologique ou d'auto-immunité. En effet, la synthèse accrue d'anticorps, par exemple en situation vaccinale, sous l'effet d'adjuvants est sous-tendue par l'activation d'un complexe protéique exprimé par les macrophages, appelé inflammasome (NLRP3) et activé par certains adjuvants comme les sels d'aluminium. Il a été ainsi montré que, chez l'animal, la synthèse accrue d'anticorps vaccinaux sous l'effet d'adjuvants tels que les sels d'aluminium était nettement diminuée chez les animaux KO (Knockout) pour les éléments constitutifs clés de l'inflammasome (Eisenbarth *et al.*, 2008). Ainsi, ce complexe protéique semble jouer un rôle majeur dans les mécanismes à l'origine de la production d'anticorps. La place de l'inflammasome dans la physiopathologie des MAIs est à ce jour considérée comme centrale et l'inflammasome pourrait constituer une cible thérapeutique potentielle dans ces pathologies (Shen *et al.*, 2018). En conséquence une activation accrue de l'inflammasome dans un contexte d'auto-immunité sous-jacente pourrait participer à une majoration de la synthèse des auto-anticorps. Par ailleurs, une activation de la voie TH2 de l'immunité adaptative est classiquement associées aux MAIs et la synthèse accrue d'auto-anticorps sous l'effet de l'activation de l'inflammasome passe justement par une co-stimulation des voies TH2 et de la voie des interférons (Eisenbarth *et al.*, 2008).

La synthèse d'auto-anticorps implique la présence d'auto-antigènes

C'est donc le dysfonctionnement successif de l'ensemble de ces acteurs qui pourrait aboutir à la synthèse des auto-anticorps : présentation éventuellement inadaptée de l'auto-antigène par les CPA (en particulier, possible présentation de peptides antigéniques endogènes par le HLA de classe II, présentant normalement les peptides exogènes), reconnaissance inadaptée via le TCR (Récepteur T) d'un lymphocyte TCD4 de ce peptide antigénique favorisée par une stimulation dépendante de l'inflammasome, puis co-stimulation par ce même lymphocyte T d'un lymphocyte B ayant reconnu l'antigène via son immunoglobuline de surface.

De plus, cette cascade d'auto-immunisation au cours des MAIs, va être favorisée par l'émergence et l'expression accrue d'antigènes et/ou de peptides antigéniques possiblement modifiés et susceptibles d'être reconnus comme du non-soi. À ce titre, les MAIs doivent être comprises tout autant comme des maladies avec excès d'auto-anticorps que comme des maladies avec excès d'auto-antigènes, l'un de ces aspects ne pouvant se concevoir sans l'autre. Aussi, toute situation aboutissant à une diminution des systèmes de clairance des auto-antigènes aboutira à une majoration du risque de développer une réponse immunitaire adaptative contre ces auto-antigènes et donc à terme à la production d'auto-anticorps.

Sources d'auto-antigènes au cours des MAIs

Dans le cadre des maladies auto-immunes systémiques, et plus particulièrement des connectivites, les auto-anticorps sont dirigés contre des composants intra-cellulaires voire intra-nucléaires, telles que les protéines associées à l'ADN (anticorps anti-histone mais aussi anti-ADN natif).

En considérant ce concept d'excès d'auto-antigènes comme éventuel *primum movens* ou comme situation nécessaire à la genèse des MAIs, il semble important de mettre en exergue deux situations notables :

- *La première est celle des corps apoptotiques.* L'apoptose est une mort cellulaire programmée en réponse à un stress cellulaire. Toute situation de stress cellulaire excessif, éventuellement d'origine toxique, peut aboutir à une production accrue de ces corps apoptotiques. Ces corps apoptotiques ont la particularité d'exprimer à leur surface cellulaire, des antigènes classiquement présents dans le noyau. Ainsi les corps apoptotiques expriment à leur surface nombres d'antigènes reconnus par les auto-anticorps spécifiques des maladies auto-immunes systémiques, tels que des protéines des histones, les protéines JO1 et susceptible donc d'être reconnus par des B et T auto-réactifs. En conséquence une majoration de la

production de ces corps apoptotiques ou une diminution des capacités d'élimination de ces corps apoptotiques par le système immunitaire inné peut aboutir à un risque accru de MAIs. Ce phénomène est en particulier reconnu comme un mécanisme classique de la physiopathologie du LES.

- *La deuxième situation à prendre en compte est celle de la cancérogénèse.* Les cellules tumorales ont la particularité d'être la source d'antigènes mutés. L'émergence de ces antigènes anormaux est liée à la prolifération cellulaire accrue accompagnant les processus tumoraux avec échec et/ou levée des checkpoints aboutissant théoriquement à un arrêt du cycle cellulaire en cas de protéines anormales en excès. L'expression de ces protéines anormales, parfois d'origines intranucléaires constitue un des éléments de la veille immunitaire anti-tumorale, ces peptides antigéniques anormaux pouvant être reconnus par les TCD8 antitumoraux lors de leur présentation par le HLA de classe I. L'immunité anti-tumorale constitue donc en soi un modèle d'auto-immunité, c'est-à-dire d'activation du système immunitaire contre des cellules du soi. Ainsi, certains cancers s'accompagnent de la survenue de MAIs. À titre d'exemple, certaines formes de SSc (avec positivité des anticorps anti-ARN polymérase de type III) sont considérées comme paranéoplasiques et associées/secondaires à la présence d'un cancer synchrone. Il a été mis en évidence au cours de ces sclérodermies que les auto-anticorps possédaient une spécificité contre l'ARN polymérase de type III mutée et exprimée par les tissus tumoraux issus de ces patients. En conséquence, tout toxique aux propriétés cancérogènes pourra être considéré comme possiblement sources de MAIs. Et, réciproquement, devant tout toxique susceptible d'être associé à la survenue de MAIs, son implication dans la cancérogénèse devra être discutée comme *primum movens* de cette MAI.

12.3.3.1.4 Données générales sur les interactions entre silice cristalline et système immunitaire

Les particules fines de silice pénètrent par voie respiratoire dans l'organisme. L'une des principales cibles immunitaires est donc constituée par les macrophages pulmonaires, alvéolaires en premier lieu et dans une moindre mesure, les macrophages interstitiels.

Il est maintenant bien démontré que l'endocytose par les macrophages humains aboutit à la synthèse et sécrétion d'IL-1b pro-inflammatoire et que cette sécrétion est directement dépendante de l'inflammasome (Rabolli *et al.*, 2016). La place de la silice cristalline dans la physiopathologie des MAIs doit faire envisager son impact sur l'immunité innée à chaque étape du processus auto-immun. Cet impact sur l'immunité innée doit à la fois être discuté dans le cadre de la physiopathologie commune de ces MAIs et doit être également mis en lumière au sein des éléments de physiopathologie propres à chacune de ces maladies.

La silice cristalline doit être envisagée d'abord via son impact sur les cellules immunitaires pulmonaires, mais également comme une source systémique de corps apoptotiques, d'auto-antigènes, possiblement d'auto-anticorps via une co-stimulation dépendante de l'inflammasome. La question de sa place comme potentiel déclencheur (« trigger ») cancérogène engendrant une immunité possiblement anti-tumorale et par cross-réactivité, auto-immune, est également légitime. Ces éléments vont être successivement développés, dans ce chapitre, à la lumière des données épidémiologiques et expérimentales pour chaque MAI d'intérêt.

12.3.3.2 Synthèse des données issues des rapports de référence (OSHA, 2013, CIRC, 2012, SWEA, 2014)

Étude des associations entre exposition à la silice cristalline et pathologies auto-immunes

Concernant le lien entre l'exposition à la silice cristalline et les risques de maladies auto-immunes (MAIs), plusieurs types d'études (séries de cas cliniques, études de cohorte, études cas-témoins) menées dans divers groupes exposés à la silice cristalline sont disponibles et suggèrent une association entre l'exposition à la silice cristalline et un risque accru de maladies auto-immunes systémiques (Parks *et al.*, 1999).

Les études révèlent que les MAIs les plus courantes associées à l'exposition à la silice cristalline sont la sclérodermie systémique (Sluis-Cremer *et al.*, 1985), la polyarthrite rhumatoïde (Klockars *et al.*, 1987; Rosenman *et al.*, 1995) et le lupus érythémateux systémique ou lupus systémique (Brown *et al.*, 1997).

Plusieurs hypothèses de mécanismes pour les MAIs induites par la silice cristalline ont été suggérées : un effet adjuvant de la silice cristalline (Parks *et al.*, 1999), l'activation du système immunitaire par les protéines fibrogènes et les facteurs de croissance libérés suite à l'interaction des particules de silice cristalline avec les macrophages (par exemple, Hausteiner *et al.* (1998)) et un effet local direct des particules de silice cristalline non alvéolaires pénétrant la peau et induisant une sclérodermie (Green *et al.*, 1996).

12.3.3.3 Synthèse des données issues des publications récentes analysées

Données épidémiologiques

► **Association entre exposition à la silice cristalline et survenue de maladies auto-immunes**

Dans leur revue récente des preuves épidémiologiques du rôle de l'exposition à la silice dans le développement de maladies auto-immunes, Miller *et al.* (2012) font état d'une association de l'exposition à cet aéro-contaminant et de la survenue de PR, de SSc, de LES et de vascularites à ANCA+ (Miller *et al.*, 2012). D'après les résultats de ce travail, le lien de causalité entre PR, SSc, LES, vascularite à ANCA+ et silice est considéré par les auteurs pour chaque maladie comme « confident » ; c'est-à-dire comme « certain ou solide » en comparaison à des liens jugés seulement « probables » (likely) ou « peu probables » (unlikely). Pour que le lien causal soit jugé comme « confident / certain ou solide » dans ce travail, il doit reposer sur des études multiples et portant sur plusieurs populations différentes, avec une mise en évidence de valeurs de risque (RR ou OR) élevées. Le lien évalué entre exposition et maladie doit se fonder sur des méthodes d'évaluation du risque robustes, incluant la notion d'effet dose et/ou de plausibilité biologique. Les données sur lesquelles se sont basés les auteurs pour formuler ces observations sont résumées dans le Tableau 95 ci-après.

Tableau 95 : Résumé des éléments identifiés par les auteurs concernant l'exposition à la silice et le développement de pathologies auto-immunes (Traduction d'après Miller *et al.* (2012))

Exposition / pathologie associée / méthode(s) d'évaluation	Design de l'étude	Résultats : ratio de risques (IC95%)	Commentaires	Références
Silice et PR <i>Expositions professionnelles</i> (questionnaires et entretiens)	Méta-analyse de 10 études (Europe, Afrique du Sud et Etats-Unis) publiées de 1986 à 2001 ; 242 cas au total ; 1 étude de cohorte et 2 études cas-témoins nichées	À partir de la méta-analyse (2 études cas-témoins, 2 études de mortalité proportionnelle et 6 études de cohorte) - toutes les études : 3,43 (2,25-5,22) - hommes : 4,45 (2,24-8,86) - cohortes : 4,53 (2,94-7,00)	Estimations des RR individuels de 0,79 à 8,3; 8 des 10 estimations de RR sont comprises entre 2 et 8. Dans une étude, interaction avec le tabagisme: Fumeurs: 7,36 (3,31-16,38); une étude, un risque plus élevé en ACPA+ comparé à ACPA-	Khuder <i>et al.</i> , 2002 Stolt <i>et al.</i> , 2010 Makol <i>et al.</i> , 2011
Silice et SSc <i>Expositions professionnelles</i> (questionnaires et entretiens)	Méta-analyse de 16 études (Europe, Australie et Etats-Unis) publiées de 1967 à 2007 ; 1101 cas au total	À partir de la méta-analyse (3 études de cohortes, 9 études cas-témoins, 3 études de mortalité) / - toutes les études : 3,20 (1,89-5,43) - hommes : 3,02 (1,24-7,35) - cohorte : 15,49 (4,54-52,87) - cas-témoins : 2,24 (1,65-3,31)	Estimations des RR individuels de 0,87 à 37; 11 des 16 estimations de RR sont $\geq 1,5$ (intervalle interquartile 1,4-5,6)	McCormic <i>et al.</i> , 2010 Makol <i>et al.</i> , 2011
Silice et LES <i>Expositions professionnelles</i> (entretiens)	3 études cas-témoins et 3 études de cohorte (Europe et Amérique du Nord) ; 659 cas au total	Associations positives observées dans chacune des 6 études analysées : les estimations des RR dans les études cas-témoins (population générale) étaient comprises entre 1,9 (toute exposition) et 4,9 (exposition élevée); RR > 10 dans les populations fortement exposées (à savoir les personnes atteintes de silicose)	Eléments concernant la RDR observés au sein et entre les études	Parks <i>et al.</i> , 2002 Cooper <i>et al.</i> , 2010 Makol <i>et al.</i> , 2011 Brown <i>et al.</i> , 1997
Silice et ANCA + pathologies GW, VSP, ANCA + <i>Expositions professionnelles</i> (entretiens)	5 études cas-témoins, 2 anticorps présents « parmi les études exposées » (<i>among exposed studies</i>) et 1 série de cas	Associations positives observées dans chacune des études : les estimations des RR étaient comprises entre 1,9 (toute exposition) et 5,6 ; estimations similaires parmi les sous-types de pathologies	Augmentation de la prévalence des auto-anticorps ANCA (anti-MPO) chez les patients exposés à la silice cristalline (à savoir les patients atteints de silicose) (24-27%) par rapport aux témoins (0-3,7%)	Hogan <i>et al.</i> , 2001 Hogan <i>et al.</i> , 2007

GW : Granulomatose de Wegener ; VSP : Vascularite systémique primaire ; ACPA : anti-citrullinated protein/peptide antibody

L'étude des MAIs d'intérêt reste limitative : la revue de Miller *et al.* (2012) ne rapporte pas d'études ayant évalué le lien de causalité entre silice et Syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) ou silice et myosites auto-immunes. Il est important de noter que l'absence de ces MAIs dans la liste des maladies associées à la silice est motivée par le manque d'études dans la littérature et non par l'absence d'argument fiable pour attester d'un lien de causalité. Ce travail ne permet pas d'étudier de manière fiable la distinction entre la silice cristalline et la silice amorphe. En effet, l'évaluation du caractère cristallin ou non de la silice à partir de ces données d'exposition reste à ce jour difficile à apprécier sur le type d'étude proposée (étude cas-témoins ou de cohorte, basée sur des questionnaires spécifiques ou des matrices d'exposition). La notion de pierre artificielle à haute

teneur en silice cristalline n'est pas abordée dans ce travail. La question de l'exposition aux nanoparticules de silice n'est pas directement abordée non plus.

De plus, Miller *et al.* (2012) s'intéressent exclusivement aux situations d'expositions professionnelles. Il n'y a pas ou peu de travaux sur les expositions extra-professionnelles dans cette publication.

Cette revue apporte la preuve d'une association forte avec des OR ou RR dépassant systématiquement 1,9. L'utilisation de cohortes prospectives permet d'attester un lien de temporalité (cause-conséquence dans le temps) entre exposition et survenue de la MAIs ; ce que le cas-témoins ne permet pas. Et la « cohérence externe » de ces études est validée puisque les résultats de ces études, réalisées dans des pays différents et à des époques différentes, aboutissent souvent à une conclusion similaire de relation de causalité.

Concernant la question plus récente des pierres artificielles à haute teneur en silice cristalline, le travail faisant référence est celui de Shtraichman *et al.* (2015) mettant en évidence une majoration à hauteur de 7,5 (IC99% 2,6-19,7, $p < 0.01$) du risque de survenue de MAIs dans cette population exposée par rapport à la population générale. La population d'étude dans ce travail était les patients atteints de silicose suite à une exposition professionnelle à la poussière de pierre artificielle et pris en charge au centre de référence national de transplantation pulmonaire (Tel Aviv Sourasky Medical Centre, Tel Aviv 6423906, Israël). Les MAIs relevées dans cette population de sujets atteints de silicose étaient, la SSc, les connectivites mixtes, le SS, la PR et une myosite auto-immune. Sur les 40 patients évalués, 23% présentaient une MAIs correspondant donc à une prévalence 7 fois supérieure à celle de la population générale (évaluée à 3%). La principale limite de cette étude est l'utilisation d'un référentiel basé sur la prévalence dans la population générale et non un réel travail de cas-témoins pour évaluer le sur-risque de MAIs. Il peut être argué qu'en l'absence de screening systématique de la population générale, la prévalence des MAIs dans la population générale est probablement sous-estimée pour ce travail. Néanmoins, cette prévalence sous-estimée ne peut venir annuler les résultats d'une telle élévation du risque. De plus, la population de cas étudiée est une population de patients atteints de silicose dont le diagnostic est fondé sur les données TDM et les antécédents d'exposition à la poussière de pierres artificielles à haute teneur en silice cristalline. En conséquence, le fait que l'exposition ait engendré des manifestations pulmonaires de silicose rend indiscutable l'exposition à la silice et, la haute teneur en silice cristalline de ces pierres artificielles apporte des éléments probants sur la spécificité de l'association. Ce travail vient donc renforcer la spécificité du lien entre silice cristalline et MAIs.

Cette étude n'identifie pas de patients atteints de LES et retrouve, par ailleurs, des patients atteints de connectivite mixte et une forte prévalence de patients atteints de SSc. Comparativement aux données rapportées par Miller *et al.* (2012), ces résultats invitent donc à une analyse successive des liens entre silice cristalline et chaque MAI avec évaluation, si possible, des manifestations cliniques qui leur sont propres. Miller a en effet rapporté les RR les plus élevés pour le LES. Or, le travail sur la pierre artificielle retrouve surtout des sclérodermies systémiques. Il semble donc important, de bien séparer toutes ces maladies et d'analyser séparément les liens entre silice et chacune de ces MAIs. Un autre point est que ces maladies systémiques ont des manifestations cliniques qui sont différentes et qui leurs sont propres (atteinte respiratoire de type pneumopathie interstitielle dans les sclérodermies, nodules pulmonaires rhumatoïdes dans la PR, atteinte rénales glomérulaires spécifiques du LES). Des manifestations, parfois spécifiques de ces maladies, ne sont toutefois pas systématiquement observées (il s'agit de maladies caractérisées par une forte hétérogénéité clinique). Les questions de la place de la silice comme facteur de risque de survenue de la maladie elle-même, mais également au sein de chaque maladie comme facteur de la survenue de certaines manifestations (atteinte pulmonaire de la sclérodermie par exemple) restent donc à préciser.

► **Association entre exposition à la silice cristalline et survenue de la polyarthrite rhumatoïde**

Épidémiologie de la PR : Au sein des MAIs, la PR est incluse dans le groupe des connectivites. Avec une prévalence de 0,3 % de la population générale adulte française (IC : 0,18 à 0,48) (HAS, 2007), la PR est la plus fréquente des MAIs.

Clinique de la PR : La PR se caractérise par une inflammation spécifique de la membrane synoviale articulaire responsable d'un tableau de polyarthrite bilatérale et symétrique touchant le plus souvent les petites articulations distales mais également parfois, les articulations proximales (coxite rhumatoïdes). En l'absence de traitement, la PR se caractérise par des érosions avec destructions articulaires déformantes. Parmi les manifestations extra-articulaires notables, l'atteinte pulmonaire reste fréquente avec l'existence d'une association entre dilatation des bronches (DDB) et PR, et également parfois, la présence d'une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) le plus souvent à type de pneumopathie interstitielle dite commune (PIC).

Données Immunologiques dans la PR : Les auto-anticorps associés à la PR sont les anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA) spécifiques de la maladie. Une positivité du facteur rhumatoïde (IgM anti-IgG) qui n'est pas spécifique de la PR, est souvent observée.

Spécificité pronostique et fonctionnelle de la PR : La PR est plus sévère chez les sujets de sexe masculin caractérisés par des formes plus rapidement progressives et nécessitant le plus souvent une incrémentation thérapeutique plus rapide. La mortalité au long cours de la PR est dominée par le risque infectieux lié aux traitements immunosuppresseurs.

Silice et PR : L'association silicose et PR a été décrite pour la première fois par Emile Colinet en 1950 et est maintenant connue sous le nom de syndrome de Caplan-Colinet (Caplan, 1953).

La revue conduite par Miller *et al.* (2012) fait état d'un risque combiné (n=10 études) de 3,43 IC95%(2,25-5,22), le risque de PR chez les individus exposés était plus de 3 fois supérieur à celui des individus non-exposés. Chez les hommes ce risque semble plus élevé rapporté à 4,45 IC95%(2,24-8,86), probablement en lien avec des niveaux d'exposition professionnelle plus élevés. Lorsque l'analyse est conduite sur les études de cohortes seulement, offrant une valeur de causalité supplémentaire du fait de l'argument chronologique, le risque est de 4,53 IC95%(2,94-7,00), quel que soit le sexe (voir Tableau 95).

Le travail de cohorte prospective publié par Blanc *et al.* (2015) confirme ce surrisque de PR chez les ouvriers du bâtiment de sexe masculin par rapport aux non exposés. La stratification sur le sexe et le caractère prospectif du travail conforte la validité des résultats de cette cohorte. Dans le travail de Blanc *et al.*, (2015), les liens entre exposition à la silice et tabac d'une part, et la positivité des ACPA d'autre part, semblent suggérer que l'association silice et tabac serait plutôt un facteur de risque de PR ACPA négative. Sans tenir compte du statut ACPA, la silice ne constituait un facteur de risque de PR que chez les fumeurs ou ex-fumeurs. Un autre travail basé sur le statut ACPA suggère à l'inverse que la prévalence des sujets exposés à la silice est plus importante chez les patients positifs pour les ACPA (Miller *et al.*, 2012).

Ces données sont donc en faveur d'une association certaine entre survenue de PR et exposition à la silice. L'impact de la co-exposition avec le tabac et l'influence de l'exposition à la silice sur le statut sérologique ACPA ne peut être évalué avec fiabilité sur le plan épidémiologique au vu des données à notre disposition à ce jour.

► **Association entre exposition à la silice cristalline et survenue de la sclérodémie systémique**

Épidémiologie de la SSc : Au sein des MAIs, la SSc est incluse dans le groupe des connectivites. Il est important de spécifier que la SSc est une maladie différente de la sclérodémie localisée (ou morphee cutanée) et que ces deux entités nosologiques sont distinctes. Seule la forme systémique est rapportée comme associée à l'exposition à la silice. La prévalence de la SSc est évaluée en France à 15,8 cas par 100 000 habitants. La SSc est donc incluse dans la définition de « maladie rare » (moins de 5 cas pour 10 000 habitants). Une prévalence variable en fonction de la teneur en

silice du sol a été évoquée. Les régions de France dont le sol est à haute teneur en silice pourraient ainsi être associées à une prévalence plus grande de SSc (Alsace dans cette étude) (Meyer *et al.*, 2016).

Clinique de la SSc : la SSc est caractérisée par une vasculopathie responsable du phénomène de Raynaud. Il existe également des phénomènes de fibroses qui concernent en particulier la peau mais également (dans plus de la moitié des cas) les poumons. La PID au cours de la SSc est dominée par un aspect scannographique de type Pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS).

Données Immunologiques dans la SSc : la classification la plus récente de la SSc (van den Hoogen *et al.*, 2013) inclut en particulier 3 types d'auto-anticorps qui sont retrouvés fréquemment positifs au cours de la maladie : les anticorps anti-centromères, les anticorps anti topo-isomérase de type I (ou Scl70) et les anticorps anti-ARN polymérase de type III. Ces anticorps sont considérés comme presque systématiquement mutuellement exclusifs. Ils font classiquement partie des anticorps dits anti-nucléaires. Certaines connectivites sont apparentées à la SSc, c'est le cas de la connectivite mixte, cliniquement proche de la SSc mais partageant des caractéristiques cliniques avec le LES et définie par la positivité des anticorps anti-nucléaires de type anti-U1RNP.

Spécificité pronostique et fonctionnelle de la SSc : La SSc est plus fréquente chez les femmes (60 à 80% de femmes) mais est plus sévère chez les hommes (mortalité accrue). Les deux premières causes de mortalité au cours de la SSc sont la PID et l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Les facteurs déterminants la survenue ou non d'une de ces complications viscérales sont inconnus.

Silice cristalline et SSc : La suspicion d'une cause professionnelle comme facteur favorisant de la survenue d'une SSc a été pour la première fois décrite en 1914 par Bramwell (Bramwell, 1914), un médecin écossais ayant noté la prévalence accrue de cette connectivite rare chez les maçons de la région d'Édimbourg. La cause évoquée à l'époque est l'exposition au froid et c'est en 1957 que la silice va être proposée pour la première fois comme facteur favorisant de la SSc suite à l'analyse par Erasmus d'une population de patients mineurs d'or d'Afrique du Sud (Marie *et al.*, 2015). L'association d'une exposition à la silice cristalline (avec ou sans silicose) et la survenue d'une SSc porte désormais le nom de syndrome d'Erasmus. Plusieurs études font état d'un lien certain entre exposition à la silice cristalline et survenue d'une SSc depuis près d'un demi-siècle.

Le travail de Miller *et al.* (2012) fait état d'un risque combiné (n=15 études) de SSc de 3,20 IC95%(1,89-5,43) associé à l'exposition à la silice cristalline. Ce risque est non significatif chez les femmes à 1,03 95%CI (0,74-1,44) et toujours significatif chez les hommes à 3,02 95%CI (1,24-7,35). Lorsque l'analyse est conduite sur les études de cohortes seulement, offrant une valeur de causalité supplémentaire du fait de l'argument chronologique, le risque est de 15,49 IC95%(4,54-52,87) (voir Tableau 95). Néanmoins, certaines cohortes ayant conduit à ces résultats sont exclusivement constituées par des sujets masculins porteurs de silicose. Ceci a donc deux conséquences : la première est que, dans ces cohortes, l'exposition à la silice est finement évaluée, la deuxième est que, si le surrisque de SSc suite à une exposition à la silice est effectivement majoré chez les hommes, alors le risque sera probablement surévalué dans ces travaux de cohorte.

D'autres travaux de méta-analyse confirment ces données et mettent en avant deux éléments : (1) Il existe une hétérogénéité de résultats entre les études cas témoins et les études de cohorte. Néanmoins, les deux types d'études aboutissent à la conclusion d'une association significative lorsque les analyses sont menées de manière séparée selon le type d'étude (Rubio-Rivas *et al.*, 2017) ; (2) L'association entre survenue de la SSc et exposition à la silice cristalline semble plus marquée chez les patients de sexe masculin (McCormic *et al.*, 2010, Miller *et al.*, 2012).

Outre le fait de considérer la silice comme facteur de risque de survenue de la maladie, des travaux récents ont mis en évidence une association entre silice cristalline et survenue de certaines caractéristiques de la maladie (Freire *et al.*, 2015; Marie *et al.*, 2015). Ainsi, un surrisque de forme diffuse de SSc et d'atteinte pulmonaire semble associé aux antécédents d'exposition à la silice cristalline. Néanmoins, les liens entre ces formes plus sévères de la maladie avec le sexe masculin d'une part, et les liens entre exposition à la silice cristalline et la prédominance d'hommes dans les professions concernées d'autre part, compliquent les conclusions quant à l'indépendance de ces facteurs les uns par rapports aux autres.

► **Association entre exposition à la silice cristalline et survenue du lupus érythémateux systémique**

Épidémiologie du LES : Au sein des MAIs, le LES est inclus dans le groupe des connectivites. Il est important de spécifier qu'il existe des formes strictement cutanées de lupus sans manifestations systémiques. C'est l'association entre silice cristalline et la forme systémique (LES) seule de la maladie qui est rapportée dans la littérature. La prévalence du LES est estimée entre 1 cas sur 1 000 à 3 000 habitants en France (source FAI²R⁴²). À ce titre le LES n'entre pas strictement dans la définition quantitative (usuelle au niveau européen) d'une maladie rare (1 cas pour 2 000 habitants).

Clinique du LES : Le LES inclut des manifestations cutanées à type de photosensibilité. Il existe également une atteinte articulaire à type de polyarthrite non destructrice. Les atteintes rénales et neurologiques centrales (neuro-lupus au cours du LES) peuvent mettre en jeu le pronostic vital. La PID au cours du LES concerne, en TDM, près d'un patient sur trois. Celle-ci est le plus souvent asymptomatique.

Données immunologiques dans le LES : Les anticorps anti-nucléaires de type anti-DNA natifs sont les plus spécifiques du LES. La positivité des anticorps anti-nucléaires de type Sm et de type SSA et SSB est aussi fréquente.

Spécificité pronostique et fonctionnelle du LES : La présence d'une néphropathie lupique et d'un neurolupus conditionne le pronostic vital. La première cause de mortalité au cours du LES reste l'infection liée aux traitements immunosuppresseurs. La prédominance féminine au cours du lupus est la règle (plus de 70 à 80% de femmes).

Silice cristalline et LES : Dans le cadre de leur état des connaissances sur le rôle de la silice dans le développement du LES, Miller *et al.* (2012) citent 6 études (3 études cas-témoins et 3 études de cohorte européennes et nord-américaines) faisant état d'une association positive entre exposition à la silice cristalline et développement de la pathologie. Le risque était évalué de 1,6 (exposition toute intensité confondue) à 4,9 (forte exposition). Au sein des patients considérés comme ayant une exposition importante, les patients avec silicose avaient un RR>10. Dans leur revue générale récente des études se rapportant aux facteurs professionnels et environnementaux en cause dans le LES, Parks *et al.* (2014) indiquent que les revues menées précédemment (Cooper *et al.*, 2008; Parks *et al.*, 1999; Parks *et al.*, 2006) ont largement documenté le fait que la silice est un facteur de risque du LES et d'autres maladies auto-immunes systémiques. Les auteurs indiquent qu'au cours de la dernière décennie, 3 études cas-témoins ont spécifiquement évalué et mis en évidence un lien entre expositions professionnelles à la silice cristalline et survenue d'un LES. Dans ces travaux, était mise en évidence une relation avec l'intensité (Parks *et al.*, 2002), la durée (Finckh *et al.*, 2006) et le nombre de tâches exposantes (Cooper, 2010 #6185). Des travaux réalisés en population générale (Gold *et al.*, 2007 ; Li *et al.*, 2012) ont également rapporté une association entre d'une part, la mortalité par lupus systémique et des taux d'hospitalisation pour un lupus systémique, et d'autre part la pratique d'un métier exposant possiblement à des niveaux élevés de silice cristalline (machiniste travaillant dans les mines (OR=1,8) ; prothésistes dentaires (OR=3,0) ; mineurs et travailleurs des carrières (SIR=5,0) ; électriciens (SIR=4,4) et ramoneurs (SIR=4,5). Un travail spécifique de Parks *et al.* (2002) met en évidence une fréquence plus importante d'expositions à la silice cristalline en milieu professionnel agricole chez les patients porteurs de LES en comparaison aux sujets sains, après analyse stratifiée par sexe, race et niveau d'éducation (OR=4,6 IC95%(1,4-15,4) pour les fortes expositions). Ces travaux mettent en avant un caractère dose dépendant (exposition moyenne OR=2,1 et exposition forte OR=4,6).

Ces données confirment donc la prévalence plus importante d'antécédents d'expositions professionnelles à la silice cristalline chez les patients atteints de LES par rapport aux populations témoins non porteuses de LES. Certains travaux suggèrent que les patients exposés pourraient souffrir de formes plus sévères de LES avec une mortalité plus grande chez les sujets exposés et

⁴² FAI²R : Filière de santé pour les maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (<https://www.fai2r.org/les-pathologies-rares/lupus-systemique/generalites>)

une fréquence plus importante des hospitalisations. Il n'est pas rapporté de travaux faisant état d'une analyse des liens entre expositions extra-professionnelles à la silice cristalline et LES.

► **Association entre exposition à la silice cristalline et survenue des vascularites à ANCA**

Épidémiologie des vascularites à ANCA : Au sein des MAIs, les vascularites à ANCA sont incluses dans le groupe des vascularites systémiques des petits vaisseaux. Les vascularites à ANCA constituent un groupe hétérogène de pathologies incluant classiquement trois grandes entités cliniques distinctes : la Granulomatose avec PolyAngéite (GPA, anciennement nommée maladie de Wegener), la Granulomatose éosinophilique avec PolyAngéite (GEPA, anciennement nommée, maladie de Churg et Strauss) et la PolyAngéite Microscopique (PAM)

Clinique des Vascularites à ANCA : Selon le type de vascularite à ANCA, la présentation clinique peut varier. La GPA inclut en particulier dans sa forme systémique une atteinte ORL, une atteinte pulmonaire interstitielle caractérisée par des nodules excavés et une atteinte rénale de type glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP). La GEPA inclut classiquement un asthme de début tardif, une hyperéosinophilie sanguine et plus rarement une GNRP. La PAM inclut en particulier une atteinte de type GNRP et une neuropathie périphérique, une atteinte pulmonaire à type de PIC est également possible. La GPA et la PAM, en particulier, peuvent être révélées par un tableau d'hémorragie intra-alvéolaire.

Données immunologiques dans les vascularites à ANCA : La positivité des ANCA n'est pas systématique au cours de ces pathologies mais constitue néanmoins un fort argument diagnostique. La GPA est associée à la positivité des ANCA ciblant la protéinase 3 (PR3) avec une fluorescence classiquement de type cytoplasmique (c-ANCA). La PAM est associée à la positivité des ANCA ciblant la Myeloperoxidase (MPO) avec une fluorescence classiquement de type perinucléaire (p-ANCA). La positivité des ANCA au cours de la GEPA est moins fréquente.

Spécificité pronostique et fonctionnelle des vascularites à ANCA : l'atteinte rénale et les atteintes pulmonaires mettent en jeu le pronostic vital au cours des vascularites à ANCA.

Silice cristalline et vascularites à ANCA : Le travail de revue systématique de Miller *et al.* (2012) fait état d'une association positive dans chaque étude incluse mais l'hétérogénéité des critères d'inclusion attestant de la présence d'une vascularite à ANCA limite la portée des conclusions du travail (voir tableau 1).

Un travail de méta-analyse relativement récent (Gomez-Puerta *et al.*, 2013) fait état d'un risque accru de vascularites à ANCA chez les patients exposés à la silice en situations professionnelles. Dans ce travail, 6 études ont été analysées conjointement. L'OR global de l'étude, sans ajustement systématique, était de 2.56 IC95%(1.51-4.36) en faveur d'une augmentation significative du risque. Si les études (n=4) sans ajustement sur le sexe ou les facteurs professionnels associés concluent également à un risque accru (OR=2.99, 95%CI (1 .43-6.25)), les études ajustées (n=2) sur ces mêmes facteurs ne retrouvent pas ce sur-risque de manière significative (OR=2.24, 95%CI (0.73-6.79)). En revanche, lorsque chaque vascularite est prise en compte séparément, le surrisque perdure (GPA : OR=3.56 IC95% (1.85-6.82) ; PAM : OR=3.95 95%CI (1.89-8.24)). Il n'y a pas de données individualisées sur la GEPA dans ce travail.

Plusieurs éléments limitent la généralisation de ce travail de méta-analyse : le critère d'inclusion dans les études incluses était le plus souvent (n=4) la présence d'une atteinte rénale associée à une vascularite à ANCA et non le diagnostic de vascularite à ANCA en tant que tel. Ceci constitue une force : données histologiques participant à un diagnostic de certitude, mais également une faiblesse : il existe un biais de sélection qui vient remettre en cause la validité externe et la généralisation des données issues de ce travail. Cette sélection sur l'atteinte rénale explique en partie l'absence de données sur la GEPA dans ce travail. Ainsi, l'analyse de l'association silice/vascularites à ANCA dans les études ayant pour critères d'inclusion non pas l'atteinte rénale, mais le diagnostic de vascularite (n=2) ne retrouvait pas d'association significative (OR= 1.40 95%CI (0.71-2.75)). Ces analyses en sous-groupes d'études se heurtent systématiquement à un manque de puissance

limitant les conclusions pouvant être tirées de ces résultats : dans ce contexte, un résultat négatif ne permet pas d'exclure une association significative.

Ce travail met donc en avant un surrisque de vascularites à ANCA+ chez les patients exposés à la silice cristalline avec un OR global, non systématiquement ajusté sur l'âge et les cofacteurs professionnels à 2.56 IC95%(1.51-4.36). L'analyse en sous-groupes laisse à penser que l'association de vascularites à ANCA avec atteinte rénale repose sur des données plus solides et que les données relatives aux vascularites à ANCA considérées sur le plan systémique ne permettent pas de conclure à ce jour. Il n'y a pas d'étude systématique ayant évalué l'association GEPA et exposition à la silice cristalline.

Données mécanistiques

Les données expérimentales *ex-vivo* chez l'homme et l'animal et *in vivo* chez l'animal apportent plusieurs données mécanistiques en faveur d'une majoration des phénomènes d'auto-immunité sous l'effet de la silice cristalline. La vaste majorité des données disponibles à ce jour concerne l'influence des particules fines (non nanoparticules), mais l'immunotoxicité et/ ou les effets immunomodulateurs des nanoparticules de silice sont de mieux en mieux documentés.

► Impact spécifique sur l'immunité innée

Les cellules immunitaires dotées de propriétés de phagocytose sont les principales cibles de la silice, celles-ci sont représentées en particulier par les cellules dendritiques (CD) et les macrophages. Les effets *in vivo* des particules fines de silice et des nanoparticules de silice sont plus marqués lorsque la silice pénètre par voie respiratoire du fait de la finesse de l'épithélium à ce niveau (Frohlich, 2015). En conséquence, l'impact de la silice sur le système immunitaire sera avant tout étudié de manière pertinente via l'impact que celle-ci possède sur les macrophages pulmonaires et les CD pulmonaires. Les macrophages constituent près de 80% des cellules de la lumière alvéolaire chez l'homme en condition physiologique, ce qui souligne encore l'importance de ce type cellulaire dans la médiation des possibles effets immunotoxiques et modulateurs de la silice.

La silice cristalline possède des propriétés pro-inflammatoires *in vivo* et *in vitro* médiées par les macrophages pulmonaires. En effet, la silice cristalline fait partie des particules pouvant engendrer le deuxième signal d'activation de la voie de l'inflammasome (Raboli *et al.*, 2016). Cette voie d'activation est basée sur un premier signal dépendant de la voie NFκB et aboutissant à la production de pro-IL-1b. Cette pro-IL-1b est ensuite clivée sous l'effet de l'inflammasome, un complexe protéique intra-cellulaire composé de NLRP-3, ASC et de la caspase 1. La pro-IL1b clivée par l'inflammasome devient alors l'IL1b active, sécrétée dans le milieu extra-cellulaire. La silice cristalline, par un mécanisme dépendant des ROS (reactive oxygen species / espèces activées de l'oxygène) va induire dans le macrophage la formation et l'activation de ce complexe inflammasome et va donc être responsable d'une augmentation de la cytokine IL-1b active dans le milieu extra-cellulaire. Par ailleurs d'autres cytokines sont régulées de la même manière sous l'effet de la silice cristalline, c'est en particulier le cas de l'IL-18 et de l'IL-33.

Ces cytokines, en particulier l'IL-1b, sont de puissants médiateurs pro-inflammatoires. La silice cristalline possède également une cytotoxicité directe sur les macrophages pulmonaires qui se traduit par une apoptose de ces macrophages et également par des phénomènes de nécroses eux-mêmes à l'origine de signaux de danger (dits DAMPs, tels que l'HMGB1) susceptibles d'activer la voie NFκB (via les TLR, les récepteur Rage). La silice cristalline est donc responsable d'une boucle d'amplification de l'inflammation en favorisant les deux signaux de la voie de l'inflammasome (Frohlich, 2015 et Raboli *et al.*, 2016)

Le complexe de l'inflammasome et son activation sont maintenant considérés comme des éléments clés de la physiopathologie des MAIs et sont envisagés comme de nouvelles cibles thérapeutiques au cours des MAIs (Shen *et al.*, 2018)

Les nanoparticules de silice sont également responsables d'une activation des CD et des macrophages pulmonaires. L'exposition *ex-vivo* de macrophages pulmonaires s'accompagne en

effet d'une majoration de la sécrétion d'IL-6, d'IL-1b et de TNF α et d'une augmentation du burst oxydatif/de la production de ROS. La place précise de l'inflammasome dans les mécanismes de ces phénomènes associés aux nanoparticules reste à préciser. Les effets activateurs sur les CD des nanoparticules de silice sont spécifiques à la silice puisque les nanoparticules d'or ou d'oxyde de fer n'engendrent pas de tels effets (Frohlich, 2015).

Outre ces effets pro-inflammatoires et cette cytotoxicité à l'origine de signaux de danger, la silice diminue également les capacités de phagocytose des macrophages et des CD humaines. En conséquence, les déchets cellulaires et en particulier les corps apoptotiques vont donc être moins efficacement éliminés (Frohlich, 2015). Aussi, les antigènes intra-nucléaires exprimés à la surface des corps apoptotiques seront donc persistants et plus susceptibles d'être reconnus par le système immunitaire adaptatif.

► Conséquence des effets via l'immunité innée sur l'immunité adaptative

Cette activation du système immunitaire inné par la silice sous forme cristalline ou nano-particulaire va participer à une activation indirecte du système immunitaire adaptatif. Ainsi dans les modèles vaccinaux, les souris KO pour l'inflammasome (NLRP3 ou ASC ou caspase 1) ne sécrètent plus d'anticorps vaccinaux. Ces modèles, s'ils ne font pas directement intervenir la notion d'auto-immunité ou de silice, démontrent néanmoins que l'inflammasome est essentiel à la production d'anticorps (Eisenbarth *et al.*, 2008). De même l'activation de l'inflammasome par des sels d'aluminium, se traduit par une augmentation de la production d'anticorps (Eisenbarth *et al.*, 2008). En situation d'auto-immunité, dans un modèle génétique de souris lupiques, l'inhalation de silice cristalline s'accompagne d'une augmentation des anticorps anti-nucléaires démontrant ainsi l'impact de la silice cristalline sur la production des auto-anticorps. Ceci se traduit également sur le plan clinique par une aggravation du phénotype pulmonaire et rénal de la maladie, indiquant que l'impact de la silice cristalline n'est pas seulement immunologique, mais possède également une traduction clinique systémique (Pfau *et al.*, 2004, Brown *et al.*, 2003).

► Impact spécifique sur l'immunité adaptative

Au-delà de l'effet de la silice cristalline sur les cellules de l'immunité innée dotées de propriétés de phagocytose et de l'effet indirect de celles-ci sur l'immunité adaptative, la silice possède des propriétés modulant directement l'immunité adaptative (Otsuki *et al.*, 2016). Ainsi les cellules T-CD4 de patients atteints de silicose possèdent une plus grande résistance à l'apoptose médiée par FAS-ligand. En conséquence des T-CD4 auto-réactifs pourraient être moins efficacement éliminés. À l'inverse, un certain contingent de T-CD4 subirait une apoptose accrue. Cet élément, associé à la diminution des capacités d'élimination des corps apoptotiques par le système immunitaire inné pourrait participer à la formation d'auto-antigènes. De même, le contingent de lymphocytes T régulateurs à mêmes de limiter l'occurrence de MAIs en limitant l'auto-réactivité semble diminué au cours de la silicose (Otsuki *et al.*, 2016). Les nanoparticules de silice participent également à une activation du système immunitaire adaptatif avec une augmentation de la voie TH2 (Frohlich, 2015).

► Autres mécanismes inducteurs d'auto-immunité : place de la silice dans la genèse des auto-antigènes.

Outre la diminution des capacités de phagocytose et la possible diminution de la clairance des débris cellulaires par les macrophages, la silice cristalline exerce également un effet sur d'autres cellules de l'immunité innée avec en particulier un impact sur les polynucléaires neutrophiles (PNN). En effet, les particules de silice sous forme micro-particulaire et nano-particulaire engendrent une mort cellulaire des PNN (necroptose) s'accompagnant d'un phénomène de netose. Cet effet de la silice, en particulier sous sa forme cristalline, va donc être responsable d'une mise à disposition pour le système immunitaire adaptatif de l'ADN et des protéines intra-cellulaires associées, mécanisme possiblement à même d'expliquer une immunisation contre ces composants intra-cellulaires (Desai *et al.*, 2017).

La silice est également responsable d'un stress oxydatif notamment au niveau pulmonaire. Or, le stress oxydatif est à l'origine de modifications protéiques, notamment intra-nucléaires, possiblement responsables de l'émergence d'auto-antigènes avec cross-réactivité secondaire envers ces mêmes antigènes dans leur forme non modifiée. Ce mécanisme a été bien démontré dans des modèles toxiques de SSc murine où le stress oxydatif induit par l'HClO (acide hypochloreux) est responsable de l'apparition d'anticorps anti-topoisomérase I ciblant la topoisomérase oxydée puis par cross-réactivité, la topo-isomérase native (Servettaz *et al.*, 2009). Bien qu'un mécanisme d'action similaire de la silice soit tout à fait plausible, il n'existe néanmoins pas de travaux ayant testé directement cette hypothèse.

Enfin, comme abordé dans le chapitre « données générales », les cancers constituent une source reconnue d'auto-antigènes au cours des MAIs. En effet, les cancers sont responsables de l'émergence de protéines mutées susceptibles d'être reconnues comme auto-antigènes. Les propriétés cancérigènes de la silice ne sont pas abordées dans ce chapitre, mais l'émergence d'une auto-immunité associée à la silice pourrait passer par ce type de mécanisme. Ces données sont notamment cohérentes avec les phénomènes observés lors de l'exposition à l'amiante, où sont retrouvés des auto-anticorps identiques à ceux constatés lors d'une exposition à la silice.

La synthèse des données *in vivo* chez l'animal et *ex vivo* chez l'homme et l'animal concernant l'impact immunitaire de la silice cristalline démontre que celle-ci favorise possiblement chaque étape du processus auto-immun : émergence des antigènes d'origine nucléaire (netose, nécroptose et défaut de phagocytose des débris cellulaires) (Frohlich, 2015 et Rabolli *et al.*, 2016), activation du système immunitaire adaptatif vers la voie TH2 (initiation de la synthèse d'auto-anticorps) (Frohlich, 2015 et Otsuki *et al.*, 2016), majoration de la production d'auto-anticorps via la voie de l'inflammasome et majoration des signaux de danger par une boucle d'amplification (Rabolli *et al.*, 2016), diminution des systèmes de régulation (Otsuki *et al.*, 2016).

Il est important de noter que l'existence de phénomènes d'apoptose/nécroptose chronique, possiblement en lien avec le caractère inorganique et donc persistant de la silice, pourrait expliquer l'existence d'une immunisation spécifique contre des antigènes intra-cellulaires voire intra-nucléaires, qui constitue donc une caractéristique des MAIs et qui les différencie des maladies auto-immunes spécifiques d'organes. Ces particularités pourraient être à même d'expliquer l'association plus spécifique de l'exposition à la silice avec les MAIs systémiques et non spécifiques d'organes, ces dernières étant plus fréquemment associées à des auto-antigènes à localisation physiologique membranaire (anticorps anti-récepteurs de l'ACH dans la myasthénie, anticorps anti-Trab activateurs dans certaines thyroïdites auto-immunes).

Si les mécanismes abordés ici sont en faveur d'une majoration des phénomènes généraux à même de promouvoir l'émergence d'une auto-immunité systémique, certains mécanismes dys-immunitaires associés à la silice cristalline favorisent également des voies plus spécifiques de chacune des MAIs d'intérêt.

Ces mécanismes d'immunotoxicité de la silice cristalline sont illustrés par la Figure 56 ci-après empruntée à la revue d'Otsuki *et al.* (2016)

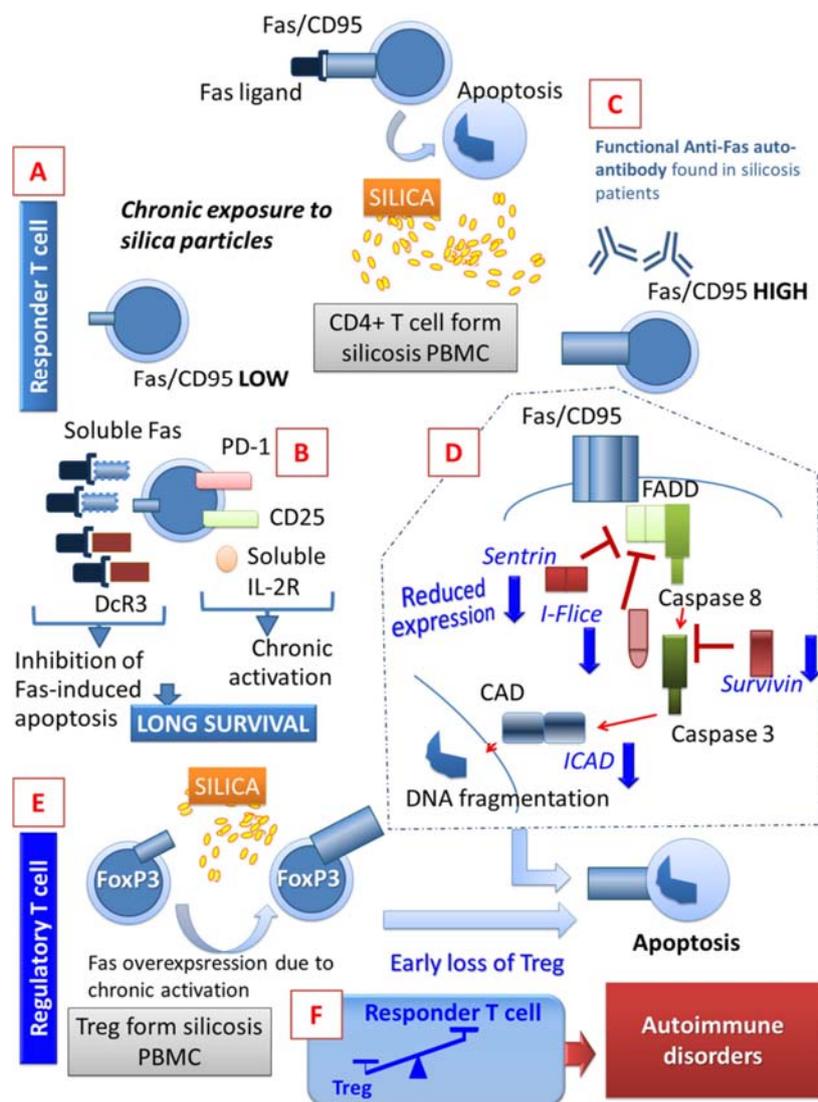


Figure 56 : Les grands mécanismes immunotoxicologiques de la silice cristalline (selon Otsuki *et al.* (2016))

En A : l'exposition chronique à la silice cristalline chez les sujets ayant développé une silicose (SIL) entraîne une survie prolongée d'une fraction des lymphocytes T helper, par résistance à l'apoptose CD95-Fas-induite par surproduction d'inhibiteurs comme la forme soluble de Fas et hyperexpression du récepteur DcR3. (« Decoy receptor 3 », récepteurs aux facteurs de nécrose tumorale (TNF)). Par ailleurs **(B)** une fraction anormalement élevée de récepteurs solubles à l'IL2 (IL2R) dans le sérum de SIL témoigne de l'activation chronique de cette population T.

À l'inverse, **en E**, une hyper-expression de Fas sur les lymphocytes T régulateurs (TReg FOXP3) les rend plus sensibles à l'apoptose, d'où le déséquilibre **(F)** dans la régulation immunitaire.

En D, sont indiqués les mécanismes en cascade menant à l'apoptose cellulaire dans les Tregs après activation de Fas. Dans les cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC) de SIL est observée une réduction de l'expression de la survivine, sentrine et I-Flice, inhibiteurs naturels de la voie d'activation de la caspase 3

► Silice cristalline et spécificités immunologiques associées à la PR

Les mécanismes immunologiques en cause dans la PR incluent en particulier des phénomènes de citrullinisation de certains antigènes. L'une des principales sources de citrullinisation au cours de cette MAIs est la fumée de cigarette et à ce titre le tabagisme est considéré comme un facteur de risque classique et reconnu de PR. La place précise de la silice dans la promotion des phénomènes à l'origine des ACPA reste difficile à déterminer. Les travaux de Blanc *et al.* (2015) laissent penser que la silice cristalline est un facteur favorisant tout autant les PR ACPA positifs et négatifs mais ceci plus spécifiquement chez les patients fumeurs (Blanc *et al.*, 2015). Certains auteurs ont ainsi

proposé l'idée selon laquelle les particules de silice cristalline favorisent le transport de certains métaux lourds susceptibles de promouvoir la citrullinisation (Murphy *et al.*, 2018). L'activation de NLRP3 par la silice au niveau des macrophages pulmonaires et la possible augmentation de la synthèse d'anticorps qui en résulte, pourraient participer à expliquer cet effet synergique du tabac et de la silice, en particulier du fait de leur co-localisation alvéolaire.

► Silice et spécificités immunologiques associées à la SSc

La caractéristique principale de la SSc au sein des MAI est l'existence de phénomènes de fibrose en particulier cutanée. Plusieurs équipes ont mis en évidence l'importance de l'inflammasome dans la fibrose associée à la SSc. Ainsi, l'IL-1 β exerce également des propriétés pro-fibrosantes (Artlett, 2018) et l'augmentation de la sécrétion d'IL-1 β peut ainsi participer à l'activation des fibroblastes et à la sécrétion du collagène de type 1 par ces derniers. Cette place spécifique de l'inflammasome dans les mécanismes de la fibrose associée à la SSc pourrait expliquer la plus grande prévalence de manifestations fibrosantes chez les hommes au cours de la SSc, puisque les hommes sont plus à même d'être exposés en situation professionnelle à la silice.

► Silice et spécificités immunologiques associées au LES

La spécificité du LES au sein des MAI est la présence d'anticorps anti-ADN natif. La production de ce type d'anticorps pourrait être en particulier favorisée par la persistance de corps apoptotiques. En effet, l'apoptose kératinocytaire induite par les UV avec reconnaissance antigénique de ces corps apoptotiques par les anticorps anti-ADN natif pourrait être un des facteurs explicatifs de la photosensibilité au cours de cette MAI. En conséquence la silice pourrait spécifiquement être impliquée dans 3 phénomènes jouant un rôle central dans le LES :

- L'induction de phénomènes d'apoptose et de nécroptose des macrophages, des cellules T CD4 mais également des cellules épithéliales bronchiques, constituant une source non négligeable d'antigènes nucléaires et de protéines associées à l'ADN portés à la membrane des corps apoptotiques. Ce lien entre corps apoptotiques, LES et silice est notamment bien démontré dans les modèles murins de LES exposés à l'inhalation de silice cristalline (Pfau *et al.*, 2004 et Brown *et al.*, 2003).
- La diminution de la clairance de ces mêmes corps apoptotiques par la baisse des capacités de phagocytose des macrophages sous l'effet de la silice.
- L'externalisation de l'ADN et des protéines associées lors des phénomènes de netose sous l'effet de la silice directement sur les PNN. Le phénomène de netose est, en effet, maintenant reconnu comme un évènement participant à la physiopathologie du LES.

► Silice et spécificités immunologiques associées aux vascularites à ANCA

La particularité des vascularites à ANCA parmi les MAI est la forte prévalence des ANCA. Par conséquent les mécanismes décrits pour le LES et appliqués plus spécifiquement aux PNN sont donc aussi des éléments qui viennent renforcer la place de la silice dans la physiopathologie des vascularites à ANCA. Des études plus spécifiques dans les modèles à disposition au cours de ces vascularites manquent néanmoins pour que ces hypothèses soient validées et considérées comme preuves.

Silice, auto-immunité et notion de dose-réponse

La notion de causalité selon les critères de Bradford Hill (Hill, 2015) implique une certaine forme de dose réponse entre l'intensité d'exposition ou la durée d'exposition et l'effet observé. Cette question dans le cadre de la survenue de maladies auto-immunes a été étudiée dans plusieurs travaux successifs mais le critère d'intensité et/ou de durée reste très variable d'une étude à l'autre, rendant les résultats difficilement comparables (Rubio-Rivas *et al.*, 2017). Néanmoins, la cohorte de travailleurs engagés dans le déblaiement ou les secours suite à l'attentat du World Trade Center

(Webber *et al.*, 2015), met en évidence un OR à 1,13 (IC95%1.02-1.26) de survenue d'une maladie auto-immune à chaque mois travaillé supplémentaire sur le site empoussiéré, ce qui constitue un premier élément de réponse quant à la durée cumulée d'exposition. De même, et de manière plus spécifique pour le LES, Parks *et al.* (2002) ont mis en évidence dans une étude cas-témoins, que les patients atteints de LES avaient un antécédent d'exposition plus important à la silice par rapport à des témoins non lupiques et que l'OR évaluant la force de l'association était plus important lorsque les patients avaient un antécédent de forte exposition par rapport à une exposition faible ou moyenne (Parks *et al.*, 2002). Ces éléments de réponse pour les MAIs dans leur globalité et pour le LES plus spécifiquement, apportent des premiers arguments en faveur d'un effet dose-réponse de la silice cristalline en rapport avec la survenue de MAI. Cet effet dose-réponse sur la sévérité des manifestations cliniques associées au MAI reste à déterminer.

12.3.3.4 Conclusions

Plusieurs types d'études (séries de cas cliniques, études de cohorte, études cas-témoins) ont rapporté une association entre l'exposition à la silice cristalline et un spectre large de pathologies auto-immunes parmi lesquelles la sclérodémie systémique (SSc), la polyarthrite rhumatoïde (PR), le lupus érythémateux systémique (LES) et les vascularites ANCA+. Globalement, les résultats de ces études indiquent que les expositions professionnelles à la silice cristalline, chez certains travailleurs pouvant par ailleurs présenter d'autres facteurs de risques de pathologies auto-immunes (prédisposition génétique, exposition à d'autres substances chimiques), sont susceptibles d'entraîner un risque accru de développer une maladie auto-immune.

L'OSHA (2013) a conclu qu'il existe des preuves substantielles que l'exposition à la silice cristalline augmente les risques de maladies auto-immunes, précisant qu'elle n'a pu recenser aucune donnée quantitative sur la relation dose-réponse entre l'exposition à la silice cristalline et les maladies auto-immunes, rendant impossible l'évaluation quantitative des risques pour ces maladies au moment de la publication de son rapport.

Les données disponibles et analysées par le GT font état d'un lien certain et fort entre exposition à la silice cristalline et survenue d'une SSc, sont en faveur d'un lien certain entre exposition à la silice cristalline et survenue de PR et de LES et évoquent une association possible avec les vascularites à ANCA+.

Un résumé des critères de causalité sur les liens entre la survenue de ces quatre pathologies auto-immunes et l'exposition à la silice cristalline est présenté dans le tableau ci-après (Tableau 96).

En accord avec les conclusions de l'OSHA (2013), le GT précise que les données actuellement disponibles concernant chaque pathologie considérée individuellement sont inadéquates pour déterminer des relations dose-réponses claires. Il est ainsi possible qu'une dose faible d'exposition suffise à développer une des pathologies auto-immunes suscitées.

Tableau 96 : Evaluation du lien de causalité entre l'exposition à la silice cristalline et survenue de quatre pathologies auto-immunes

MAI / Critères de causalité	Polyarthrite rhumatoïde	Sclérodémie systémique	Lupus	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 ⁴³ 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 +/-

Force de l'association : pour SSc, PR et LES risque > 2, pour les vascularites à ANCA la majoration du risque est variable.

Stabilité temporelle : plusieurs études au cours du temps et cohérente ont été rapportées pour l'ensemble de ces MAIs.

Spécificité : l'apport des données sur l'exposition aux pierres artificielles à base de quartz et les données de l'étude de cohorte de travailleurs du bâtiment (2015) a permis de renforcer la notion de spécificité pour les associations relatives à la SSc et à la PR. La notion de spécificité reste plus difficile à préciser pour le LES et les vascularites à ANCA.

Cohérence chronologique : pour la PR, le LES et la SSc il existe des cohortes prospectives et/ou des travaux cas-témoins précisant l'antériorité de l'exposition et permettant d'attester un lien de chronologie.

Relation dose-réponse : la notion de dose-réponse est validée pour les associations à la PR, la SSc et le LES. Elle est plus discutable pour les vascularites à ANCA.

Cohérence externe : la cohérence inter-études et inter-continentaux pour l'ensemble de ces MAIs est respectée.

Analogie : plusieurs analogies : PR et tabac, PR et poussières inorganiques non siliceuses. Solvants et sclérodémie systémique. Solvants et lupus systémique. La question des vascularites à ANCA et de l'analogie avec d'autres expositions toxiques est plus discutable.

Plausibilité biologique : chaque étape du processus auto-immun peut être favorisée par la silice cristalline avec une plausibilité biologique forte.

Preuves expérimentales : nombreuses données chez l'animal et données cohérentes chez l'homme et sur cellules *in vitro*. Néanmoins, le modèle le plus convaincant de MAIs favorisées par la silice cristalline est à ce jour le modèle de souris lupiques.

De cette mise à jour bibliographique ressortent plusieurs limites inhérentes à l'épidémiologie environnementale appliquée à plusieurs maladies rares :

- Difficulté de dater le début de la maladie (et donc temporalité incertaine du lien entre la maladie et l'exposition à la silice cristalline) ;
- Difficulté liée à la rareté relative de chaque maladie prise séparément ;
- Difficulté liée au caractère multi-causal ;
- Difficulté liée à la définition fluctuante de ces pathologies au cours du temps ;
- Difficulté liée à la présence de différents clusters au sein de ces mêmes entités nosologiques ;
- La restriction de la sphère purement professionnelle dans l'évaluation de l'exposition à la silice cristalline pose question, dans ces pathologies au cours desquelles il existe pour la majorité d'entre elles une nette prédominance féminine.

Certaines limites peuvent conduire à une sous-estimation des liens entre exposition à la silice cristalline et survenue de la pathologie d'intérêt. D'autres peuvent au contraire induire une surestimation du risque.

12.3.4 Effets cardiaques

Le rapport de l'ATSDR mentionne les résultats d'une étude récente de Liu *et al.* (2014) menée sur plus de 42 000 travailleurs en Chine. Cette étude met en évidence une tendance positive significative pour l'exposition cumulée à la silice cristalline et la mortalité par pathologie cardiaque (Liu *et al.*, 2014).

12.4 Effets cancérigènes

12.4.1 Mécanismes généraux de cancérogénèse

La cancérogénèse est un processus qui évolue en plusieurs étapes que l'on définit schématiquement en termes d'initiation, promotion et progression. Au cours de ce processus, les cellules tumorales acquièrent des modifications génétiques et fonctionnelles (transformation néoplasique) qui leur permettent une croissance non contrôlée par le système de défense immunitaire contre le non soi. Les modifications moléculaires portent sur le génome, par modifications de la séquence nucléotidique résultant de mutations ponctuelles, de délétions ou de translocations chromosomiques. Les modifications épigénétiques⁴⁴ affectent la structure de la chromatine, la méthylation des histones et les ARN non codants (ARNnc). Ces ARNnc modulent l'expression génique et sont des acteurs majeurs de la régulation des principales fonctions biologiques. Les transformations que subissent les cellules engendrent des altérations dans les fonctions cellulaires qui contrôlent l'homéostasie et les relations avec le milieu extra-cellulaire, en particulier en raison de la modification, au cours de l'évolution tumorale, de la composition du stroma et des interactions avec les cellules du système immunitaire. L'existence de mutations germinales sur des gènes impliqués dans l'oncogénèse (oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur) augmente la probabilité de développer un cancer.

Les cellules tumorales se divisent selon un processus d'expansion clonale donnant de nouveaux clones qui acquièrent de nouvelles mutations. La tumeur se développe localement, puis des cellules qui ont acquis de nouvelles fonctions sont susceptibles de migrer vers d'autres localisations

⁴³ NOD-like receptor family, pyrin domain containing

⁴⁴ L'épigénétique est définie comme « l'étude des modifications de l'expression des gènes qui sont transmissibles lors de la mitose et/ou la méiose, mais ne découlent pas de modifications dans la séquence de l'ADN » (Wolfe AP, Matzke MA. Epigenetics : regulation through repression. *Science* 1999; 286 : 481–6.)

provoquant des métastases. Le mécanisme de cancérogenèse et sa complexité est aujourd'hui représenté par la définition de différents caractères que doivent acquérir les cellules au cours de la transformation néoplasique, leur permettant de développer un cancer (Hanahan *et al.*, 2011 ; Hanahan, 2014). Cela concerne : les altérations génomiques et l'instabilité du génome, le maintien de signaux de prolifération, l'indépendance, vis-à-vis de contrôles négatifs de la croissance, la résistance à la mort ou l'immortalité, l'induction d'angiogenèse, l'activation des voies de l'invasion, l'activation des voies métastatiques, la dérégulation du métabolisme énergétique, l'inflammation en liaison avec un caractère promoteur, l'évasion de la réponse immune.

Au niveau cellulaire, les altérations génétiques sont cruciales. Les cancérogènes provoquent divers types d'altérations génétiques, en raison de leur aptitude à endommager l'ADN. Elles incluent des cassures simple ou double brins, des distorsions de l'ADN, des liaisons intra ou inter brins, selon les propriétés physiques ou chimiques des cancérogènes. Les cellules possèdent des mécanismes de réparation de l'ADN dont certains réparent fidèlement la molécule, mais dont d'autres provoquent des mutations. Il existe également, en l'absence de molécules cancérogènes, un taux de mutations spontanées dans les cellules dû par exemple à des erreurs de réplication de l'ADN. Les altérations dans des gènes critiques dans le cancer ont une incidence sur l'homéostasie cellulaire, par exemple en dérégulant les voies de signal du contrôle de la division cellulaire, de la réponse de mort cellulaire, des interactions cellule-cellule ou cellule-matrice...

Le potentiel cancérogène des particules minérales est parfois discuté en termes de génotoxicité directe ou indirecte, signifiant que les particules agissent directement sur le génome ou indirectement, par exemple par la génération de ROS. Ainsi, la toxicité des particules minérales est souvent considérée comme une conséquence de la réaction inflammatoire. Dans certains cancers (cancer gastrique ou cancer colo-rectal), l'inflammation, en raison de la production de ROS et de molécules inflammatoires pouvant favoriser la prolifération cellulaire, joue un rôle dans la progression tumorale, mais les altérations du génome restent un point capital de la transformation néoplasique. Les mutations aboutissent à une modification de la séquence nucléotidique de l'ADN, et à la génération de protéines : soit inactivées, comme dans le cas des protéines codées par des gènes suppresseurs de tumeur ; soit activées, comme dans le cas des protéines codées par des oncogènes. Les mutations, les délétions ou les amplifications de gènes, ou d'une région du génome, provoquent une altération des voies de signal contrôlées par les gènes situés dans les locus correspondants. Cela a pour conséquence une modification de la capacité des cellules à maintenir leur équilibre interne et avec le milieu extérieur.

Les particules peuvent altérer la division cellulaire, en particulier au niveau de la mitose, et induire des altérations des chromosomes, comme en témoignent la présence de chromosomes retardés, de fragments chromosomiques dans les cellules traitées par l'amiante ou les nanotubes de carbone. L'altération de la dynamique de la division cellulaire peut ainsi avoir des conséquences sur le dosage des gènes dans les cellules filles et sur le processus tumoral.

L'identification du potentiel cancérogène d'un agent (danger) à partir d'études mécanistiques pertinentes a fait récemment l'objet de publications par le CIRC (Smith *et al.*, 2016; Guyton *et al.*, 2018a ; Guyton *et al.*, 2018b). Un groupe de travail des experts du CIRC a identifié 10 caractéristiques clés dont une, ou plus, sont généralement montrées par les agents cancérogènes, et qui facilitent l'identification de données mécanistiques pour la classification du potentiel cancérogène d'agents. Ces agents ont une ou plus des caractéristiques suivantes : ils sont (1) électrophiles ou agissent directement ou indirectement par activation métabolique, (2) génotoxiques, (3) altèrent la réparation de l'ADN ou provoquent une instabilité génétique, (4) induisent des altérations épigénétiques, (5) un stress oxydatif, (6) une inflammation chronique, (7) ont un effet immunosuppresseur, (8) modulent des effets passant par des récepteurs, (9) provoquent une immortalisation des cellules ou (10) altèrent la prolifération ou la mort cellulaire, ou l'apport d'éléments nutritifs.

12.4.2 Paramètres susceptibles d'impacter la cancérogénicité de la silice

12.4.2.1 Granulométrie

Contrairement à ce qui caractérise les études expérimentales, les expositions chez l'Homme en milieu de travail correspondent à des **aérosols dont la distribution granulométrique est très hétérogène**, incluant des particules ultrafines (cf §11). Les études toxicologiques disponibles montrent que pour une même espèce chimique, la fraction ultrafine possède une réactivité biologique plus importante que les particules microniques : stress oxydatif, inflammation, fibrose, cancer (voir § 12.2.2.1.4 Particules ultrafines (PUF) et nanoparticules de silice cristalline).

Si la présence de particules ultra fines (PUF) de silice cristalline est possible dans certaines activités (cf §11), il n'y a pas actuellement d'études permettant de tester le pouvoir cancérogène des PUF de silice cristalline par rapport aux particules microniques. Or les données existantes sur d'autres espèces chimiques (TiO₂, SiO₂ amorphe) montrent que les grands principes de la nano toxicologie obtenus à partir de particules nanométriques manufacturées s'appliquent aux particules nanométriques non intentionnelles (PUF) (Stone *et al.*, 2017).

Il reste à tester cette hypothèse dans la cadre de la silice cristalline.

12.4.2.2 Réactivité de surface

Les données expérimentales ont montré un rôle de la réactivité de surface comme un des paramètres de la toxicité de la silice cristalline, aussi bien que de la silice amorphe (Turci *et al.*, 2016 ; Rabolli *et al.*, 2016). En revanche, les données épidémiologiques sont plus difficiles à interpréter : s'il apparaît que les secteurs professionnels associés aux risques de silicose les plus importants sont souvent en rapport avec des activités impliquant une attaque mécanique des matériaux contenant de la silice cristalline (Pavan et Fubini, 2017), ces activités sont également associées à des distributions granulométriques hétérogènes (incluant des PUF) et à des co-expositions à d'autres nuisances pouvant contribuer à l'effet pathogène observé. Il serait donc intéressant, dans la réalisation des études épidémiologiques à venir, de recueillir ces différents paramètres physico-chimiques pour mesurer leur impact respectif.

12.4.2.3 Débit de dose

Un autre paramètre susceptible de modifier la réponse chez l'Homme vient encore du domaine expérimental. C'est le débit de dose. En effet une abondante littérature a évoqué l'impact de l'effet de surcharge (overload effect) dans la réponse biologique observée dans les modèles *in vivo* par inhalation ou injection intra-trachéale (inflammation, fibrose, cancer). En bref, la surcharge de particules dans une zone pulmonaire peut expliquer tout ou partie de la réponse biologique, indépendamment de la nature physico-chimique des particules testées.

12.4.3 Synthèse des données issues des rapports de référence (OSHA, 2013, CIRC, 2012, SWEA, 2014)

Les informations ci-dessous ont été en partie extraites de la dernière version de la monographie (CIRC, 2012). Des éléments complémentaires issus des rapports de l'OSHA (OSHA, 2013) et du rapport du Swedish Work Environment Authority (SWEA, 2014) sont également rapportés.

12.4.3.1 Cancers chez l'Homme

12.4.3.1.1 *Cancers broncho-pulmonaires*

Chez l'Homme, le lien entre l'exposition à la silice cristalline et cancer pulmonaire a été évalué dans cinq principaux secteurs industriels : le secteur de la céramique, l'industrie de la terre de diatomée, l'exploitation minière, les carrières et les opérations avec sable et graviers. Parmi ces secteurs d'activité, ceux qui présentent le moins de risques de facteurs confondants sont les opérations avec sable et graviers, les installations avec terre de diatomée et les carrières. La plupart des études réalisées dans ces secteurs d'activités met en évidence une association entre une exposition quantifiée à la silice cristalline et le risque de cancer pulmonaire. Cependant, les preuves les plus

fortes confirmant les effets cancérigènes de la silice cristalline sur le poumon proviennent d'une analyse regroupant plusieurs cohortes et des méta-analyses.

Dans la précédente monographie du CIRC (CIRC, 1997), toutes les études analysées n'ont pas révélé un excès de cancer du poumon et, étant donné le large éventail de populations et les circonstances d'exposition étudiées, il était attendu une certaine non-uniformité des résultats. Cependant, dans l'ensemble, les constatations épidémiologiques de l'époque soutenaient une association entre le cancer du poumon et la silice cristalline inhalée (α -quartz et cristobalite) résultant d'une exposition professionnelle.

L'évaluation de 2012 porte sur des études utilisant des données quantifiant l'exposition professionnelle à la poussière de silice cristalline (α -quartz et cristobalite). L'établissement de relations exposition-risque indique non seulement des preuves cruciales de causalité, mais la disponibilité d'expositions quantitatives à la silice cristalline et à d'autres expositions pertinentes facilite l'évaluation précise des relations exposition-risque en présence de facteurs confondants. Outre le fait qu'elle se concentre sur les relations exposition-risque quantitatives concernant le cancer du poumon, la monographie propose les conclusions de huit méta-analyses. Parmi celles-ci, les sept méta-analyses impliquant un risque absolu résument les informations de nombreuses études qui ne tiennent pas compte des relations exposition-risque quantitatives, tandis que la huitième est une méta-analyse de la relation exposition-risque.

Steenland, Mannelje, *et al.* (2001) ont réalisé une étude cas-contrôles nichée à partir d'une analyse groupée de 10 cohortes provenant de différentes industries et pays. Une tendance fortement significative a été identifiée entre tous les indices d'exposition cumulative à de la silice cristalline (cumulatif, non lié et retardé; Log cumulatif, non lié et retardé) et un risque de cancer pulmonaire. Le groupe de travail du CIRC a noté que ces résultats n'étaient probablement pas impactés par des facteurs de confusion.

Trois méta-analyses ont investigué le risque de cancers pulmonaires chez des individus atteints de silicose (Smith *et al.*, 1995 ; Tsuda *et al.*, 1997 ; Lacasse *et al.*, 2005). En effet, le CIRC note que la présence de silicose chez un individu est un biomarqueur d'une exposition élevée à la poussière de silice cristalline. En conséquence, les études portant sur des individus atteints de silicose peuvent fournir des informations utiles sur le risque de cancer du poumon associé à l'exposition à la silice cristalline.

Quatre autres méta-analyses ont évalué le risque de cancers pulmonaires chez des individus exposés à la silice cristalline (statut silicotique parfois non renseigné ou individu non atteint de silicose) (Steenland *et al.*, 1997; Kurihara *et al.*, 2004; Pelucchi *et al.*, 2006 ; Erren *et al.*, 2009b). Le nombre d'études incluses dans ces méta-analyses est compris entre 11 à 43, avec un total de 112 publications dont aucune n'est commune aux 7 méta-analyses discutées. Toutes ces analyses, excepté celles considérant des populations sans silicose, ont mis en évidence un risque élevé de cancer du poumon, que ce soit chez les individus présentant des silicoses ou chez les travailleurs exposés à la silice cristalline ou que ce soit à partir d'études de cohorte ou cas-témoins. Le groupe de travail du CIRC a noté que les études qui restreignent leur analyse à des individus sans silicose limitent potentiellement leur gamme d'exposition à la silice cristalline, puisque les individus avec les expositions les plus élevées ont tendance à être exclus. Dans l'ensemble, les RR étaient très semblables d'une étude à l'autre (1,74-2,76 chez les patients atteints de silicose et 1,25-1,32 chez les travailleurs exposés à la silice cristalline).

Une autre méta-analyse s'est intéressée à la relation exposition-risque (Lacasse *et al.*, 2009) plutôt qu'au risque global, et pour cette raison, ses résultats ont été présentés séparément par le CIRC. L'analyse comprenait les résultats de dix études ayant des mesures quantitatives de l'exposition à la silice cristalline avec un ajustement pour le tabagisme. Un risque plus élevé de cancer du poumon a été observé avec une exposition cumulative plus élevée à la silice cristalline au-dessus d'un seuil de 1,84 mg.m⁻³-années.

Parmi ces méta-analyses, nombreuses sont celles qui ont indiqué l'existence d'un risque de cancer du poumon même après ajustement pour le tabagisme ou chez les non-fumeurs (Smith *et al.*, 1995, Kurihara *et al.*, 2004, Lacasse *et al.*, 2005). Yu et Tse (2007) ont exploré l'incidence du tabagisme sur l'interprétation des cohortes et des études cas-témoins traitant de l'exposition à la silice cristalline

et du cancer du poumon. Dans cette étude, ils ont examiné les SMR (ratios de mortalité normalisés) rapportés et les ratios d'incidence normalisés (SIR) pour le cancer du poumon, issus de 10 études différentes et ont conclu que le risque avait été systématiquement sous-estimé pour les non-fumeurs. Après ajustement, 5 des 10 SMR et SIR ont indiqué des excès significatifs de cancer du poumon chez les non-fumeurs, en lieu et place de 2 en cas de non ajustement, et variaient de 2,60 à 11,93. Les SMR et les SIR pour les fumeurs ont été réduits après ajustement pour le tabagisme, mais ont tendance à rester statistiquement significatifs.

En conclusion, une relation dose-réponse claire a été démontrée entre l'exposition à de la silice cristalline et les cancers pulmonaires dans une analyse groupée et confirmée par les méta-analyses.

L'OSHA conclut également que les données humaines analysées fournissent des preuves suffisantes que l'exposition à la silice cristalline alvéolaire augmente le risque de cancer du poumon chez les travailleurs exposés. À cet effet, l'OSHA a réalisé une revue indépendante des données épidémiologiques sur l'exposition à la silice cristalline alvéolaire et le cancer du poumon, couvrant plus de 30 groupes professionnels dans plus de 12 de secteurs industriels. L'OSHA a également analysé une étude cas-témoins groupée, une grande étude nationale sur les certificats de décès, 2 études sur le cancer et 6 méta-analyses.

12.4.3.1.2 Cancers extra-pulmonaires

De très rares études rapportent des augmentations significatives de cancers de l'estomac (trois études parmi 40) et de cancers digestifs, intestinaux et gastro-intestinaux (une étude parmi 14). Une augmentation du risque de cancers de l'œsophage a été rapportée dans 3 études sur 14 (Wernli *et al.*, 2006 ; Pan *et al.*, 1999; Yu, Tse, *et al.*, 2007). Dans les deux premiers cas, le groupe de travail du CIRC note que l'exposition à des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) ne peut être exclue. Enfin, trois études sur 8 indiquent une augmentation des cancers rénaux. Cependant, deux des études (McDonald *et al.*, 2005; Attfield *et al.*, 2004) n'ont pas indiqué de tendance significative avec l'augmentation de l'exposition à la silice cristalline. En conclusion, d'après la monographie du CIRC (CIRC, 2012), les cancers autres que pulmonaires ont été peu évalués et les études disponibles ont rarement les données suffisantes pour examiner une relation dose-réponse.

L'OSHA a également analysé les associations entre l'exposition à la silice cristalline alvéolaire et de développement d'autres cancers (larynx et nasopharynx, estomac, œsophage, divers...), sans qu'aucune association ne soit établie (études présentant trop de limites : taille, design, facteurs de confusion...).

Plusieurs études suggèrent une association entre l'exposition à la silice cristalline et l'augmentation de la mortalité due au **cancer du larynx** (Checkoway *et al.*, 1997; Davis *et al.*, 1983; McDonald *et al.*, 2001). Le niveau de confiance vis-à-vis de cette association est assez faible en raison du petit nombre de cas signalés et de l'absence de signification statistique pour la plupart des résultats.

La plupart des études épidémiologiques sur la silice cristalline et le **cancer de l'estomac** n'ont pas suffisamment pris en compte les facteurs de confusion ou n'ont pas été conçues pour évaluer une relation dose-réponse (Finkelstein *et al.*, 2005, Moshhammer *et al.*, 2004, Selikoff, 1978, Stern *et al.*, 2001). D'autres études n'ont pas mis en évidence une relation dose-réponse statistiquement significative (Calvert *et al.*, 2003, Tsuda *et al.*, 2001). L'OSHA considère que le niveau de preuve est insuffisant pour conclure que la silice cristalline est un cancérogène gastrique.

Trois études cas-témoins jugées de bonne qualité par l'OSHA, conduites chez des travailleurs chinois ont mis en évidence un risque accru de mortalité par **cancer de l'œsophage**, imputé par les auteurs à la silice cristalline alvéolaire dans la production de briques réfractaires, la réparation des chaudières, le travail dans les fonderies (Pan *et al.*, 1999; Wernli *et al.*, 2006) et les travaux de construction de caissons (Yu *et al.*, 2005). Les résultats de ces études sont à relativiser compte tenu des biais de confusion possible due à d'autres expositions professionnelles dans les 3 environnements de travail (exposition aux métaux lourds dans la réparation des chaudières et dans les aciéries, exposition aux HAP dans les fonderies, exposition au radon chez les travailleurs de caissons de Hong Kong). D'autres études moins bien construites ont également indiqué des taux élevés de mortalité par cancer de l'œsophage en lien avec l'exposition à la silice cristalline (Tsuda *et al.*, 2001; Xu *et al.*, 1996). Deux grandes études nationales sur la mortalité en Finlande et aux

États-Unis n'ont pas mis en évidence d'association positive entre l'exposition à la silice cristalline et la mortalité par cancer de l'œsophage (Calvert *et al.*, 2003). L'OSHA conclut que les données épidémiologiques ne sont pas suffisamment robustes pour attribuer une augmentation de la mortalité par cancer de l'œsophage à l'exposition à la silice cristalline alvéolaire.

L'OSHA rapporte que le NIOSH a mené en 2002 une analyse documentaire approfondie des effets sur la santé potentiellement associés à l'exposition à la silice cristalline, incluant les effets cancérigènes pulmonaires et sur d'autres sites (glandes salivaires, foie, os, pancréas, peau, lymphopoiétique ou hématopoiétique, cerveau ou vessie). Selon le NIOSH (NIOSH, 2002), aucune association n'a été établie entre ces cancers et l'exposition à la silice cristalline alvéolaire. L'OSHA souscrit à cette conclusion considérant que ces rapports isolés d'excès de mortalité par cancer sur d'autres sites ne sont pas suffisants pour évaluer le rôle de l'exposition à la silice cristalline. Les sites de cancer mentionnés dans le document du NIOSH (2002) et les références des études rapportant des données sur ces cancers sont disponibles dans le Tableau 97 ci-après.

Tableau 97 : Sites de cancers extra-pulmonaires potentiellement associés à l'exposition à la silice cristalline et références associées (d'après NIOSH (2002))

Type de cancer	Références
Glandes salivaires	Zheng <i>et al.</i> , 1996
Foie	Chen <i>et al.</i> , 1992; Fu <i>et al.</i> , 1992
Os	Steenland <i>et al.</i> , 1986; Forastiere <i>et al.</i> , 1989
Pancréas	Kauppinen <i>et al.</i> , 1995
Peau	Partanen <i>et al.</i> , 1994; Rafnsson <i>et al.</i> , 1997
Lymphopoiétique ou hématopoiétique	Redmond <i>et al.</i> , 1981; Silverstein <i>et al.</i> , 1986; Steenland <i>et al.</i> , 1995a
Cerveau	Rafnsson <i>et al.</i> , 1997
Vessie	Bravo <i>et al.</i> , 1987

12.4.3.1 Etudes expérimentales en relation avec l'évaluation d'un potentiel cancérigène

Chez l'animal, de nombreuses études sont disponibles avec différentes espèces et voies d'administration.

La monographie du CIRC (CIRC, 2012) rapporte qu'une augmentation de l'incidence de tumeurs pulmonaires a été observée dans plusieurs études réalisées chez le rat exposé par inhalation à de la silice cristalline à des concentrations allant de 1 mg.m à 52 mg.m pendant des durées comprises entre 29 jours et 24 mois (Dagle *et al.*, 1986; Holland *et al.*, 1983, Holland *et al.*, 1986; Johnson *et al.*, 1987; Muhle *et al.*, 1989, Muhle *et al.*, 1991, Muhle *et al.*, 1995; Spiethoff *et al.*, 1992). Contrairement aux études réalisées chez le rat, aucun développement de tumeurs n'a été observé dans les poumons de souris exposées à des concentrations allant jusqu'à 2,0 mg.m pendant 150 à 570 jours (Wilson *et al.*, 1986). Le groupe de travail du CIRC note cependant un nombre d'animaux très limité dans cette étude. L'inhalation de silice cristalline chez le hamster à des concentrations allant jusqu'à 3 mg.m pendant 18 mois n'a pas induit non plus de cancer pulmonaire (Muhle *et al.*, 1998).

Des résultats similaires ont été rapportés après administration intra-trachéale à des poussières de quartz. Une augmentation de tumeurs pulmonaires chez le rat a été rapportée après exposition unique ou répétée à des doses allant de 7 à 20 mg (Holland *et al.*, 1983; Groth *et al.*, 1986 ; Saffiotti, 1990, Saffiotti, 1992; Saffiotti *et al.*, 1996; Pott *et al.*, 1994). Aucun effet cancérigène n'a été observé chez la souris à une dose unique de 2 mg ou à des doses répétées de 2,9 mg (McNeill *et al.*, 1990;

Ishihara *et al.*, 2002). L'administration intra-trachéale répétée de silice cristalline à des doses allant de 0,03 mg à 7 mg chez le hamster n'a pas été associée à une augmentation de cancers pulmonaires (Holland *et al.*, 1983; Renne *et al.*, 1985; Niemeier *et al.*, 1986).

Aucune augmentation de tumeurs pulmonaires n'a été observée après injection intraveineuse de 1 mg de quartz chez la souris (Shimkin *et al.*, 1940).

Des études de co-administration de silice cristalline avec des cancérogènes connus ont été réalisées chez le rat et le hamster. Chez le rat, une légère augmentation du nombre de tumeurs pulmonaires a été rapportée lors d'une co-administration avec du Thorotrast par rapport à une inhalation de silice cristalline seule (Spiethoff *et al.*, 1992). Une augmentation de tumeurs pulmonaires a aussi été observée chez le rat après co-administration de silice cristalline et de benzo[a]pyrène par instillation intratrachéale (Pylev, 1980). Le groupe de travail du CIRC note néanmoins l'absence d'un groupe exposé à de la silice cristalline seule. Enfin, chez le hamster, une co-administration de silice cristalline et de benzo[a]pyrène par instillation a induit une augmentation du nombre de tumeurs du tractus respiratoire par rapport au groupe traité par du benzo[a]pyrène seul (Niemeier *et al.*, 1986).

Ces résultats montrent que le rat est une espèce plus sensible à la toxicité pulmonaire des particules faiblement solubles, telles que la silice cristalline, par rapport à la souris et au hamster. Ainsi, la pertinence du rat comme modèle pour l'Homme a été largement discutée. Des études comparatives ont montré une réponse pulmonaire plus sévère chez le rat par rapport à l'Homme. Une exposition chronique à de la silice cristalline induit à la fois des fibroses et des tumeurs pulmonaires chez le rat et les travailleurs ayant une silicose présentent un risque élevé de développer des cancers.

Des tumeurs malignes du système réticulo-endothélial (principalement des lymphomes) ont été observées dans plusieurs études expérimentales chez le rat après une administration intra-pleurale (Wagner *et al.*, 1969; Wagner, 1970 ; Wagner *et al.*, 1972; Wagner, 1976; Wagner *et al.*, 1980) ou intra-péritonéale (Wagner, 1976) de 20 mg de quartz. Cet effet a été également observé avec de la tridymite et de la cristobalite dans une seule étude chez le rat (Wagner, 1976). Une augmentation de l'incidence de lymphomes et de leucémies a également été notée dans une étude après administration sous-cutanée chez la souris à la dose de 4 mg de quartz asymétrique (Ebbesen, 1991).

12.4.3.2 Dépôt et biopersistance des particules de silice

Chez les patients silicotiques, les macrophages alvéolaires collectés par lavage pulmonaire contiennent de la silice cristalline et à l'autopsie, des niveaux élevés de quartz ont été mesurés dans les poumons et les ganglions lymphatiques. La silice cristalline est peu soluble et biopersistante. Même après arrêt de l'exposition, la silicose peut progresser et constitue un facteur de risque pour le développement du cancer du poumon (CIRC, 1997).

Les macrophages alvéolaires jouent un rôle clé dans la toxicité liée à la silice cristalline et, par conséquent, le potentiel cytotoxique des particules de silice cristalline détermine le degré de pathogénicité liée à la silice cristalline (CIRC, 1997). Plus la cytotoxicité de la silice cristalline dans les macrophages alvéolaires est élevée, plus l'intensité de la réaction inflammatoire est élevée et plus le temps de séjour de la particule dans le poumon est important (Donaldson *et al.*, 1998 ; Fenoglio, Croce, *et al.*, 2000).

Les études d'inhalation chez les rongeurs ont investigué la relation entre la toxicité intrinsèque des particules, l'inflammation persistante, l'altération de la clairance médiée par les macrophages et la biopersistance dans le poumon (Warheit *et al.*, 2007). **Les particules de silice cristalline induisent une inflammation pulmonaire persistante même après arrêt de l'exposition**, et ce accompagnée d'une réduction pour les macrophages alvéolaires des réponses chimiotactiques et de la phagocytose. La silice cristalline altère la clairance médiée par les macrophages, en parallèle de sa cytotoxicité, ce qui permet aux particules de s'accumuler et de persister dans les poumons (CIRC, 1997). Chez l'Homme, il est possible que la co-exposition à la fumée du tabac puisse altérer la clairance de ces particules toxiques (CIRC, 2004).

12.4.3.3 Mécanismes de cancérogénicité

La communauté scientifique considère dans son ensemble que les macrophages alvéolaires et les neutrophiles jouent un rôle central dans le développement des pathologies associées à l'exposition à la silice cristalline (Hamilton *et al.*, 2008). Un mécanisme basé sur l'inflammation tel que décrit par le CIRC dans sa monographie de 1997 (CIRC, 1997) ainsi que sur l'immunité, est probablement responsable de l'induction d'un cancer associé à l'exposition à la silice cristalline. Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) générées par les polymorphes de la silice cristalline, ainsi que celles générées par le métabolisme des cellules épithéliales cibles peuvent aussi prendre part à la cancérogénèse (Schins, 2002; Fubini *et al.*, 2003; Knaapen *et al.*, 2004).

12.4.3.3.1 Propriétés physico-chimiques des poussières de silice cristalline associées à une cancérogénicité

Le CIRC évoque une cytotoxicité plus faible si l'hydrophilie l'est également (Fubini *et al.*, 1999). Ceci dépend des circonstances dans lesquelles la surface a été générée. Par exemple, la silice issue des cendres volantes ou des poussières volcaniques est générée à des températures élevées, et est principalement hydrophobe.

La classification par le CIRC (1997) de plusieurs polymorphes de la silice cristalline en tant que cancérogène certain pour l'Homme (groupe 1) est accompagnée d'un préambule précisant que la silice cristalline ne présente pas le même potentiel cancérogène dans toutes les circonstances. Les caractéristiques physicochimiques des poussières de silice cristalline (caractéristiques polymorphes, contaminants associés) peuvent expliquer les différences observées entre les études chez l'Homme et les études expérimentales. Plusieurs études réalisées avec une variété d'échantillons de silice cristalline visant à clarifier la "variabilité du risque du quartz" ont mis en évidence d'une part des caractéristiques et des contaminants modulant les réponses biologiques à la silice cristalline et d'autre part des caractéristiques de surface contribuant à la toxicité de la silice cristalline (Donaldson *et al.*, 1998, Fubini, 1998b, Elias *et al.*, 2000, Donaldson *et al.*, 2001).

Les critères modulant la toxicité des particules de silice cristalline sont largement détaillés dans le chapitre 12.2 « Données générales sur la toxicologie et les mécanismes d'action ».

12.4.3.3.2 Génotoxicité directe et transformation cellulaire

Des espèces réactives de l'oxygène (ROS) sont générées non seulement à la surface des particules de la silice cristalline, mais également par des cellules phagocytaires et épithéliales exposées à des particules de quartz (Castranova *et al.*, 1991, Deshpande *et al.*, 2002). Les oxydants générés par les particules de silice cristalline et par l'éclatement des cellules phagocytaires activées par la silice peuvent provoquer des lésions cellulaires et pulmonaires, y compris des lésions de l'ADN. Une lésion pulmonaire peut être initiée et amplifiée par une inflammation sévère (Donaldson *et al.*, 2001, Castranova, 2004, Knaapen *et al.*, 2004). Les différents produits (facteurs chimiotactiques, cytokines, facteurs de croissance) libérés par les macrophages alvéolaires activés non seulement recrutent plus de macrophages, mais aussi des polynucléaires neutrophiles (PNN) et des lymphocytes. Par ailleurs, ils peuvent aussi affecter et activer les cellules épithéliales bronchiolaires et alvéolaires. Les espèces réactives de l'oxygène peuvent induire directement des dommages à l'ADN (Knaapen *et al.*, 2002; Schins, Knaapen, *et al.*, 2002). Une évolution néoplasique a été observée dans des dosages *in vitro* en l'absence de cellules inflammatoires secondaires (Hersterberg *et al.*, 1986, Saffiotti *et al.*, 1995, Elias *et al.*, 2000).

L'internalisation des particules par les cellules cibles pourrait aussi expliquer une génotoxicité directe (Schins, 2002). Des particules de silice cristalline ont été détectées *in vitro* dans des cellules épithéliales pulmonaires de type II (RLE-6TN). Ces particules étaient situées à proximité immédiate des noyaux et des mitochondries, mais pas à l'intérieur de ces organites. Une lignée cellulaire d'ostéosarcomes dépourvue de mitochondries fonctionnelles a été comparée avec une lignée cellulaire d'ostéosarcomes avec des mitochondries normales afin d'évaluer les lésions de l'ADN liées au quartz. Seule la lignée cellulaire avec des mitochondries fonctionnelles a indiqué une augmentation significative des dommages à l'ADN après exposition au quartz DQ12 (Li *et al.*, 2007). La relation entre les effets génotoxiques et l'internalisation de particules de quartz a été étudiée *in vitro* avec des cellules épithéliales de poumon humain A549 (Schins, Duffin, *et al.*, 2002). Le

pourcentage de cellules A549 contenant des particules était nettement inférieur après exposition au quartz revêtu de polyvinylpyridine-N-oxyde ou de lactate d'aluminium comparé au quartz non revêtu (DQ12). Dans cette expérience, les ruptures de brins d'ADN dans les cellules exposées étaient bien corrélées au nombre de particules internalisées par les cellules. Par ailleurs, la génération d'espèces réactives de l'oxygène était étroitement liée à la formation de cassures de brins d'ADN (Schins, 2002). Cependant, dans d'autres études *in vitro* utilisant différentes espèces de quartz, les ruptures de brin d'ADN dans les cellules épithéliales n'étaient observées qu'à des concentrations de particules provoquant une cytotoxicité (Cakmak *et al.*, 2004).

Après instillation intratrachéale de quartz DQ12, des ruptures de brins d'ADN ont été observées dans des cellules épithéliales pulmonaires isolées à partir de rats exposés au quartz. Cet effet n'a pas été identifié lorsque la poussière de quartz a été traitée, soit avec du N-oxyde de polyvinylpyridine, soit par du lactate d'aluminium. Ce point suggère un rôle important de la surface réactive des lésions induites par le quartz *in vivo*. Aucune augmentation de la phosphatase alcaline n'a été observée dans le liquide de lavage bronchio-alvéolaire de rats exposés au quartz et, par conséquent, étant donné que la phosphatase alcaline est une enzyme spécifiquement présente dans les cellules épithéliales de type II, la cytotoxicité n'a pas été mise en évidence au niveau de ces cellules pulmonaires. Le CIRC rappelle le rôle important des cellules inflammatoires dans les effets génotoxiques induits par le quartz (Knaapen *et al.*, 2002).

12.4.3.3.3 Épuisement des défenses anti-oxydantes

Des quantités substantielles d'acide ascorbique (Fenoglio, Martra, Coluccia, *et al.*, 2000) et de glutathion (Fenoglio *et al.*, 2003) ont été consommées en présence de quartz dans des essais cellulaires par deux réactions de surface différentes. Ces dernières peuvent épuiser les défenses antioxydantes du fluide pulmonaire, augmentant ainsi l'étendue des dommages oxydatifs. Le quartz inhibe la G6PD (Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase), mais pas d'autres oxydoréductases, et cette inhibition est prévenue par le glutathion, suggérant que la silice cristalline contribue au stress oxydatif aussi en inhibant la voie du pentose phosphate, étape critique pour la régénération du glutathion réduit (Polimeni *et al.*, 2008).

12.4.3.3.4 Génotoxicité indirecte et prolifération des cellules pulmonaires épithéliales

Des facteurs, incluant les effets toxiques sur les cellules épithéliales, la solubilité et la bio-persistance, pourraient également s'avérer déterminants pour l'induction des effets mutagènes (Johnston *et al.*, 2000).

Les poussières minérales toxiques, en particulier la silice cristalline, ont des effets sur les macrophages alvéolaires potentiellement à l'origine de la succession d'étapes conduisant à la fibrose pulmonaire chronique (silicose) et au cancer du poumon (Hamilton *et al.*, 2008). Les macrophages présentent une variété de récepteurs se liant aux poussières minérales et conduisant à la phagocytose, l'apoptose des macrophages ou l'activation des macrophages (MARCO (macrophage receptor with collagenous structure) est un récepteur liant les particules inhalées, ainsi que les bactéries non opsonisées) (Arredouani *et al.*, 2004, Arredouani *et al.*, 2005). Bien que les récepteurs SR-AI / II et MARCO se lient à la fois à des particules toxiques et non toxiques, seule la silice cristalline déclenche l'apoptose des macrophages après la liaison à ces récepteurs (Hamilton *et al.*, 2008).

L'altération des macrophages alvéolaires, suivie d'apoptose, a pour conséquence une clairance altérée de la silice cristalline médiée par les macrophages (Figure 57). Ces dommages occasionnés aux macrophages pourraient être à l'origine de la sensibilité accrue des travailleurs exposés à la silice cristalline au développement de maladies auto-immunes (Pfau *et al.*, 2004, Brown, Pfau, *et al.*, 2005) et de la tuberculose pulmonaire (CIRC, 1997).

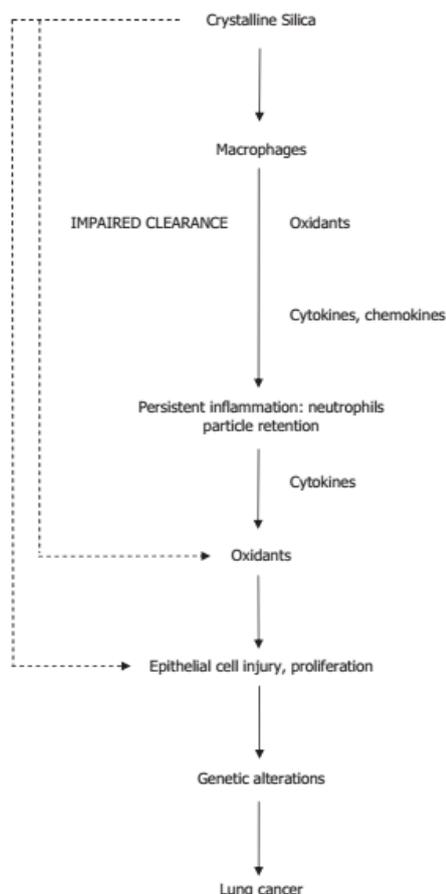


Figure 57 : Mécanisme de cancérogénicité chez le rat de la silice cristalline proposé par le CIRC (1997)

L'inflammation persistante déclenchée par la silice cristalline (quartz) a été liée à une génotoxicité indirecte dans les cellules épithéliales pulmonaires chez le rat (CIRC, 1997). Les rats exposés à la silice cristalline développent une réponse inflammatoire prolongée et sévère caractérisée par des neutrophiles élevés, une prolifération des cellules épithéliales et le développement de tumeurs pulmonaires (Driscoll *et al.*, 1997). Ces réponses prolifératives inflammatoires et épithéliales persistantes sont réduites chez la souris et le hamster, et ces espèces ne développent pas de tumeurs pulmonaires après exposition à la silice cristalline ou à d'autres particules peu solubles (CIRC, 1997). Des études histopathologiques comparatives sur des rats et des humains exposés aux mêmes *stimuli* particulaires révèlent une inflammation, une lipoprotéinose alvéolaire et une hyperplasie épithéliale alvéolaire plus sévères chez le rat que chez l'Homme (Green *et al.*, 2007). Ces études suggèrent que les rats sont plus susceptibles de développer une inflammation pulmonaire persistante en réponse à l'inhalation de particules (ILSI, 2000). L'exposition chronique des rats à la silice cristalline conduit également à la fibrose pulmonaire (Oberdorster, 1996) et les travailleurs atteints de silicose présentent un risque plus élevé de développer un cancer du poumon (Pelucchi *et al.*, 2006). L'association causale entre l'inflammation chronique, la fibrose et le cancer du poumon a été examinée par le CIRC (CIRC, 2002). Ces associations fournissent un mécanisme plausible biologique entre l'inflammation et le développement de la fibrose et / ou du cancer du poumon (Balkwill *et al.*, 20012001).

12.4.3.3.5 Conclusions quant au mécanisme de cancérogénicité

Au final, le CIRC propose trois mécanismes pour expliquer la cancérogénicité de la silice cristalline chez le rat (cf. Figure 57).

- En premier lieu, du fait de sa cytotoxicité, la silice cristalline altérerait la clairance médiée par les macrophages alvéolaires induisant une diminution de la phagocytose, une persistance des particules de silice cristalline dans les poumons et une inflammation liée à la libération de chemokines et de cytokines. Ainsi, chez le rat, les polynucléaires neutrophiles libéreraient des oxydants induisant une génotoxicité et une prolifération des cellules pulmonaires épithéliales conduisant à un cancer pulmonaire.
- Un second mécanisme consiste en la génération de radicaux libres extracellulaires par la silice cristalline épuisant la réserve d'antioxydants présents dans le fluide pulmonaire et induisant des lésions des cellules épithéliales suivies d'une prolifération cellulaire.
- Enfin, le dernier mécanisme proposé est basé sur la prise en charge des particules de silice cristalline par les cellules épithéliales suivie d'une génération intracellulaire de radicaux libres induisant directement une génotoxicité.

Le CIRC considère le premier mécanisme décrit comme le principal mode d'action expliquant les effets observés dans les études expérimentales même si d'autres mécanismes ne peuvent être exclus.

Le rapport du Swedish Work Environment Authority évoque également les différents mécanismes en soulignant qu'ils peuvent être initiés parallèlement (SWEA, 2014). Les données de la littérature privilégient néanmoins une génotoxicité indirecte induite par l'inflammation comme une hypothèse importante dans la mesure où ce mécanisme est activé à des niveaux d'exposition modérés. Au contraire, les effets du quartz sur l'ADN ont été observés dans des études expérimentales à de très fortes doses (60 à 120 fois la dose requise pour produisant un effet inflammatoire).

Chez l'Homme exposé à la silice cristalline, le mécanisme de cancérogenèse pulmonaire n'est pas connu. Le mécanisme responsable de l'induction des lymphomes chez les rats et les souris après injection de silice cristalline n'est également pas connu.

À noter que le NIOSH (NIOSH, 2002) et le NTP (NTP, 2000) ont également classé le quartz en tant que cancérogène.

12.4.3.4 Relation entre quartz, silicose et cancer broncho-pulmonaire

D'après le rapport du Swedish Work Environment Authority, la monographie du CIRC et le rapport de l'OSHA, il existe de nombreuses études indiquant un risque accru de cancer du poumon suite à une exposition au quartz. Le risque est plus élevé chez les travailleurs atteints de silicose. La conclusion du CIRC ne mentionne pas la silicose comme un facteur important dans le lien avec le cancer du poumon, mais ce point est discuté en soulignant une relation entre la silicose et le cancer du poumon observée dans plusieurs études.

Le CIRC (2012) souligne que la silicose peut être considérée comme un marqueur pour des niveaux élevés d'exposition au quartz. Ainsi si le quartz peut causer le cancer du poumon, il existe un risque plus élevé de cancer du poumon pour les individus atteints de silicose, même si le cancer du poumon est indépendant de la silicose.

L'OSHA précise que 3 méta-analyses ont étudié l'association entre l'augmentation des catégories OIT de silicose (sur la base de preuves radiographiques) et l'augmentation de la mortalité par cancer du poumon. Deux de ces études n'ont mis en évidence aucune association (Kurihara *et al.*, 2004; Tsuda *et al.*, 1997) tandis que l'étude de Lacasse *et al.* (2005) a mis en évidence une relation dose-réponse positive pour le cancer du poumon avec l'augmentation de la catégorie radiographique de silicose selon l'échelle du BIT. D'autres études mettent en évidence une augmentation du risque de cancer pulmonaire chez les travailleurs exposés en l'absence de signes radiographiques de silicose (Cassidy *et al.*, 2007; Checkoway *et al.*, 1999; Cherry *et al.*, 1998; Hnizdo *et al.*, 1997; McLaughlin *et al.*, 1992). **L'OSHA conclut que les méta-analyses et les études poolées les plus récentes ne fournissent pas de preuves convaincantes que la silicose est un précurseur nécessaire au cancer du poumon.** Ces données pourraient simplement indiquer que les individus les plus exposés présentent un risque plus élevé de cancer du poumon.

L'OSHA indique que la modification des caractéristiques de surface des particules de silice cristalline par les facteurs physico-chimiques précités peut altérer la toxicité de la silice cristalline en affectant les voies mécanistiques. À l'issue de l'analyse des différents mécanismes d'induction du cancer pulmonaire proposés dans la littérature, l'OSHA précise que les études animales et *in vitro* indiquent que les premières étapes des mécanismes proposés dans l'induction de la silicose et du cancer pulmonaire semblent partager certaines caractéristiques et suggèrent que la silicose serait une condition préalable au développement du cancer du poumon chez les individus exposés à la silice cristalline. Néanmoins, d'autres études ont proposé des mécanismes alternatifs de cancérogénèse tels que : les dommages directs à l'ADN ; l'augmentation de la prolifération impliquant divers facteurs, oncogènes, facteurs de croissance, cytokines ; la perte de régulation de la prolifération due au dysfonctionnement, en raison de la mutation, d'un gène suppresseur de tumeur, tel que p53 ; la prolifération de cellules endommagées. **L'OSHA conclut que les données disponibles chez l'animal et les études *in vitro* ne soutiennent pas l'hypothèse selon laquelle le développement d'une silicose est nécessaire pour que l'exposition à la silice cristalline provoque un cancer du poumon.**

Le rapport du Swedish Work Environment Authority (SWEA, 2014) souligne l'existence de nombreuses études indiquant un risque accru de cancer du poumon suite à une exposition à la silice cristalline. Le risque est encore plus important chez les travailleurs atteints de silicose. Les auteurs indiquent ne pas pouvoir répondre si les travailleurs sans silicose ont un risque plus élevé de cancer du poumon, étant donné que les rares études qui ont étudié ce point et qui ont apporté des ajustements pour le tabagisme n'ont pas observé d'augmentation ou alors elle s'avérait non significative. Par conséquent, il n'existe aucune preuve épidémiologique solide que le cancer du poumon se produit sans silicose préexistante, mais les données n'excluent pas un risque.

Dans un article paru en 2000, Checkoway *et al.* (2000) ont examiné, sur la base d'études épidémiologiques, la question de savoir si la silicose est un préalable indispensable à une augmentation du risque de cancer du poumon chez les travailleurs exposés au quartz. Les auteurs indiquent l'existence d'une incertitude sur le diagnostic pour lequel l'examen radiologique de routine pourrait être relativement peu sensible dans la détection de légères modifications pulmonaires à un stade précoce de la pathologie. Ils ont également souligné que les études épidémiologiques visant à étudier le risque de cancer du poumon avec de faibles niveaux d'exposition au quartz devraient inclure des populations de taille conséquente avec un large éventail de groupes d'exposition (y compris les niveaux faibles et élevés). Les auteurs ont conclu qu'il était trop tôt pour affirmer que la silicose était nécessaire pour que le cancer du poumon se développe suite à une exposition au quartz et que la silicose et le cancer du poumon devraient être considérés séparément, car ces effets ne sont pas nécessairement liés.

12.4.4 Synthèse des données issues des publications récentes analysées

12.4.4.1 Cancers chez l'Homme

12.4.4.1.1 *Cancers broncho-pulmonaires*

Mossman *et al.* (2013) ont analysé le risque de cancer broncho-pulmonaire en association avec l'exposition à la silice. Leurs conclusions rejoignent celles déjà exposées, en particulier le rôle majeur de la présence d'une silicose, et l'impossibilité à conclure sur le risque en l'absence de cette pathologie. Ils rapportent toutefois l'existence possible d'un seuil estimé à 1,84 mg.m-années pour cette pathologie, seuil qui serait donc dépassé en cas d'exposition à la valeur actuelle de 0,05 mg.m pendant 40 ans.

Boffetta *et al.* (2017) ont conduit une revue systématique avec méta-analyse sur les études épidémiologiques publiées jusqu'en décembre 2015 concernant le risque de cancer associé aux expositions au carbure de silicium (SiC) réalisée après le classement du CIRC (Grosse *et al.*, 2014). L'intérêt de cette revue est lié à la prise en compte du risque de cancer broncho-pulmonaire associé à la présence de silice cristalline (principalement cristobalite) dans l'industrie de production de carbure de silicium (procédé ACHESON). Ce procédé consiste à porter à haute température (2 000-

2 600°) un mélange de poudre de carbone (issue du coke) et de quartz (sable). À ces températures, le quartz recristallise partiellement sous forme de cristobalite. Le procédé ACHESON est donc associé à un aérosol complexe comportant au moins des hydrocarbures aromatiques polycycliques, du quartz, de la cristobalite et des particules plus ou moins allongées de carbure de silicium. Tous ces agents sont cancérigènes respiratoires certains classés dans le groupe 1 par le CIRC (sauf le SiC fibreux, pour lequel le CIRC retient une évidence limitée chez l'Homme).

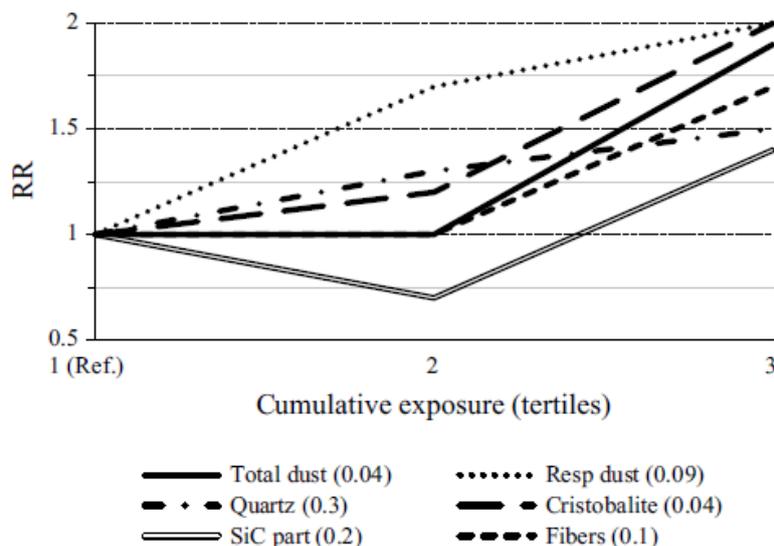
L'intérêt de cette revue est limité aux publications concernant les 2 cohortes canadiennes et norvégiennes de production de SiC. En effet, la revue intègre par ailleurs des utilisations de SiC qui ne sont pas concernées par la silice cristalline.

Dans la cohorte canadienne comportant initialement 632 travailleurs (Dufresne *et al.*, 1987), les concentrations en quartz allaient de 0 à 113 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ et en cristobalite de 0 à 36 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$. Globalement le SMR pour les cancers broncho-pulmonaires était de 1,69 (1,09-2,52) et pour les maladies respiratoires non malignes de 2,03 (1,21 - 3,22) (Infante-Rivard *et al.*, 1994).

La cohorte norvégienne incluait 2 620 hommes ayant travaillé jusqu'en 1996. Une campagne de mesures de la concentration de l'aérosol en silice cristalline a été réalisée à partir de 1988, complétée par une matrice emplois-expositions concernant l'ensemble de la période d'activité (Foreland *et al.*, 2012). Lors de la dernière mise à jour des données de mortalité, le SMR pour les cancers respiratoires était de 2,0 (1,6-2,4) et pour les maladies respiratoires chroniques obstructives de 2,2 (1,6-2,9) (Bugge *et al.*, 2010).

Les diverses expositions cumulées aux composants de l'aérosol (quartz, cristobalite, SiC, poussières respirables) étaient très corrélées (entre 0,51 et 0,84).

Une analyse séparée par type de particules retrouve une relation dose-effet pour la cristobalite chez les fumeurs (Bugge *et al.*, 2012).



RR : Risque relatif, ajusté en fonction de l'âge (analyse limitée aux fumeurs).

Ref : catégorie de référence ; () : valeur de test pour la tendance linéaire.

Points de coupe tertiles : Poussière totale: 30-87 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$. Poussières alvéolaires : 3,8-10 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$. Quartz: 0,026-0,077 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$. Cristobalite : 0,028-0,093 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$. Particules de SiC : 0,83-3,0 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$. Fibres : 2.0-93 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$

Figure 58 : Risque relatif de cancer du poumon en fonction des tertiles d'exposition cumulée à la poussière totale, à la poussière alvéolaire, aux particules de quartz, de cristobalite et de SiC, et aux fibres dans une cohorte de travailleurs norvégiens de la production de SiC (Figure issue de la revue de Boffetta *et al.* (2017))

Erren *et al.* (2011) ont conduit une méta-analyse des études épidémiologiques publiées sur la période 1979-2006 se rapportant à l'exposition à la silice cristalline et au risque de cancers broncho-pulmonaires. Cette revue complète une publication précédente des mêmes auteurs parue en 2009 (Erren *et al.*, 2009b). Elle est centrée sur les études permettant de calculer des risques relatifs de cancers broncho-pulmonaires chez les sujets avec et sans silicose.

Trente-huit publications concernant des sujets silicotiques ont été retenues dans cette revue et dans la méta-analyse associée. Parallèlement onze publications concernant des sujets exposés à la silice, sans silicose associée ont été retenues.

Chaque étude est brièvement décrite dans un tableau comprenant la notion d'ajustement sur le tabac quand elle existe, ainsi que la mesure du risque de cancer broncho-pulmonaire. Globalement, après prise en compte de l'hétérogénéité entre les études (fixed-effects summaries FES ; random-effects summaries RES) les estimations du risque relatif résultant de ces études sont les suivantes :

Toutes les études combinées (n)	FES (95% IC)	RES (95% IC)
Silicotiques (38)	2,1 (2,0 -2,3)	2,1 (1,9 -2,3)
Non-silicotiques (11)	1,2 (1,1-1,3)	1,2 (1,0 -1,3)

La prise en compte du tabac, lorsqu'elle est possible, fait disparaître le risque chez les non silicotiques.

Études ajustées sur le tabac (n)	FES (95% IC)	RES (95% IC)
Silicotiques (9)	2,1 (1,8 – 2,4)	2,2 (1,8 – 2,7)
Non-silicotiques (3)	1,0 (0,8 – 1,3)	1,0 (0,8 – 1,3)

Les auteurs discutent en détail les biais et causes d'hétérogénéité dans les études analysées. Il ne semble pas exister de biais de publications. En revanche, les circonstances d'exposition des différentes populations sont très variables, avec des co-expositions pouvant contribuer au risque de cancer (amiante, hydrocarbures aromatiques polycycliques, radon...). Des analyses par sous-groupe d'exposition plus homogènes (travailleurs du granite), montrent des résultats très comparables.

Finalement, cette revue ne permet pas de répondre à la question initiale du lien entre silice, silicose et cancer. Les auteurs insistent sur la nécessité de disposer d'études avec de bonnes relations dose-effet, indépendamment de la notion de silicose. Enfin, ces études doivent également définir les critères permettant d'affirmer ou d'écarter le diagnostic de silicose (radiographie, tomographie thoracique, constatations anatomopathologiques). Une meilleure prise en compte des co-expositions est également nécessaire.

La publication d'Erren *et al.* (2009b) n'apporte pas d'éléments supplémentaires par rapport à la publication de 2011. Elle reprend, en les détaillant, les mêmes 11 études publiées chez les sujets exposés à la silice sans silicose, retrouvées dans les recherches bibliographiques de 1966 à 2007. L'intérêt de cette analyse est de détailler les résultats de chaque étude et des analyses combinées. Comme dans la publication de 2011 (Erren *et al.*, 2011), l'accent est mis sur l'exclusion des études comportant des multi-expositions (sauf la plus importante cohorte constituée à partir des activités de fonderie) (Sherson *et al.*, 1991), où on ne peut exclure des co-expositions à l'amiante et aux hydrocarbures aromatiques polycycliques. Seule 3 études ont ajusté les résultats sur le tabac. Globalement, les auteurs retrouvent un sur-risque de 20% (RR= 1,2 [95% CI (1,1 - 1,4)]) qui disparaît dans les études ajustées sur le tabac (RR = 1,0 [95% CI (0,8 -1,3)]).

L'objet de la revue conduite par Lacasse *et al.* (2009) est d'examiner les données épidémiologiques disponibles à travers une revue systématique (1966-2007) et une méta-analyse, testant la relation entre exposition à la silice (indépendamment de la notion de silicose) et risque de cancer broncho-

pulmonaire. Seules les études comportant une analyse de la relation dose-réponse sont prises en compte. Quatre critères d'exclusion importants sont appliqués : expression de la dose en $\mu\text{g.m}^{-3}$ -années ; ajustement sur le tabac ; absence de co-expositions à d'autres cancérrogènes respiratoires ; études autopsiques.

La méthode de méta-analyse retenue correspond à une analyse conjointe des données des études disponibles (« prepool method »). Une analyse complémentaire a été réalisée sans tenir compte des expositions récentes des 10 à 20 dernières années (Lag).

Quarante-neuf publications correspondant à 23 études distinctes ont été initialement repérées sur la notion dose-effet. Après application des critères d'exclusion, seules 10 études ont été retenues.

La méta-analyse réalisée a permis de retrouver une estimation de la courbe dose-réponse. Ainsi, en considérant 2 niveaux d'expositions à $1 \mu\text{g.m}^{-3}$ -années et à $6 \mu\text{g.m}^{-3}$ -années, les risques relatifs correspondant sont respectivement 1,22 (1,01 – 1,47) et 1,84 (1,48- 2,28). Le modèle montre l'existence d'une valeur d'exposition cumulée à $1,84 \mu\text{g.m}^{-3}$ au-delà duquel le risque devient significatif. Enfin il semble exister un plateau pour des expositions supérieures à $6 \mu\text{g.m}^{-3}$ -années. L'introduction d'une exclusion de la fin d'exposition (Lag 10-20 ans) ne modifie pas sensiblement les résultats. L'ensemble de ces résultats doit être interprété en tenant compte de l'hétérogénéité entre les études sélectionnées, en partie liée aux différences de méthodes mises en œuvre pour mesurer l'exposition cumulée.

En effet s'il existe bien une relation dose-effet, celle-ci est bien caractérisée surtout pour les expositions les plus importantes, au-delà des valeurs limites d'exposition américaines ($50 \mu\text{g.m}^{-3}$) sur une longue période de 30 ans (soit $1,5 \mu\text{g.m}^{-3}$ -années) et un nombre limité de prélèvements dont la représentativité n'est pas toujours établie. Néanmoins, les analyses des relations dose-effet de chaque étude montrent une cohérence des résultats et rendent la méta-analyse assez robuste. En revanche, toutes ces études sauf 2 incluent des sujets ayant des silicoses. Cette étude ne permet donc pas de répondre à la question de l'importance du rôle de la silicose dans la genèse des cancers observés.

Les auteurs en concluent que les résultats obtenus sont compatibles avec une relation dose-effet, établie au-dessus d'une valeur de $1,84 \mu\text{g.m}^{-3}$ -années.

La revue de Poinen-Rughooputh *et al.* (2016) identifie les études sur le cancer broncho-pulmonaire et l'exposition à la silice cristalline publiées jusqu'en avril 2016. Quarante-trois cohortes et dix-sept études cas-témoins sont prises en compte (sauf exception, la dernière publication de chaque étude est retenue).

Parmi ces études, vingt sont postérieures à la dernière revue systématique d'Erren incluant des études publiées jusqu'en fin 2007 (Erren *et al.*, 2011).

Les points forts de ce travail sont (i) la qualité de la revue systématique répondant aux recommandations PRISMA⁴⁵, (ii) la prise en compte statistique de l'hétérogénéité inter-études et (iii) la richesse des analyses en sous-groupes du fait du nombre d'études ayant pu être retenues.

Les principaux résultats sont les suivants :

- Ils confirment la relation entre exposition à la silice et cancer broncho-pulmonaire (40 cohortes rapportent un excès de risque significatif sur 63) avec un SMR résultant (Random effects model) de 1,55 (1,38-1,75), et un RR résultant de 1,34 (1,24-1,46) pour les études cas-témoins basées sur l'incidence et 1,82 (1,25-2,66) pour les études cas témoins basés sur la mortalité.
- Comme attendu, le risque est plus important chez les silicotiques [SMR = 2,32 (1,91-2,81) ; SIR= 2,49 (1,87-3,33)] par rapport aux non silicotiques [SMR = 1,78 (1,07-2,96), SIR= 1,18 (0,86-1,62)].

⁴⁵ PRISMA : Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses.

- L'ajustement sur le tabac est très rare dans les cohortes. Trois études le prennent en compte. Les 2 premières ont des SMR ajustés qui restent significativement élevés (Berry *et al.*, 2004; Preller *et al.*, 2010), la troisième est non significative (Yu *et al.*, 2008).

Pour les études cas-témoins, l'OR reste significativement élevé dans 11 études sur 17. Lorsque l'on s'intéresse aux études chez les non silicotiques, une seule étude cas-témoins montre un OR ajusté non significatif (Lagorio *et al.*, 1990).

- Les risques varient en fonction des industries, les plus élevés étant observés dans le secteur minier [1,48(1,05-1,23)] et le plus faible dans l'industrie de la céramique [1,14 (1,05-1,23)]. La comparaison entre les cohortes exposées principalement à la silice et celles exposées à d'autres cancérigènes professionnels ne montre pas de différence significative.
- Quelques études permettent d'étudier les relations dose-effet. Les auteurs retrouvent, comme l'équipe de Lacasse *et al.* (2009), un risque estimé dans le premier quartile (<0,83 µg/m³ x a) de 1,19 (1,02-1,39) et le dernier quartile (>8,35 µg/m³ x a) de 1,36 (0,87-2,13).
- Enfin, il est intéressant de noter une décroissance du risque en fonction des années de publication :
 - 2,32 (1,50-3,58) avant 1990,
 - 1,77 (1,17-2,69) entre 1991 et 2000,
 - 1,54 (1,40-1,70) après 2000.

La publication de Brown (2009) est une mise au point par un expert sur les relations entre silice, silicose et cancer, avec ou sans tabac. Ce n'est pas une revue systématique mais plutôt une opinion personnelle basée sur les quelques revues et études publiées entre 1996 et 2008. Cette publication ne fournit pas de description précise de la méthode et n'apporte pas d'éléments nouveaux sur le rôle de la silice cristalline en l'absence de silicose ou sur les éventuelles interactions entre silice et autres cancérigènes.

12.4.4.1.2 Cancers extra-pulmonaires

Deux revues systématiques associées à une méta-analyse ont été identifiées, l'une sur le cancer du larynx (Chen et Tse, 2012), l'autre sur le cancer de l'estomac (Lee, Ahn, *et al.*, 2016).

La revue systématique de Chen et Tse (2012) porte sur les publications disponibles de 1946 à 2011. Seize cohortes rapportent une analyse du risque de cancer du larynx. Parmi les 5 cohortes de patients silicotiques, seule l'étude de Scarselli *et al.* (2011) retrouve un excès de risque du cancer du larynx [SMR= 2,18 (1,32-3,60)] mais ne porte que sur 15 cas observés. Ces études ne sont pas ajustées sur tabac et alcool. Toutes les autres cohortes industrielles ne montrent pas d'excès du risque significatif.

Les auteurs de la revue ne précisent pas les SMR correspondant aux cancers broncho-pulmonaires de ces études.

Les études cas-témoins en population générale sont plus contrastées avec 3 études positives sur 7, avec un OR significatif oscillant de 1,50 à 1,83 (Sartor *et al.*, 2007; Shangina *et al.*, 2006; Elci *et al.*, 2002) après ajustement sur tabac et alcool. La multi-analyse réalisée sur les cohortes ne montre pas de risque significatif. En revanche, l'OR résultant des 6 études cas-témoins avec ajustement sur la consommation de tabac et d'alcool montre une discrète élévation du risque à 1,39 (1,17-1,67), sans relation dose-effet.

Ces résultats restent fragiles puisque, dans ces études cas-témoins en population générale la reconstitution des expositions est basée sur le déclaratif des sujets et donc soumis à un biais de redite.

Les auteurs de la revue concluent à une association faible entre silice/silicose et cancer du larynx.

La revue systématique de Lee, Ahn, *et al.* (2016) porte sur la période 1970-2014. Au total, 20 cohortes et 9 études cas-témoins ont été retenues. Le risque estimé sur l'ensemble des études est de 1,25 (1,18-1,34), associé à une hétérogénéité substantielle.

Les analyses par sous-groupe montrent des risques estimés significatifs dans les industries de la construction [1,18 (1,04-1,35)], de la fonderie [1,31 (1,21-1,43)] et des mines [1,36(1,23-1,50)]. Lorsque l'on s'intéresse uniquement aux études dans lesquelles le cancer est histologiquement confirmé, le risque estimé est à 1,24 (1,15-1,35). Dans cette revue, on ne retrouve pas de données concernant une éventuelle relation dose-effet, ou d'informations concernant les cohortes de patients silicotiques. Les auteurs concluent à une relation significative entre exposition à la silice cristalline et cancer de l'estomac. Ils insistent également sur la plausibilité biologique, du fait d'une part, du pouvoir cancérogène de la silice cristalline et d'autre part, de la quantité de silice déglutie après inhalation (en rapport avec en particulier les phénomènes de clairance de la zone trachéo-bronchique).

12.4.4.2 Recherche de biomarqueurs pouvant avoir un lien avec un potentiel cancérogène

Une étude a porté sur des populations exposées à différents types de particules ; l'objectif était de déterminer si l'endommagement de l'ADN des lymphocytes pouvait être un biomarqueur d'exposition. Bonassi *et al.* (2016) ont étudié des populations exposées à des particules telles que l'amiante, les poussières de bois et la silice. Cet article a porté sur l'analyse de 18 articles. Concernant la silice, il intègre 5 articles parus entre 2000 et 2014, qui portaient sur l'étude de la fréquence de dommages à l'ADN (micronoyaux, cassures d'ADN, échanges de chromatides sœurs) dans les lymphocytes circulants, chez des travailleurs exposés à la silice. Les sujets étaient exposés à la silice cristalline, mais aussi à d'autres poussières en raison de leur profession.

Une augmentation de la fréquence de micronoyaux a été observée dans les 5 études (toutefois pas dans la catégorie « stone masons », dans une étude qui comportait aussi des tunneliers), et la présence de cellules binuclées dans 3 études sur 5. Des cassures d'ADN (comètes) étaient détectées dans 2/3 études. Dans l'étude portant sur des maçons, l'augmentation de micronoyaux et de comètes était augmentée pour une exposition supérieure à 10 années, comparativement à une exposition inférieure à 10 ans, et restait significativement élevée par rapport aux sujets-contrôles après ajustement sur la consommation de tabac, d'alcool et de « chewing ».

Les 18 articles analysés n'ont pas permis aux auteurs de faire une méta-analyse quantitative (hétérogénéité et nombre limité). Ils concluent cependant que les résultats supportent l'hypothèse que l'exposition à ces particules est associée à une augmentation significative des échanges de chromatides sœurs, et à une augmentation des micronoyaux, mais ils n'ont pas observé de corrélation avec les aberrations chromosomiques et les cassures d'ADN (test des comètes). Les auteurs recommandent de développer l'emploi du test du micronoyau. Les données des 5 études sur la silice s'intègrent dans cette hypothèse. Les auteurs discutent l'interprétation des résultats, et considèrent que les lymphocytes ne peuvent être endommagés directement par les particules, car ils ne sont pas en contact direct avec les particules aériennes, et que le mécanisme de génotoxicité doit passer par l'inflammation. Toutefois, on peut mentionner que les particules inhalées sont épurées/transloquées via la voie lymphatique et l'on ne peut pas totalement exclure que des particules interagissent directement avec les cellules. En outre, des facteurs clastogènes stables sont générés lors du stress oxydant (Lindholm *et al.*, 2010).

12.4.4.3 Études expérimentales en relation avec l'évaluation d'un potentiel cancérogène

Données mécanistiques

Trois revues ont été analysées. Borm *et al.* (2011)) ont revu les articles sur la génotoxicité et l'inflammation, et discutent le mécanisme en termes de génotoxicité « directe » ou « indirecte » et de doses limites. Moller *et al.* (2013) ont focalisé leur analyse sur l'oxydation de l'ADN comme

marqueur de génotoxicité Roller (2011) et ont comparé des données de génotoxicité *in vitro* et de cancérogénicité *in vivo* pour le poumon.

Borm *et al.* (2011) ont revu les articles sur la génotoxicité et l'inflammation en réponse à l'exposition à la silice cristalline. Ils font l'hypothèse que l'inflammation chronique conduit à un stress oxydatif et à un endommagement de l'ADN persistants, dans un environnement où sont produites différentes molécules favorisant la survie et la prolifération, et que ce sont les facteurs les plus importants qui peuvent définir le danger et améliorer l'évaluation du risque.

Les auteurs indiquent que le rapport 100C du CIRC n'a pas mentionné la génotoxicité directe, au sens où les auteurs la définissent, tout en concluant sur « une preuve suffisante de cancérogénicité ». Ils précisent que leur revue vient soutenir l'interprétation apparente du CIRC que le mécanisme de génotoxicité du quartz est secondaire, résultant de l'inflammation. Des conclusions quantitatives des auteurs sont tirées d'études *in vitro*. Les auteurs proposent que la génotoxicité joue un rôle à forte dose, mais que l'inflammation est la principale force qui provoque la génotoxicité (mécanisme secondaire).

Borm *et al.* (2011) définissent les mécanismes, direct (1), indirect (2) et secondaire (3) de génotoxicité, devant répondre aux critères respectifs (voir leur Table 2), respectivement : (1) la silice cristalline doit entrer dans le noyau et interagir avec l'ADN et les chromosomes, (2) la silice cristalline n'entre pas nécessairement dans le noyau mais provoque une déplétion des antioxydants cellulaires, (3) la silice cristalline n'entre pas nécessairement dans le noyau et la génotoxicité et l'inflammation sont provoquées par exemple par les phagocytes. L'identification de ces mécanismes n'est pas toujours précisée dans les études de génotoxicité et est difficile à réaliser, étant donné qu'ils ne sont pas nécessairement indépendants.

Si l'on considère les tests *in vivo* rapportés dans cette étude, 6 ont été réalisés avec du quartz non traité. Ils ont porté sur l'inflammation après injection ou instillation intra-trachéale, ou inhalation (une étude). Une étude porte sur la génotoxicité. L'inflammation a été évaluée par la numération des cellules (PNN et macrophages) dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire (LLBA), sans évaluation de la production de cytokines. D'autres quartz ont été comparés (\pm fer, frais/âgé, sites workplace...). Parmi les conclusions de ces comparaisons : le traitement de surface augmente ou diminue l'internalisation par les macrophages ; la production de radicaux et l'inflammation dépendent du contenu en fer ; l'aire de surface dicte l'inflammation mais pas la production d'espèces radicalaires.

Un effet inflammatoire a été observé dans toutes les études employant le quartz, mais pas dans celles utilisant le quartz de lieu de travail (Clouter *et al.*, 2001). L'étude de génotoxicité a montré une oxydation de l'ADN du poumon de rats exposés au quartz DQ12 (Albrecht *et al.*, 2005).

La comparaison selon le traitement de surface (PVNO, aluminium) montrait une diminution de la charge pulmonaire et de l'inflammation (Albrecht *et al.*, 2007). La comparaison entre les effets de quartz, selon la teneur en fer, concerne un quartz fraîchement broyé à faible ou haute teneur en fer. Le fer de l'échantillon contaminé vient de l'acier inoxydable du broyage (Castranova *et al.*, 1997). Ces échantillons donnent le même signal pour les radicaux de surface et l'échantillon contenant du fer donne davantage de ROS en milieu aqueux (Castranova *et al.*, 1997).

Concernant l'analyse quantitative, les auteurs rapportent des études sur cellules A549 qui donnent une concentration limite 8 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ pour la production d'IL-8 et de 40 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ pour la génotoxicité. Pour l'IL-8, ce n'est pas une valeur limite car Schins *et al.* (2000) n'ont testé que deux concentrations, 8 et 40 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ de quartz DQ12. Pour la génotoxicité, il y a 5 articles référencés avec cette concentration :

- Liu *et al.* (1996) ont utilisé les Min-U-Sil 5 et 10 (0,20, 40, 80 et 160 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ sur cellules V79.
- Schins, Duffin, *et al.* (2002) du quartz DQ12 sur cellules A549, mais seule la concentration de 80 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ a été utilisée.
- Li *et al.* (2007) du DQ12 et des cellules RLE-6TN (rat lung epithelial type II cells) exposées à 25, 45, 100 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$.
- Gao *et al.* (2000) le Min-U-Sil 5 (0, 10, 20, 40 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) sur macrophages alvéolaires de rat et les effets significatifs ont été aussi observés à 20 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$.

- Cakmak *et al.* (2004) ont employé le DQ12 et 21 échantillons commerciaux (dont 4 utilisés pour tous les tests de l'article, dont le test des comètes), employés à des concentrations de 1, 6, 8, 40 et 200 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$. Avec DQ12, il n'y avait pas d'augmentation significative à 40 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$, mais à 200 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ qui était une concentration toxique (viabilité $\approx 87\%$).

Les auteurs extrapolent la quantité de 40 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ induisant des dommages à l'ADN *in vitro* à la quantité qui serait déposée sur la surface alvéolaire, soit 155 mg/poumon de rat. En fait, ils mentionnent que cette valeur est surestimée car il faut plutôt ramener la dose (en masse) à la surface de la région proximale alvéolaire (PAR, 300-600 cm^2). En prenant le modèle MPP2 V2 (Multiple Path Dosimetry Model Version 2), ils calculent la dose, chez le rat, qui donnerait une valeur de 8 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ dans la région PAR (sur la base de la production d'IL-8), soit 2,4 mg de charge pour le poumon total. Avec une limite de 40 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$, cela fait une valeur de charge pulmonaire de 12 mg (soit une exposition 6,2 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$, 15 mois, 5 jours/semaine, 7h/jour).

Moller *et al.* (2013) ont revu les données d'articles qui ont mesuré l'oxydation de l'ADN (8-oxo-7,8-dihydroguanine), comme marqueur de génotoxicité induite par des particules, dont 10 articles ayant étudié les effets de la silice cristalline. Les tests ont été évalués comme « optimaux » ou « non optimaux », selon des critères de qualité (niveau de dommages des contrôles, méthode analytique). Sept hypothèses ont été testées, pour lesquelles la force de la preuve a été évaluée sous forme de scores de A⁴⁶ (force de la preuve la plus élevée) à D (la plus faible).

Les sept hypothèses testées sont présentées ci-après et ont abouti aux résultats suivants :

- Relation entre la quantité d'ADN endommagé et le type d'essai : les auteurs suggèrent que les données indiquent une tendance à ce que les effets soient significativement différents avec des tests « non optimaux », mais qu'il peut y avoir un biais de publication. Ils indiquent un score A toutefois pour les essais « non optimaux », qui montrent une augmentation significative de l'oxydation de l'ADN dans les tissus, le sang et les urines après exposition aux particules par voie aérienne, intra-péritonéale ou gastro-intestinale.
- Relation entre l'endommagement de l'ADN et le mode d'exposition : l'inhalation donne moins d'oxydation de l'ADN comparé à l'instillation, avec un score A.
- Dépendance de l'oxydation de l'ADN avec le calendrier des expositions : un score A est attribué, en exposition pulmonaire et non pulmonaire, en faveur d'une dépendance de l'oxydation de l'ADN avec la fenêtre d'exposition et du délai post-exposition. Le maximum est obtenu quelques jours après une exposition à une dose unique et diminue ensuite dans les semaines suivant l'exposition⁴⁷.
- Dépendance de l'oxydation de l'ADN selon les espèces et les souches animales : collectivement, les études ne permettent pas de dire quelles espèces et souches sont particulièrement sensibles pour générer des bases oxydées. L'évaluation a un score C (tests majoritairement « non optimaux ». On peut noter les conclusions : « *Sur la base des résultats sur l'inflammation, le hamster est moins sensible que la souris et le rat. Sur la base de l'oxydation dans les cellules du LLBA, l'oxydation est plus importante chez le rat, puis chez la souris et le hamster, mais avec des données contradictoires* ».
- Dépendance de la réponse avec la voie d'exposition, et association entre le niveau d'endommagement de l'ADN et l'exposition par voie non pulmonaire : le foie est l'organe principal qui est endommagé par oxydation, en exposition par voie non pulmonaire. Score B.
- Dépendance de l'oxydation de l'ADN avec les caractéristiques des particules : l'évaluation globale d'endommagement de l'ADN ne permet pas de discriminer entre les types différents de particules ; score pour l'exposition pulmonaire essais « non optimaux ». Pour l'exposition gastro-intestinale, le score est B, mais avec peu d'études. Avec ces limitations, les auteurs mentionnent

⁴⁶ Score A : si des études ont été réalisées dans au moins deux laboratoires différents, avec test optimaux » et des effets dose-réponse. Scores B et C : effets dose-réponse avec des tests « optimaux » ou « non-optimaux ». Score D : études effectuées avec des tests « non-optimaux » et absence de données dose-réponse.

⁴⁷ Probablement résultant d'une réparation de l'ADN ; ce qui n'implique pas une réparation fidèle. Des lésions non/mal réparées peuvent subsister.

qu'il y a des preuves pour que l'induction de dommages oxydatifs à l'ADN dépende des caractéristiques des particules après l'exposition pulmonaire et gastro-intestinale.

- Relation entre inflammation et dommages oxydatifs à l'ADN : il y a peu d'inflammation et de génotoxicité à faible dose, mais les doses élevées provoquent inflammation et génotoxicité, Score A (essais optimaux pour la détection d'ADN oxydé). Les auteurs considèrent qu'il n'y a à présent aucune preuve expérimentale directe en accord avec la notion selon laquelle l'inflammation est un prérequis pour l'oxydation de l'ADN dans le poumon⁴⁸.

Les auteurs concluent que les résultats des analyses donnent des preuves selon lesquelles l'exposition à des particules, par voie aérienne ou gastro-intestinale, est associée à des niveaux élevés d'endommagement de l'ADN, par oxydation de bases. L'exposition de voie aérienne est associée à une augmentation dose-dépendante de l'oxydation. Les expositions pulmonaires ont utilisé des doses produisant une surcharge pulmonaire chez le rat. Cependant, Moller *et al.* (2013) mentionnent que l'induction de 8-oxo-7,8-dihydroguanine se produit à une dose inférieure à ce seuil. Prenant en compte toutes les particules étudiées (amiante, diesel, quartz, carbone nanométrique), les auteurs considèrent que les résultats montrent que ces particules génèrent une génotoxicité dose-dépendante, sans seuil spécifique, bien que les effets à faibles doses n'aient pas été bien étudiés.

Finalement, dans l'étude de Moller *et al.* (2013), les hypothèses ayant obtenu un score A de preuve se rapportent à la voie d'exposition, à la fenêtre d'exposition et de durée post-exposition, et à l'absence d'effet direct entre inflammation et oxydation de l'ADN.

L'article de Roller (2011) avait pour objectif de collecter les données obtenues avec des essais *in vitro* réalisés avec des cellules de mammifères et dans des essais chez l'animal, afin de comparer les résultats *in vitro* et *in vivo*. Les résultats ne sont pas discutés en termes de mécanisme, mais de relation entre génotoxicité *in vitro* et cancérogénicité *in vivo* pour le poumon, afin de définir des tests susceptibles de détecter des substances cancérogènes pour le poumon.

Les études analysées portaient sur les fibres inorganiques et les particules (fines, ultrafines telles que : TiO₂, plusieurs oxydes métalliques, silice, noir de charbon...) et n'incluaient pas les laines minérales et d'autres particules fibreuses. Les seules données expérimentales chez l'animal mentionnent 3 (trois) études par inhalation, regroupées, et qui concernent des composés de cadmium et de silice cristalline, et 20 études qui ne concernent pas le quartz (composés Ni, nano-GBP et large-fine GBP⁴⁹). Les trois études référencées (dans le Tableau 5 de l'article) ont été prises en compte dans la monographie du CIRC. Cet article est peu informatif pour ce qui concerne les effets de la silice cristalline, et n'apporte pas d'information nouvelle sur le potentiel ou les mécanismes d'action de ce minéral.

Sur la base des études épidémiologiques et *in vivo*, une mesure a été évaluée, pour la détection du risque avec un minimum d'exposition de 20 ans. Quatre groupes de composés ont été considérés : l'amiante et les composés du Cr(VI), les composés du cadmium et la silice cristalline (quartz et crisobalite), la fumée de diesel et les nano-GBP, et les GBP large-fines. Les valeurs d'exposition données pour le second groupe sont de 0,3-0,5 mg.m⁻³ (cumulative: 6-10 mg.m⁻³-années).

⁴⁸ Ce résultat est à discuter par rapport à la revue de Borm et al (2011) qui partent de cette hypothèse pour justifier leur démarche analytique.

⁴⁹ Granular Biodurable Particles: particules biopersistantes granulaires sans toxicité spécifique significative ("respirable granular bio-durable particles without known significant specific toxicity")

12.4.5 Synthèse des données issues du rapport de l'ATSDR (2017)

Éléments généraux sur le cancer broncho-pulmonaire

L'ATSDR indique qu'il existe plus d'une centaine d'études concernant le lien entre exposition à la silice cristalline et cancer broncho-pulmonaire. Parmi ces études ont été identifiées plusieurs revues récentes : Brown, 2009; Checkoway *et al.*, 2000; Cox, 2011; Gamble, 2011; CIRC, 2012; NIOSH, 2002; Soutar *et al.*, 2000; Steenland, 2005; Steenland *et al.*, 2014. Les informations décrites dans cette partie du profil de l'ATSDR sont centrées sur les données publiées après l'évaluation conduite par le CIRC en 1997.

L'ATSDR rappelle que plusieurs agences gouvernementales ont classé la silice cristalline en tant que cancérigène pulmonaire avéré pour l'Homme (CIRC, 2012; NIOSH, 2002; NTP, 2014).

L'ATSDR indique que la classification du CIRC en 1997 a fait l'objet d'une controverse au sein de la communauté scientifique, en partie pour cause de résultats discordants des études en populations professionnelles et en l'absence de données sur la relation dose-réponse. Le CIRC a reconnu que certaines études n'ont pas mis en évidence d'association entre l'exposition à la silice cristalline et le CBP, probablement compte tenu des caractéristiques différentes de la silice cristalline d'un environnement de travail à un autre ainsi que d'autres facteurs susceptibles d'affecter son activité biologique. D'autres facteurs de confusion et biais peuvent également avoir influencé les résultats : les erreurs d'estimation des niveaux d'exposition à la silice cristalline, l'absence de silicose, un contrôle adéquat du facteur « tabagisme » et la non prise en compte des co-expositions éventuelles. De plus, le risque de CBP induit par la silice est faible, impliquant la nécessité de disposer d'études sur des populations larges afin d'avoir la puissance nécessaire pour détecter ce risque. Les analyses poolées et les méta-analyses fournissent les supports de données les plus robustes pour l'évaluation de la cancérigénicité pulmonaire de la silice cristalline. Plusieurs études de ce type ont été publiées depuis 1997 et fournissent des informations sur la relation dose-réponse entre exposition à la silice cristalline et CBP ainsi que sur les liens entre silicose et CBP.

Étude de la relation dose-réponse (RDR) en lien avec l'exposition à la silice cristalline

Steenland *et al.* (2001, 2005) ont effectué une analyse poolée des relations dose-réponse sur 65 980 travailleurs des industries de la terre de diatomée, du granit, de la poterie et de l'extraction minière, exposés à la silice cristalline. Le statut silicotique de chaque travailleur n'était pas défini dans cette analyse. Pour la cohorte poolée (exposition cumulée moyenne: 4,27 mg.m⁻³-années), le ratio standardisé de mortalité (SMR) par CBP est de 1,2 (IC 95%: 1,1-1,3), indiquant une augmentation de 20% du risque de cancer du poumon. L'augmentation de l'exposition cumulée est significativement associée à un risque accru de cancer du poumon. La relation dose-réponse pour la cohorte poolée stratifiée par quintiles d'exposition cumulée (<0,4 [réfèrent] ; 0,4–2,0 ; 2,0-5,4 ; 5,4–12,8 ; > 12,8 mg.m⁻³-années) met en évidence une augmentation des OR pour le CBP pour des expositions > 2,0 mg.m⁻³-années (à la fois sans temps de latence = lag0 et pour un lag15 ans). Pour une exposition de 0,1 mg.m⁻³ pendant 45 ans, l'excès de risque de décès par CBP est supérieur de 1,1 à 1,7% au risque de décès vie entière dû au CBP (3 à 6%).

Une méta-analyse regroupant plus de 1,6 millions de travailleurs exposés à la silice cristalline et présentant un statut silicotique non défini issus des secteurs de la terre de diatomée, des sables industriels, des mines, des fonderies, des carrières et des industries de la poterie a mis en évidence une relation dose-réponse entre l'exposition cumulée à la silice cristalline et le CBP (Lacasse *et al.*, 2009). Pour des expositions cumulées de 1,0 et 6,0 mg.m-années, les ratios de risque estimés (IC à 95%) sont respectivement de 1,22 (1,01-1,47) et 1,84 (1,48-2,28). **Les auteurs de l'étude précisent que les résultats décrivent une relation dose-réponse avec un seuil d'exposition pour le CBP estimé supérieur à 1,84 mg.m⁻³-années.** Sur la base d'une méta-analyse de deux études, Finkelstein (2000) a estimé des ratios de risque accru pour une exposition cumulée ≥ 2,0 mg.m⁻³-années, avec des RR (IC à 95%) compris entre 1,15 (1,09-1,20) et 1,74 (1,65-1,82) pour des expositions allant respectivement de 2,0 à 5 mg.m⁻³-années.

Rôle de la silicose dans le cancer pulmonaire

L'ATSDR rappelle que de nombreuses études se sont intéressées à la relation entre silicose et CBP (Brown, 2009; Checkoway, 2000; Checkoway *et al.*, 2000; Cox, 2011; NIOSH, 2002; Pelucchi *et al.*, 2006; Smith *et al.*, 1995; Soutar *et al.*, 2000; Steenland *et al.*, 2014).

Plusieurs méta-analyses et analyses poolées récentes sont notamment détaillées dans le rapport de l'ATSDR (2017) : Erren *et al.* (2009b) ; Erren *et al.* (2009a); Kurihara *et al.* (2004); Pelucchi *et al.* (2006).

Les études indiquent dans leur ensemble que le risque de CBP est accru chez les travailleurs, quel que soit leur statut silicotique. L'association entre le CBP et les travailleurs atteints de silicose est toutefois plus forte que pour les travailleurs non silicotiques. Pour les travailleurs atteints de silicose, les ratios de risque et les SMR (IC 95%) vont de 1,52 (1,02-2,26) à 4,47 (3,17-6,30), contre 0,97 (0,69-1,38) à 1,2 (1,0-1,4) pour les travailleurs sans silicose.

Cancers extra-pulmonaires

Des cancers de l'œsophage, de l'estomac, de l'intestin et des reins ont été rapportés chez des travailleurs exposés à la silice cristalline. Cependant, les associations entre la silice cristalline et ces cancers n'ont pas encore été précisément étudiées ni établies (CIRC, 2012; NIOSH, 2002). De manière générale, les résultats de ces études sont discordants et incluent souvent une exposition concomitante à d'autres facteurs de risque (Brown, 2009). Ces cancers ont pour la plupart été observés dans le cadre d'études sur l'association entre l'exposition à la silice cristalline et le CBP ; ces études n'ont pas réalisé d'ajustements sur les facteurs de confusion appropriés pour l'analyse des associations éventuelles avec des cancers extra-pulmonaires (Chen et Tse, 2012; NIOSH, 2002).

12.4.6 Analyse complémentaire de la littérature

Etude de la relation dose-réponse (RDR) en lien avec l'exposition à la silice cristalline

L'étude de la relation dose-effet conforte les données concernant la relation de causalité entre silice et cancer broncho-pulmonaire, et permet en outre d'identifier des niveaux d'exposition cumulée à partir desquels on observe un excès de risque. Les limites inhérentes à ces études sont principalement la méthode utilisée pour reconstituer les expositions du passé, et la non-prise en compte fréquente des facteurs de confusion comme le tabac ou les co-expositions professionnelles. Néanmoins, il est possible de définir, à partir de la littérature récente, les études de cohortes analysant simultanément le risque de cancer broncho-pulmonaire et le risque de pneumoconiose (Tableau 98). Ce tableau montre que, dans les études de mortalité, il est possible de mettre en évidence un excès significatif de cancers broncho-pulmonaires pour des niveaux d'exposition cumulée inférieurs à ceux qui entraînent un risque de pneumoconiose.

Tableau 98 : Etudes de mortalité ayant analysé la relation dose-effet pour le cancer broncho-pulmonaire et la pneumoconiose / Niveau d'exposition cumulée de silice cristalline (mg.m⁻³-années) à partir duquel le risque devient significatif

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)

* : p < 0.05 ; NMRD : Non Malignant Respiratory Disease ; NS : Non Significatif

En complément, le Tableau 99 énumère les études avec analyse de la relation dose-effet qui mettent en évidence un risque significatif de cancer broncho-pulmonaire (p<0,05) pour des niveaux d'exposition cumulés inférieurs à une exposition de 45 ans à la VLE actuelle de 0,1 mg.m⁻³, soit 4,5 mg.m⁻³-années.

Tableau 99 : Etudes de mortalité ayant analysé la relation dose-effet pour le cancer broncho-pulmonaire et la pneumoconiose et mis en évidence un risque significatif de cancer broncho-pulmonaire pour des doses cumulées inférieures à 4,5 mg.m⁻³-années

Références	Dose cumulée de silice cristalline (mg.m ⁻³ -années) à partir de laquelle le risque devient significatif
Lai <i>et al.</i> , 2018	< 0,49
Liu, Zhou, <i>et al.</i> , 2017	< 0,56
Gallagher <i>et al.</i> , 2015	2,6 – 5,6
Liu <i>et al.</i> , 2013	1,12 – 2,91
Westberg <i>et al.</i> , 2013	< 1
Chen, Liu, <i>et al.</i> , 2012	< 1,23
Bugge <i>et al.</i> , 2012	< 0,1
Bergdahl <i>et al.</i> , 2010	2 - 5
Attfield <i>et al.</i> , 2004	< 2
Xu <i>et al.</i> , 1996	< 3,7

Les données sont en accord avec l'étude de Steenland reprenant 10 études poolées en 2001 (Steenland, Mannetje, *et al.*, 2001), dont les résultats sont rappelés dans le Tableau 100. A partir de ces études, Steenland (2001) a estimé l'excès de risque de décéder d'un cancer broncho-pulmonaire (vie entière jusqu'à 75 ans) pour une exposition cumulée de 4,5 mg.m⁻³-années, entre 1,1 % et 1,3 % au-dessus du risque de base (3 à 6 %).

Tableau 100 : Analyse de 10 cohortes poolées, Steenland, Mannetje, *et al.*, 2001

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 » (<i>mediane last category</i>) : 28)	4,8 (3,7-6,2)	1,6 (1,3-2,1)

Rôle de la silicose dans le cancer pulmonaire

Le Tableau 101 présente les études pour lesquelles la relation dose-effet a été analysée chez des sujets sans silicose observée par radiologie pulmonaire.

Tableau 101 : Etudes de mortalité analysant la relation dose-effet CBP chez les sujets non silicotiques / sujets 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

* : $p < 0.05$

Les données confirment (sous réserve de la limitation liée à la faible sensibilité de la radiographie pulmonaire standard dans la caractérisation de la silicose) qu'il existe un risque dose-dépendant de cancer broncho-pulmonaire chez les sujets non silicotiques.

Récemment, à partir des données de la cohorte chinoise des mineurs de fer, Lai *et al.* (2018) ont modélisé le risque de cancer broncho-pulmonaire en calculant une augmentation du *hazard ratio* (HR) de 1,19 pour 1 mg.m⁻³-années de silice cristalline (et par comparaison dans la même cohorte, une augmentation de Hazard Ratio de décès par pneumoconiose de 1,3 pour 1 mg.m⁻³-années).

Ces données corroborent les résultats des précédentes études de modélisation de Chen, Liu, *et al.* (2012), Steenland *et al.* (1995b) et Hnizdo et Sluis-Cremer (1993).

Nature de l'effet conjoint silice cristalline/tabac sur le risque de cancer broncho-pulmonaire

L'article Delva *et al.*, 2016 a pour objectif de résumer les relations dose-effet entre les facteurs de risque cancérogènes classés comme certains par le CIRC et le cancer broncho-pulmonaire ainsi que la prise en compte de l'effet conjoint⁵⁰ avec le tabac.

⁵⁰ **Effet conjoint de 2 facteurs de risque sur le risque de survenue de CBP** : En présence d'un facteur de risque A ayant un RR de CBP égal à RR_A et d'un facteur de risque B ayant un RR égal à RR_B , lorsque le risque relatif associé à l'exposition à ces 2 facteurs de risque est égal à $RR_{AB} = RR_A + RR_B$, la configuration des risques suit un modèle additif. Lorsque le risque relatif associé à l'exposition à deux facteurs de risque A et B est égal à $RR_{AB} = RR_A \times RR_B$, la configuration des risques suit un modèle multiplicatif.

Concernant l'étude de l'effet conjoint silice cristalline-tabac, une seule méta-analyse a été identifiée (Yu et Tse, 2007) dans laquelle le marqueur d'exposition à la silice était la présence d'une silicose observée par radiographie pulmonaire. Dans ces conditions, un effet conjoint entre exposition à la silice (sujets silicotiques) et exposition au tabac suivait un modèle additif et moins que multiplicatif. Aucune méta-analyse n'a évalué l'effet conjoint entre l'exposition à la silice cristalline sans silicose et le tabagisme sur le risque de CBP.

Parmi les 9 publications postérieures à cette méta-analyse identifiées dans le cadre de cette étude :

- Six publications (respectivement 4 études cas-témoins, 1 étude de cohorte et 1 analyse poolée de 2 études cas-témoins) rapportent un effet conjoint multiplicatif (Cassidy *et al.*, 2007 ; Consonni *et al.*, 2015, De Matteis *et al.*, 2012; De Matteis *et al.*, 2012; Liu *et al.*, 2013 ; Vida *et al.*, 2010) ;
- Une étude cas-témoins rapporte un effet conjoint suivant un modèle plus qu'additif et moins que multiplicatif (Kachuri *et al.*, 2014) ;
- Une étude de cohorte rapporte un effet conjoint modèle additif (Tse *et al.*, 2012).

Delva *et al.* (2016) concluent qu'au total, les études analysées rapportent dans leur ensemble un effet conjoint de la silice cristalline et de la fumée de tabac sur le risque de CBP compatible avec un modèle multiplicatif.

L'ATSDR (2017) rappelle l'importance de la prise en compte du tabagisme en tant que facteur de confusion dans les études sur les liens entre silice cristalline et CBP, compte tenu du fait que le tabagisme constitue un facteur de risque majeur du cancer du poumon.

Les résultats de l'étude de cohorte rétrospective menée en Chine par Liu *et al.* (2013) sont également rapportés, à savoir que l'effet conjoint de la silice cristalline et du tabagisme sur le risque de CBP est plus qu'additif et s'approche d'un effet multiplicatif.

12.4.7 Conclusions

CANCERS CHEZ L'HOMME

Cancers pulmonaires

De nombreuses études en population professionnelle mettent en évidence un lien entre l'inhalation de silice cristalline et le cancer broncho-pulmonaire.

Le CIRC a évalué la cancérrogénicité de la silice cristalline sous la forme de quartz ou cristobalite en 1986, 1987, 1996 et 2012. Le CIRC a conclu à une preuve suffisante de la cancérrogénicité de la silice cristalline chez l'Homme sous la forme de quartz ou de cristobalite du fait de l'induction de cancers pulmonaires. La preuve de la cancérrogénicité du quartz est également suffisante chez l'animal. Cependant, la preuve est limitée pour la tridymite et la cristobalite chez l'animal. Sur cette base, la silice cristalline sous la forme de quartz ou de cristobalite est considérée par le CIRC cancérogène chez l'Homme (groupe 1).

D'autres agences gouvernementales ont également classé la silice cristalline en tant que cancérogène pulmonaire pour l'Homme (NIOSH, 2002 ; NTP, 2014).

L'OSHA conclut également que les données humaines disponibles fournissent des preuves suffisantes que l'exposition à la silice cristalline alvéolaire augmente le risque de cancer du

poumon chez les travailleurs exposés. Le NIOSH et le NTP ont également classé le quartz en tant que cancérigène.

Le mécanisme de cancérogenèse pulmonaire chez l'Homme lié à une exposition à la silice cristalline n'est pas connu. Chez l'animal, l'hypothèse de mode d'action privilégiée est une génotoxicité indirecte induite par l'inflammation, même si d'autres mécanismes, potentiellement initiés en parallèle, ne peuvent être exclus.

Le rapport du Swedish Work Environment Authority, la monographie du CIRC et le rapport de l'OSHA soulignent le fait que le risque de cancer du poumon consécutif à une exposition au quartz est plus élevé chez les travailleurs atteints de silicose. L'OSHA indique que les données épidémiologiques les plus récentes ne fournissent pas de preuves convaincantes que la silicose est un précurseur nécessaire au cancer du poumon, ajoutant que les données disponibles chez l'animal et les études *in vitro* ne soutiennent pas l'hypothèse selon laquelle le développement d'une silicose est nécessaire pour que l'exposition à la silice cristalline provoque un cancer du poumon. Le SWEA indique qu'il n'existe aucune preuve épidémiologique solide que le cancer du poumon se produit sans silicose préexistante, mais les données n'excluent pas un risque.

Les nouvelles données analysées par le GT confirment les conclusions du CIRC et de l'OSHA concernant la cancérigénicité de la silice cristalline pour l'Homme.

Les nouvelles données analysées apportent des informations complémentaires concernant la relation dose-réponse entre l'exposition à la silice cristalline et le cancer broncho-pulmonaire (Lacasse *et al.*, 2009 ; Delva *et al.*, 2016). Il est avéré qu'une exposition à la silice cristalline augmente le risque de CBP. Plusieurs études ont établi une relation dose-réponse entre une exposition à la silice cristalline et le CBP (pour une exposition cumulée à la silice cristalline à partir de 0,5 mg.m⁻³-années). Les ratios de mortalité standardisés (SMR) sont significatifs à la fois chez les travailleurs silicotiques et chez les travailleurs non silicotiques, bien que plus faibles chez ces derniers. La silicose est donc un facteur aggravant le risque de CBP. De plus il n'a pas été identifié formellement de seuil. Enfin, comme pour les autres affections attribuées à la silice, il n'est pas possible à partir des données épidémiologiques disponibles de tester l'influence de certaines caractéristiques de l'exposition (débit de dose, distribution granulométrique, silice fraîchement fracturée).

Les études qui ont évalué l'effet conjoint entre tabac et exposition professionnelle à la silice cristalline vis-à-vis du risque de cancer broncho-pulmonaire rapportent des résultats contrastés. Les études récentes montrent un effet additif voire multiplicatif du tabagisme sur le risque de CBP.

Il est à noter que les études analysées définissent la silicose via la catégorie radiologique du BIT et les niveaux d'atteintes considérés pour évaluer la présence d'une silicose ne sont pas les mêmes d'une étude à une autre. La disponibilité de publications qui ont évalué le niveau d'atteinte silicotique par scanner pourrait permettre d'apporter de nouveaux éléments.

Cancers extra-pulmonaires

Quelques études rapportent des augmentations des cancers digestifs (cancers gastriques, intestinaux et gastro-intestinaux), des cancers de l'œsophage et des cancers du rein. Toutefois, aucune association n'a pu être établie (études présentant trop de limites (taille, design, facteurs de confusion...)) avec des expositions à de la silice cristalline.

Concernant plus particulièrement le cancer gastrique, une relation significative, a été mise en évidence dans une méta-analyse (Lee, Ahn, *et al.*, 2016), mais elle reste à confirmer compte tenu du peu de données quantitatives d'exposition disponibles et de l'absence de prise en compte des co-expositions.

Concernant le cancer du larynx, une seule étude (Chen et Tse, 2012) a conclu à une association faible avec l'exposition à la silice cristalline ou la silicose. Ces résultats restent fragiles (reconstitution des expositions basée sur le déclaratif des sujets et prise en compte des facteurs de confusion discutables).

Comme souligné par l'ATSDR, il est à noter que ces cancers ont pour la plupart été observés dans le cadre d'études sur l'association entre l'exposition à la silice cristalline et le CBP. En conséquence, les études n'ont pas réalisé d'ajustements sur les facteurs de confusion adéquats pour l'analyse des associations éventuelles avec des cancers autres que pulmonaires (Chen et Tse, 2012; NIOSH, 2002).

MECANISME DE CANCEROGENICITE

Le mécanisme de cancérogénicité des particules de silice cristalline chez l'Homme n'est pas établi. Selon le CIRC (CIRC, 1997; CIRC, 2012), les données chez l'animal indiquent que trois mécanismes sont impliqués : (i) une génotoxicité indirecte causée par l'altération de la clairance médiée par les macrophages alvéolaires induisant une inflammation pulmonaire persistante, suivie de la libération d'oxydants ; (ii) la génération de radicaux libres extracellulaires induisant un épuisement des défenses anti-oxydantes, des lésions des cellules épithéliales, puis finalement une prolifération de cellules endommagées ; (iii) une génotoxicité directe due à l'internalisation des particules de silice cristalline par les cellules épithéliales pulmonaires, suivie d'une génération intracellulaire de radicaux libres. D'après le CIRC, l'hypothèse privilégiée quant au mode d'action est une génotoxicité indirecte induite par l'inflammation, même si d'autres mécanismes, potentiellement initiés en parallèle, ne peuvent être exclus.

Les publications récentes analysées par le GT apportent des éléments complémentaires sur ces mécanismes et soulèvent des questions autour de la relation entre génotoxicité et inflammation. L'existence de lésions de l'ADN induites par les particules de silice cristalline est confirmée, mais le caractère direct de la relation entre inflammation et dommages à l'ADN est discuté.

Génotoxicité

La méta-analyse non quantitative (hétérogénéité et nombre limité des études) de Bonassi *et al.* (2016) soutient l'hypothèse selon laquelle l'exposition à différents types de particules, dont la silice, est associée à une augmentation significative des échanges de chromatides sœurs, et une augmentation des micronoyaux.

Sur la base de l'utilisation de l'oxydation de l'ADN (8-oxo-7,8-dihydroguanine) comme marqueur de génotoxicité induite par des particules, les données expérimentales analysées dans l'étude de Moller *et al.* (2013) indiquent :

- Que l'exposition des animaux par voie aérienne, intra péritonéale ou gastro-intestinale provoque une augmentation significative et à des niveaux élevés de l'oxydation de l'ADN dans les tissus, le sang et les urines ;
- Une dépendance de la réponse dans les tissus selon la voie d'exposition (inhalation/instillation intra-trachéale) ;
- Une dépendance de l'oxydation de l'ADN avec les caractéristiques des particules, sans possibilité de discriminer entre les différents types de particules ;
- Un effet génotoxique est observé dans les tissus précocement après l'exposition (dose unique), ce qui laisse prévoir des conséquences en terme de génotoxicité, non seulement à long terme (biopersistance), mais également à court terme.

Pour ce qui concerne la relation entre génotoxicité et inflammation, Bonassi *et al.* (2016) proposent que la génotoxicité résulte de l'inflammation, considérant que les lymphocytes ne peuvent être endommagés directement par les particules, car ils ne sont pas en contact direct avec les particules aériennes. Toutefois, il n'est pas possible d'exclure totalement la possibilité que des particules interagissent directement avec les cellules. On peut mentionner que les particules inhalées sont épurées et transloquées via la voie lymphatique.

Pour Borm *et al.* (2011), le mécanisme de génotoxicité est un mécanisme secondaire, résultant par exemple de la production d'oxydants par les phagocytes, considérant que la dose requise pour un effet génotoxique est 5 fois plus élevée que pour l'inflammation, et en raison de l'absence de particules dans le noyau des cellules.

Ces deux études n'apportent pas de preuve pour fonder cette hypothèse, alors que l'étude de Moller *et al.* (2013) montre qu'il n'existe aucune preuve expérimentale directe pour supporter la notion selon laquelle l'inflammation serait un prérequis pour l'oxydation de l'ADN dans le poumon. L'hypothèse selon laquelle le mécanisme de génotoxicité de la silice cristalline est secondaire, résultant de l'inflammation, n'est pas confirmée.

Inflammation

Il n'est pas possible de conclure définitivement sur le rôle du traitement de surface qui, soit augmente, soit diminue l'internalisation par les macrophages. Toutefois, le traitement de surface (PVNO, aluminium) provoque une diminution de la charge pulmonaire et de l'inflammation.

Sur la base de tests *in vivo* évaluant la réponse inflammatoire, essentiellement réalisés par instillation intra-trachéale, la production de radicaux et l'inflammation dépendent du contenu en fer et l'aire de surface dicte l'inflammation, mais pas la production d'espèces radicalaires.

Relation dose-effet

Prenant en compte les résultats obtenus avec différents types de particules (amiante, diesel, quartz, carbone nanométrique), il est observé que les particules génèrent une génotoxicité dose-dépendante, sans seuil spécifique, sachant que les effets à faible doses n'ont pas été bien étudiés (Moller *et al.*, 2013).

Les expositions pulmonaires ont utilisé des doses produisant une surcharge pulmonaire chez le rat, mais l'induction de 8-oxo-7,8-dihydroguanine se produit à une dose inférieure à ce seuil.

A partir d'études sur cellules A549, la dose calculée, chez le rat, qui correspondrait à $8 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ (concentration limite pour production d'IL-8) dans la région proximale alvéolaire, serait 2,4 mg de charge pour le poumon total. Avec une limite de $40 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ (valeur pour la génotoxicité), cela fait une valeur de charge pulmonaire de 12 mg (soit une exposition $6,2 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$, 15 mois, 5 jours/semaine, 7h/jour). D'après des études d'exposition à la silice cristalline, la valeur pour la détection d'un risque est à $0,3\text{-}0,5 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ (cumulative = $6\text{-}10 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{années}$), pour 20 années d'exposition.

13 Données issues du Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P)

13.1 Présentation du réseau et de la base de données

Le Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P) est un réseau qui a pour vocation d'enregistrer de manière standardisée les données issues de l'ensemble des centres de consultation de pathologie professionnelle (CCPP) du territoire français, ainsi que de quelques services de santé au travail (SST) dans une base nationale : informations issues des consultations des CCPP, nouvelles pathologies en relation avec le travail (PRT) diagnostiquées par les SST, données démographiques du patient, pathologies, expositions, secteur d'activité, profession, imputabilité entre pathologie et exposition.

Depuis juillet 2010, l'Anses est l'animateur de ce réseau.

En 2016, le RNV3P comptait 31 CCPP et huit SST. Les deux missions principales du RNV3P sont la description des situations professionnelles à risque au sein de la base nationale selon une nomenclature partagée et la recherche des étiologies nouvelles et risques émergents.

Les règles de codage ont évolué au fil du temps, notamment concernant le codage des pathologies d'intérêt, des comorbidités et des pathologies associées selon la classification internationale des maladies (CIM) publiée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Selon les circonstances, il peut y avoir un intérêt à coder 2 PRT pour des pathologies associées. De même, une même pathologie pour une même exposition peut être codée en pathologie principale ou en pathologie secondaire (associée ou comorbidité).

L'imputabilité est catégorisée par le médecin consultant. Elle exprime le lien entre la pathologie principale et les expositions professionnelles d'intérêt retenues par le clinicien, selon quatre niveaux : pas de relation, imputabilité faible, imputabilité moyenne, imputabilité forte sur la base des connaissances disponibles au moment de l'observation, et des éléments du dossier.

L'imputabilité n'est pas définie pour les pathologies secondaires.

13.2 Modalités d'extraction

Dans le cadre de cette expertise, une requête a été formulée afin d'extraire l'ensemble des PRT en lien avec une exposition à la silice cristalline sur la période 2001 – 2017. Les autres expositions n'ont pas été investiguées.

Les mots clés utilisés pour les expositions sont : « silice cristalline » ; « silice », « roches siliceuses ». La terminologie « silice amorphe » a été exclue.

Un recodage des données a été réalisé afin de regrouper les pathologies principales, selon les pathologies d'intérêt suivantes :

- Silicose, autres pneumoconioses, pneumopathies infiltrantes diffuses (PID) ;
- Autres pathologies respiratoires (asthme, emphyseme, BPCO,...) ;
- Pathologies dysimmunitaires (sclérodémie systémique, lupus, polyarthrite rhumatoïde, ...) ;
- Atteintes vasculaires, atteintes rénales ;
- Cancer broncho-pulmonaire ;
- Autres cancers.

Une variable « type d'exposition » a été créée pour tenir compte de l'imputabilité et de la nature de l'exposition à la SC :

- Exposition principale : l'imputabilité associée à l'exposition professionnelle à la silice cristalline est la plus forte des imputabilités enregistrées ;
- Exposition mixte : Parmi les imputabilités les plus fortes, plusieurs imputabilités associées à d'autres expositions professionnelles sont de même niveau que celle associée à la SC ;
- Exposition mineure : L'imputabilité associée à la silice n'est pas la plus forte des imputabilités enregistrées.

13.3 Prévalence des PRT

Quatre mille cinq cent six PRT en lien avec la silice cristalline sont recensés dans la base RNV3P sur la période 2001 à 2017.

Ces PRT concernent 180 femmes (âge moyen 56,2 ans (écart-type 13,8 ans)) et 4326 hommes (âge moyen 61,6 ans (écart-type 12,0 ans)).

Les pathologies les plus nombreuses sont le cancer broncho-pulmonaire (CBP) qui représente près de 40% des PRT, suivi de la silicose (26% des PRT), de la Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) (8% des PRT), de pneumopathies infiltrantes diffuses (PID) (6% des PRT), de la sclérodémie systémique (4,5% des PRT). L'emphysème représente 1,7% des PRT (Cf. Tableau 102).

Tableau 102 : Prévalence des PRT en lien avec la silice cristalline au sein de la base

Pathologie	Fréquence	
	Pathologie Principale	Pathologies principales et secondaires
CBP	1780	1799
silicose	1175	1286
BPCO	357	526
Pathologies dysimmunitaires	255	317
dont Sclérodémie systémique	202	221
PID	264	304
Emphysème	78	158
Autres cancers	75	133
Autres pathologies	524	-

La Figure 59 présente l'évolution annuelle de la prévalence des PRT enregistrées dans la base.

L'augmentation du nombre de cas de cancers broncho-pulmonaires observée en 2007 est liée aux campagnes de surveillance particulières réalisées dans les CCPP à partir de cette date.

L'augmentation des pathologies auto-immunes/sclérodémie systémique et des PID est liée à une meilleure connaissance des médecins du lien entre une exposition à la silice et ce type de pathologies.

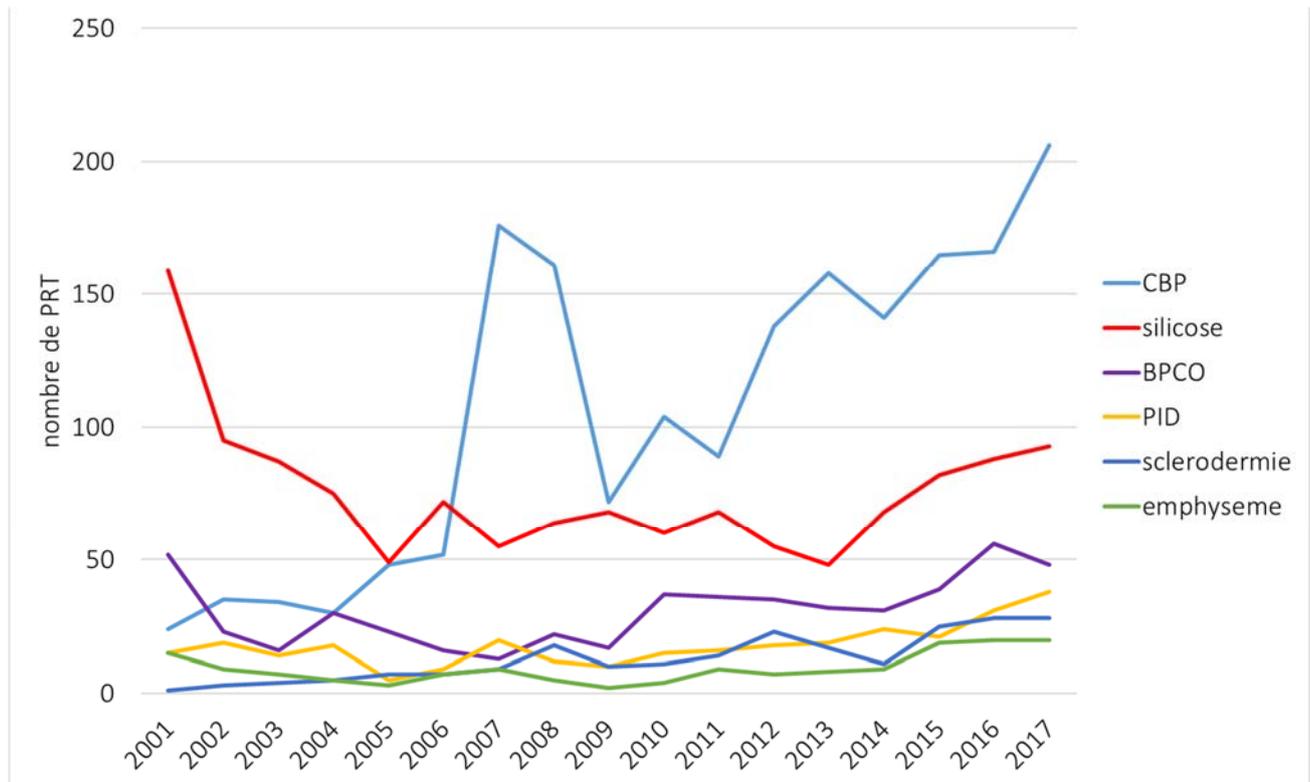


Figure 59 : Evolution annuelle de la prévalence des PRT en lien avec la silice cristalline

13.4 Prévalence des PRT par secteur d'activité

Quelle que soit la pathologie, l'exposition et l'imputabilité, quatre secteurs d'activité ressortent majoritairement (Cf. Figure 60) :

- « Construction » (NAF 43+42+41+(45-NAF93)) qui regroupe globalement 36% des PRT ;
- « Industries extractives » (NAF 05+06+07+08+09+10-NAF93) qui regroupe globalement 17% des PRT ;
- « Métallurgie » (NAF 24+25) qui regroupe globalement 11% des PRT ;
- « Fabrication de produits en caoutchouc et en plastique ainsi que d'autres produits minéraux non métalliques » (NAF 23+24) qui regroupe 10% des PRT.

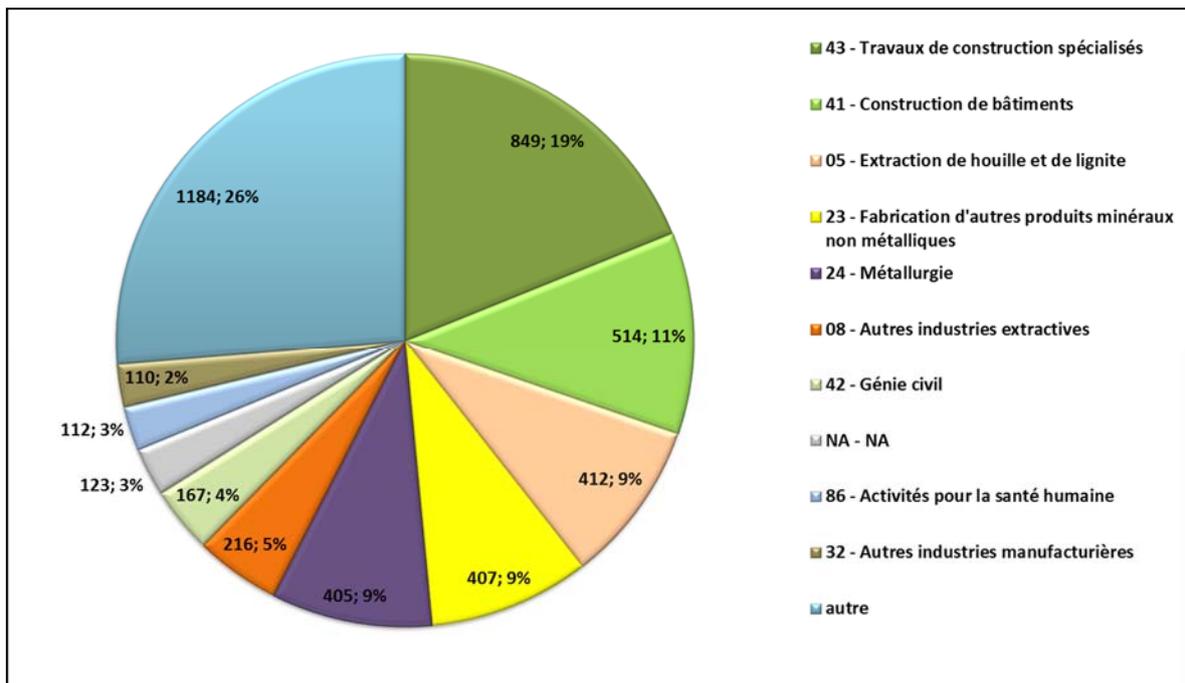


Figure 60 : Répartition des PRT par secteur d'activité (quelle que soit l'imputabilité et le type d'exposition)

Quel que soit le degré d'imputabilité et le niveau d'exposition, 36% des PRT liés à la silice cristalline, sont déclarés pour des travailleurs du secteur de la construction. Ce secteur regroupe, hormis pour la silicose, le nombre le plus important de PRT pour chaque pathologie : 48% des CBP et 47% des sclérodermies systémiques liés à des expositions à la silice cristalline, quel que soit le degré d'imputabilité de ces pathologies à ces expositions, sont déclarés pour des travailleurs du secteur de la construction (Cf. Tableau 103).

La silicose est principalement retrouvée dans le secteur des industries extractives (40%).

La BPCO en lien avec la silice cristalline, quelle que soit l'imputabilité ou le type d'exposition, est en surreprésentation dans le secteur des industries extractives par rapport à la part que représente l'ensemble des PRT dans ce secteur d'activité (25% contre 17%). Il en est de même pour la silicose et l'emphysème.

Concernant les PID, elles sont surreprésentées dans le secteur de la métallurgie. La silicose est sous-représentée dans le secteur de la construction par rapport à la part que représente l'ensemble des PRT dans ce secteur d'activité (19% contre 36%) (Cf. Tableau 103).

La proportion de BPCO dans le secteur des industries extractives est plus importante

Tableau 103 : Répartition (%) des PRT liées à des expositions à la silice cristalline selon les quatre secteurs d'activité où ces PRT sont les plus fréquentes

Secteur d'activité	Total PRT	Pathologies principales ou secondaires					
		BPCO	PID	CBP	silicose	emphysème	sclérodermie
N Total	4506	526	304	1799	1286	158	221
Construction (NAF 43+42+41+45-NAF93)	% secteur d'activité 36	33	36	48	19	30	47
Industries extractives (NAF 05+06+07+08+09+10(NAF93))	% secteur d'activité 17	25	10	7	40	24	8
Métallurgie (NAF 24+25 + 28 (NAF 93))	% secteur d'activité 11	11	20	10	10	13	7
Fabrication de produits en caoutchouc et en plastique ainsi que d'autres produits minéraux non métalliques (NAF 22 + 23)	% secteur d'activité 10	9	8	8	9	10	12

En rouge : surreprésentation de la pathologie au sein du secteur par rapport à l'ensemble des PRT (écart de 20%)

En vert : sous-représentation de la pathologie au sein du secteur par rapport à l'ensemble des PRT (écart de 20%)

13.5 Prévalence des PRT selon l'imputabilité et le type d'exposition

La silicose et la sclérodermie systémique sont principalement diagnostiquées avec une imputabilité moyenne/forte, alors que l'imputabilité associée au CBP, à la BPCO, aux PID et à l'emphysème est le plus souvent faible (Cf. Figure 61).

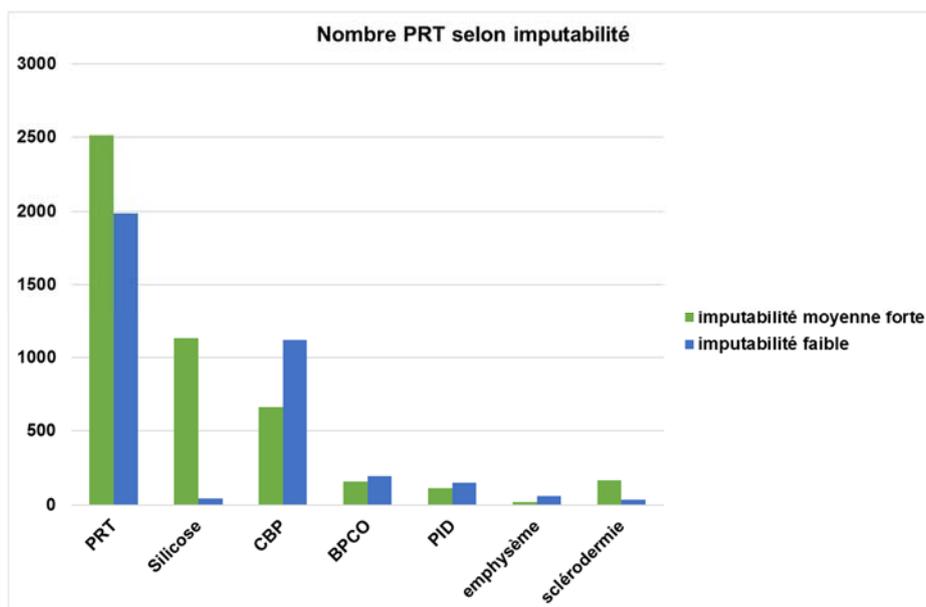


Figure 61 : Nombre de PRT selon l'imputabilité et la pathologie

La plupart des PRT sont associés à une exposition « mixte/principale » (Cf. Figure 62).

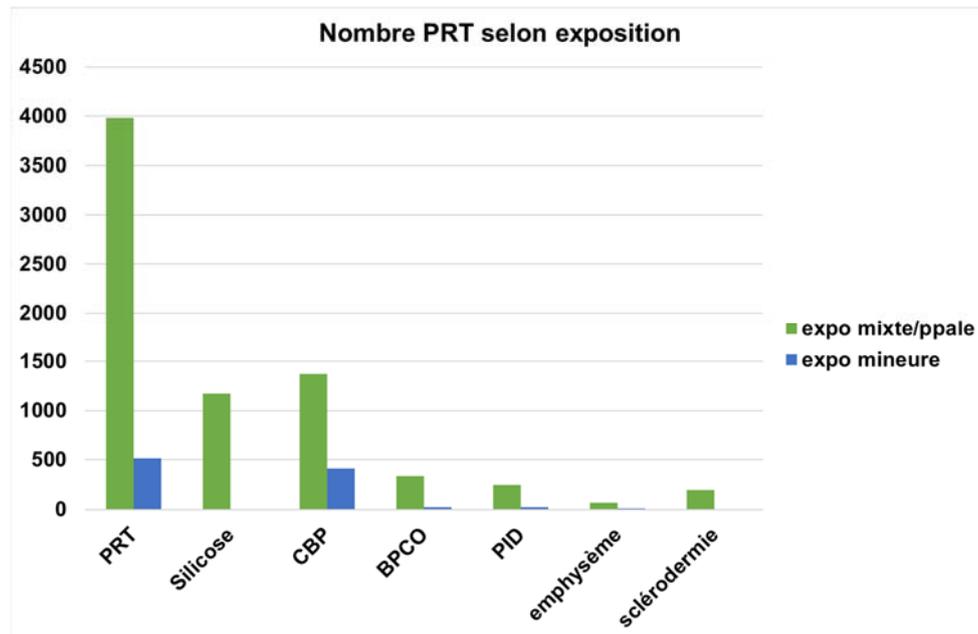


Figure 62 : Nombre de PRT selon le type d'exposition et la pathologie

13.6 Prévalence selon l'imputabilité, le type d'exposition et le secteur d'activité

13.6.1 CBP

Les CBP représentent 39,5% des PRT (N=1780) en lien avec la silice dans la base RNV3P. Soixante-trois pourcents des CBP sont diagnostiqués avec une imputabilité faible et 77% sont associés à une exposition mixte/principale.

Le secteur de la construction regroupe 48% des CBP, dont 66% avec une imputabilité faible et 74% associés à une exposition mixte/principale.

Le secteur de la métallurgie regroupe 10% des CBP, dont 62% avec une imputabilité faible et 73% associés à une exposition mixte/principale.

Suivent ensuite le secteur de la fabrication de produits en caoutchouc et en plastique ainsi que d'autres produits minéraux non métalliques (8% des CBP) et le secteur des industries extractives (7%). L'imputabilité est majoritairement moyenne/forte et l'exposition est essentiellement de type « mixte/principale ».

L'exposition « mixte/principale » est plus largement associée aux cas de CBP dans le secteur des industries extractives et le secteur de la fabrication de produits en caoutchouc et en plastique ainsi que d'autres produits minéraux non métalliques (93%), par rapport aux autres secteurs d'activité, ou à l'ensemble des secteurs d'activité. De même, dans le secteur de la fabrication de produits en caoutchouc et en plastique ainsi que d'autres produits minéraux non métalliques, une imputabilité moyenne/forte à une exposition à la silice est nettement plus fréquente que pour l'ensemble des secteurs d'activité (Cf. Tableau 104).

Tableau 104 : Répartition des cas de CBP liés à une exposition à la silice cristalline (%)

	Ensemble des secteurs d'activité	Construction	Industries extractives	Métallurgie	Fabrication de produits en caoutchouc et en plastique ainsi que d'autres produits minéraux non métalliques
Toute imputabilité/expo	100	48	7	10	8
Exposition mixte/principale	77	74	93	73	93
Exposition faible	23	26	7	27	7
Imputabilité moyenne/forte	37	34	39	38	47
Imputabilité faible	63	66	61	62	53

En rouge : surreprésentation de la pathologie au sein du secteur par rapport à l'ensemble des secteurs d'activité (écart de 20%)

En vert : sous-représentation de la pathologie au sein du secteur par rapport à l'ensemble des secteurs d'activité (écart de 20%)

13.6.2 Silicose

La silicose représente 26% des PRT (N=1175) en lien avec la silice dans la base RNV3P.

Quatre vingt seize pourcents des silicoses sont diagnostiquées avec une imputabilité moyenne/forte et 99,9% associées à une exposition mixte/principale, et ce quel que soit le secteur d'activité.

L'industrie extractive est le secteur d'activité caractérisé par la plus grande fréquence de silicoses (41%), dont 97% avec une imputabilité moyenne/forte et 100% associée à une exposition mixte/principale.

Suivent le secteur de la construction (19% des silicoses), de la métallurgie (10%) et de la fabrication de produits en caoutchouc et en plastique ainsi que d'autres produits minéraux non métalliques (9%). Dans ces secteurs l'ensemble des cas de silicose est associé à une exposition mixte/principale, et 95 à 100% des cas sont diagnostiqués avec une imputabilité moyenne/forte (Cf. Tableau 105)

Tableau 105 : Répartition des cas de silicose liés à une exposition à la silice cristalline (%)

	Ensemble des secteurs d'activité	Construction	Industries extractives	Métallurgie	Fabrication de produits en caoutchouc et en plastique ainsi que d'autres produits minéraux non métalliques
Toute imputabilité/expo	100	19	41	10	9
Exposition mixte/principale	99,9	100	100	100	100
Exposition faible	0,1	0	0	0	0
Imputabilité moyenne/forte	96	96	97	97	95
Imputabilité faible	4	4	3	3	5

13.6.3 BPCO

Les BPCO représentent 8% des PRT (N=357) en lien avec la silice dans la base RNV3P.

Cinquante cinq pourcents des BPCO sont diagnostiqués avec une imputabilité faible et 94% sont associées à une exposition mixte/principale. Le secteur de la construction regroupe se caractérise par la fréquence la plus élevée de BPCO (38%). Il est suivi des industries extractives (14%), de la métallurgie (13%) et de la fabrication de produits en caoutchouc et en plastique ainsi que d'autres produits minéraux non métalliques (11%).

Quel que soit le secteur d'activité, l'exposition est largement de type mixte /principale (85 à 100%). L'imputabilité est majoritairement faible (52 à 65%), excepté pour le secteur des industries extractives pour lequel une imputabilité moyenne/forte est associée à 58% des cas enregistrés de BPCO (Cf. Tableau 106).

Tableau 106 : Répartition des cas de BPCO liés à une exposition à la silice cristalline (%)

Répartition des PRT (%)	Ensemble des secteurs d'activité	Construction	Industries extractives	Métallurgie	Fabrication de produits en caoutchouc et en plastique ainsi que d'autres produits minéraux non métalliques
Toute imputabilité/expo	100	38	14	13	11
Exposition mixte/principale	94	96	94	85	100
Exposition faible	6	4	6	15	0
Imputabilité moyenne/forte	45	48	58	34	35
Imputabilité faible	55	52	42	66	65

En rouge : surreprésentation de la pathologie au sein du secteur par rapport à l'ensemble des secteurs d'activité (écart de 20%)

En vert : sous-représentation de la pathologie au sein du secteur par rapport à l'ensemble des secteurs d'activité (écart de 20%)

13.6.4 PID

Les PID représentent 6% des PRT (N=264) en lien avec la silice dans la base RNV3P. Cinquante sept pourcents des PID sont diagnostiqués avec une imputabilité faible et 92% sont associées à une exposition mixte/principale à la silice cristalline.

Le secteur de la construction regroupe un peu plus d'un tiers des PID (36%), suivi de la métallurgie (20%), des industries extractives (10%) et de la fabrication de produits en caoutchouc et en plastique ainsi que d'autres produits minéraux non métalliques (7%). Quel que soit le secteur d'activité l'exposition est de type « mixte/principale » (dans 89 à 100% des cas), et l'imputabilité majoritairement faible (dans 55 à 78% des cas), excepté pour les industries extractives dans lesquelles 59% des PID ont été diagnostiqués avec une imputabilité moyenne à forte. L'imputabilité est nettement plus fréquemment reconnue comme faible dans le secteur de la fabrication de produits en caoutchouc et en plastique ainsi que d'autres produits minéraux non métalliques par rapport à aux autres secteurs d'activité (78% des cas contre 41 à 61% des cas) (Cf. Tableau 107).

Tableau 107 : Répartition des cas de PID liés à une exposition à la silice cristalline (%)

Répartition des PRT (%)	Ensemble des secteurs d'activité	Construction	Industries extractives	Métallurgie	Fabrication de produits en caoutchouc et en plastique ainsi que d'autres produits minéraux non métalliques
Toute imputabilité/expo	100	36	10	20	7
Exposition mixte/principale	92	89	100	89	100
Exposition faible	8	11	0	11	0
Imputabilité moyenne/forte	43	39	59	45	22
Imputabilité faible	57	61	41	55	78

En rouge : surreprésentation de la pathologie au sein du secteur par rapport à l'ensemble des secteurs d'activité (écart de 20%)

En vert : sous-représentation de la pathologie au sein du secteur par rapport à l'ensemble des secteurs d'activité (écart de 20%)

13.6.5 Sclérodémie systémique

Quatre virgule cinq pourcents des PRT (N=202) en lien avec la silice dans la base RNV3P sont des sclérodémies systémiques, dont 83% sont diagnostiquées avec une imputabilité moyenne/forte et 99% associées à une exposition mixte/principale.

Ces sclérodémies systémiques sont essentiellement retrouvées dans le secteur de la construction (48% des sclérodémies de la base RNV3P en lien avec une exposition à de la silice cristalline), de la fabrication de produits en caoutchouc et en plastique ainsi que d'autres produits minéraux non métalliques (13%), de la métallurgie (7%) et des industries extractives (7%).

Quel que soit le secteur d'activité, l'exposition est de type « mixte /principale » (93 à 100%), et l'imputabilité majoritairement moyenne/forte (71 à 92%) (Cf. Tableau 108).

Tableau 108 : Répartition des cas sclérodémies systémiques liés à une exposition à la silice cristalline (%)

Répartition des PRT (%)	Ensemble des secteurs d'activité	Construction	Industries extractives	Métallurgie	Fabrication de produits en caoutchouc et en plastique ainsi que d'autres produits minéraux non métalliques
Toute imputabilité/expo	100	48	7	7	13
Exposition mixte/principale	99	99	93	100	100
Exposition faible	0,1	0	0	0	0
Imputabilité moyenne/forte	83	82	71	87	92
Imputabilité faible	17	18	29	13	8

13.6.6 Emphysème

Les emphysèmes représentent 1,7% des PRT (N=78) en lien avec la silice dans la base RNV3P ; 77% sont diagnostiqués avec une imputabilité faible et 91% sont associés à une exposition mixte/principale.

Le secteur de la construction, regroupe 32% des emphysèmes liés à une exposition à la silice cristalline, suivi du secteur des industries extractives (15 %), de la métallurgie (13%) et de la fabrication de produits en caoutchouc et en plastique ainsi que d'autres produits minéraux non métalliques (12%).

L'exposition est largement de type mixte/principale (80 à 100% des cas, selon les secteurs d'activité), et l'imputabilité majoritairement reconnue comme faible (dans 60 à 84% des cas) hormis pour le secteur de la fabrication de produits en caoutchouc et en plastique ainsi que d'autres produits minéraux non métalliques pour lequel 92% des emphysèmes sont associés à une imputabilité moyenne/forte (Cf. Tableau 109).

Tableau 109 : Répartition des cas d'emphysèmes liés à une exposition à la silice cristalline (%)

Répartition des PRT (%)	Ensemble des secteurs d'activité	Construction	Industries extractives	Métallurgie	Fabrication de produits en caoutchouc et en plastique ainsi que d'autres produits minéraux non métalliques
Toute imputabilité/expo	100	32	15	13	12
Exposition mixte/principale	91	88	83	80	100
Exposition faible	0,1	0	0	0	0
Imputabilité moyenne/forte	23	16	17	40	92
Imputabilité faible	77	84	83	60	8

En rouge : surreprésentation de la pathologie au sein du secteur par rapport à l'ensemble des secteurs d'activité (écart de 20%)

En vert : sous-représentation de la pathologie au sein du secteur par rapport à l'ensemble des secteurs d'activité (écart de 20%)

13.7 Pathologies associées à la silicose

Quatre-vingt-cinq pourcents des tuberculoses en lien avec la silice cristalline au sein du RNV3P sont associées à une silicose.

Le CBP est associé à une silicose dans 4% des cas, la BPCO dans 18% des cas, l'emphysème dans 15% des cas, les PID dans 3% des cas.

La silicose est associée à une BPCO dans 8% dans cas, à un CBP dans 5% des cas, à un emphysème dans 2% des cas et à une tuberculose dans 1% des cas.

Synhtèse :

4506 PRT en lien avec la silice cristalline sont enregistrés dans la base du RNV3P (2001-2017). Près de 40% des PRT sont des CBP, majoritairement diagnostiqués avec une imputabilité faible en lien avec une exposition à la silice cristalline majoritairement mixte/principale. La silicose représente un peu moins de 30% des PRT, majoritairement diagnostiquée avec une imputabilité moyenne/forte et une exposition mixte/principale à la silice cristalline. Par ordre décroissant de fréquence des PRT, suivent ensuite les BPCO (8% des PRT, imputabilité majoritairement faible hormis pour le secteur des industries extractives) puis la sclérodémie systémique (4,5% des PRT, imputabilité essentiellement moyenne/forte).

Quelle que soit la pathologie, l'exposition et l'imputabilité, quatre secteurs d'activité ressortent comme étant prioritairement concernés par les PRT liées à des expositions à de la silice cristalline: Construction, Industries extractives, Métallurgie et Fabrication de produits en caoutchouc et en plastique ainsi que d'autres produits minéraux non métalliques.

14 Valeurs sanitaires de référence et valeurs limites réglementaires

14.1 Valeurs limites d'exposition professionnelles

La base de données Gestis⁵¹ recense les valeurs limites d'exposition professionnelles pour les substances dangereuses provenant de 32 pays : divers États membres de l'UE, Australie, Canada (Ontario et Québec), Israël, Japon, Nouvelle-Zélande, Singapour, Corée du Sud, Suisse, République populaire de Chine, Turquie et États-Unis. Concernant la silice cristalline, les valeurs limites sont établies soit pour la silice cristalline (intitulé générique), la silice cristalline alvéolaire (intitulé générique), chaque polymorphe de la silice cristalline (quartz, cristobalite, tridymite, tripoli), soit pour les poussières minérales contenant du quartz sous forme alvéolaire... La plupart des VLEP-8h font référence à la fraction alvéolaire de l'aérosol. Certains pays comme le Danemark, ont toutefois établi une VLEP-8h pour la silice cristalline au regard de la fraction inhalable. Au Danemark, il est également imposé de ne pas dépasser sur une période de 15min deux fois la valeur de la VLEP-8h.

Ce recensement mêle des valeurs limites réglementaires et des valeurs limites indicatives. La base scientifique sur laquelle sont établies ces VLEP n'est pas accessible pour la plupart des valeurs.

Les VLEP-8h s'échelonnent pour la silice cristalline alvéolaire entre 0,03 et 0,15 mg.m⁻³, pour le quartz (fraction alvéolaire) entre 0,05 et 0,2 mg.m⁻³, pour la cristobalite et la tridymite (fraction alvéolaire) entre 0,05 et 0,15 mg.m⁻³. Concernant la fraction inhalable, les VLEP-8h s'échelonnent entre 0,3 et 1 mg.m⁻³ pour le quartz, et sont de 0,15 mg.m⁻³ pour la cristobalite et la tridymite. Il est à noter que des valeurs limites différentes en fonction de la teneur en quartz des poussières sont établies en Chine ou au Japon (Cf. Tableau 110).

Les valeurs limites d'exposition réglementaires européennes et françaises sont détaillées dans les chapitres 5.1.1.1 et 5.1.2.1.

Dans la suite de ce chapitre, sont analysées les VLEP-8h pour lesquelles les critères d'élaboration étaient disponibles.

⁵¹ <https://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-internationale-grenzwerte-fuer-chemische-substanzen-limit-values-for-chemical-agents/index-2.jsp>, consulté le 9 avril 2019

Tableau 110: Valeurs limites d'exposition professionnelles établies pour la silice cristalline (source Gestis et OSHA 2016)

	Silica, cristalline		Silica, respirable cristalline		Quartz		cristobalite		tridymite		Tripoli, as quartz		Dust, mineral, with respirable quartz	
	VLEP-8h	VLCT	VLEP-8h	VLCT	VLEP-8h	VLCT	VLEP-8h	VLCT	VLEP-8h	VLCT	VLEP-8h	VLCT	VLEP-8h	VLCT
	mg/m ³	mg/m ³	mg/m ³	mg/m ³	mg/m ³	mg/m ³	mg/m ³	mg/m ³	mg/m ³	mg/m ³	mg/m ³	mg/m ³	mg/m ³	mg/m ³
Australia			0,1		0,1 (A)		0,1 (A)		0,1 (A)					
Austria			0,15		0,15 (A)				0,15 (A)					
Belgium			0,1		0,1		0,05		0,05		0,1			
Canada - Ontario					0,1(A)		0,05 (A)				0,1 (A)			
Canada - Québec			0,05		0,1				0,05		0,1			
Denmark			0,05	0,1	0,3 (I) 0,1 (A)	0,6 (I) 0,2 (A)	0,15 (I) 0,05 (A)	0,3 (I) 0,1 (A)	0,15 (I) 0,05 (A)	0,3 (I) 0,1 (A)			0,5 (uniquement les fonderies)	1 (uniquement les fonderies)
European Union			0,1											
Finland			0,05		0,05 (A)		0,05 (A)		0,05 (A)					
France					0,1 (A)		0,05 (A)		0,05 (A)					
Hungary					0,15 (A)		0,15 (A)		0,15 (A)					
Ireland			0,1		0,1 (A)		0,1 (A)		0,1 (A)		0,1 (A)			
Israel			0,1											
Japan - JSOH	1 (1)(A) 4 (1)(T)		0,03 (P)										E=3,0/(1,19Q+1)	
New Zealand					0,2 (A)		0,1 (A)		0,1 (I)		0,2 (A)			
People's Republic of China					1 (I) (2) 0,7 (I)(3) 0,5 (I) (4)								0,7 (A) (2) 0,3 (A) (3) 0,2 (A) (4)	
Singapore					0,1 (A)		0,05 (A)		0,05 (A)		0,1 (A)			
South Korea					0,05		0,05 (A)		0,05		0,1			
Spain					0,1 (A)		0,05 (A)							
Sweden					0,1 (A)		0,05 (A)		0,05 (A)					
Switzerland			0,15		0,15 (A)		0,15 (A)		0,15 (A)					
The Netherlands			0,0758		0,075(A)		0,075 (A)		0,075 (A)					
United Kingdom			0,1											
USA - NIOSH			0,05		0,05		0,05		0,05		0,05			

	Silica, cristalline		Silica, respirable cristalline		Quartz		cristobalite		tridymite		Tripoli, as quartz		Dust, mineral, with respirable quartz	
	VLEP-8h	VLCT	VLEP-8h	VLCT	VLEP-8h	VLCT	VLEP-8h	VLCT	VLEP-8h	VLCT	VLEP-8h	VLCT	VLEP-8h	VLCT
	mg/m ³	mg/m ³	mg/m ³	mg/m ³	mg/m ³	mg/m ³	mg/m ³	mg/m ³	mg/m ³	mg/m ³	mg/m ³	mg/m ³	mg/m ³	mg/m ³
USA - OSHA			0,05											

(A) : fraction alvéolaire

(I) : fraction inhalable

(T) : poussières totales (particules ayant une vitesse d'écoulement de 50 à 80 cm/s à l'entrée d'un échantillonneur de particules)

(P) valeur limite plafond ; concentration d'exposition maximale pendant une journée de travail.

(1) Poussières contenant moins de 3% de silice cristalline

(2) 10% ≤ SiO₂ libre ≤ 50%

(3) 50% < SiO₂ libre ≤ 80%

(4) SiO₂ libre < 80%

E = administrative control level; Q = content of free silica (percent) Dust of sand and stones, rocks, ores (minerals), metallic or carbon.

En gras : Valeur limite d'exposition professionnelle réglementaire contraignante

b

14.1.1 Europe - Recommandations du SCOEL quant à l'exposition aux poussières de silice cristalline alvéolaire (SCOEL, 2003)

Effets sanitaires principaux associés à l'exposition à la silice cristalline – Le SCOEL, créé par la Commission européenne en 1995 pour l'assister dans l'évaluation des risques sanitaires liés aux expositions professionnelles à des substances chimiques, indique que l'effet principal chez l'Homme de l'exposition aux poussières alvéolaires de silice cristalline est la silicose. Les autres atteintes respiratoires non-cancérogènes observées chez l'Homme sont l'inflammation, une fibrose des ganglions lymphatiques, une limitation chronique du débit d'air, un emphysème et une « silicose extra-pulmonaire ».

La silice cristalline est classée cancérogène avéré pour l'Homme par le CIRC compte tenu des preuves épidémiologiques d'une association entre l'exposition à la poussière de silice cristalline et l'augmentation de la probabilité de développer un cancer broncho-pulmonaire, appuyées par les études chez l'animal (développement de tumeurs pulmonaires chez les rats exposés par inhalation ou instillation intra-trachéale).

Selon le SCOEL, les données épidémiologiques indiquent que l'incidence de cancer broncho-pulmonaire est particulièrement augmentée chez les travailleurs atteints de silicose. La prévention de la silicose pourrait ainsi constituer la 1^{ère} étape dans la prévention du risque de cancer respiratoire chez les travailleurs exposés à la silice.

Mécanisme de toxicité de la silice cristalline - Le SCOEL précise que le mécanisme d'apparition de la silicose et des tumeurs pulmonaires chez l'Homme et chez l'animal n'est pas élucidé. Il met notamment en jeu (i) des interactions directes entre la surface des particules de silice cristalline et les membranes ou fluides cellulaires et (ii) une accumulation des dépôts de silice cristalline dans les poumons induisant l'activation des macrophages alvéolaires et des cellules épithéliales.

Toxicocinétique – Le SCOEL indique que la poussière de silice cristalline est pratiquement insoluble dans les fluides corporels et peut se déposer dans les poumons. La cytotoxicité des particules de silice cristalline vis-à-vis des macrophages ou encore l'exposition à la fumée de cigarette peuvent perturber la clairance pulmonaire. Les rapports d'autopsie chez des individus exposés à la silice cristalline ont rapporté une gamme très vaste de quantité cumulée de silice cristalline dans les poumons (ex : charges pulmonaires de 264 mg par poumon chez des travailleurs de la pierre exposés pendant 14 à 36 ans).

Génotoxicité – D'après le CIRC (1997), *in vitro*, la poussière de silice cristalline induit sur les cellules de mammifères des modifications cytologiques et des lésions à l'ADN (pour des concentrations élevées). *In vivo*, après injection intra-péritonéale chez la souris, aucun micronoyau n'a été détecté. Le CIRC (1997) indique également que les mutations hprt détectées *in vitro* dans les cellules épithéliales alvéolaires de rats exposés à la poussière de silice cristalline sont probablement dues à un mécanisme de génotoxicité indirecte (c'est-à-dire via la production d'espèces réactives de l'oxygène et d'oxydes d'azote pouvant se former sur les surfaces réactives des particules de silice cristalline ou par activation des macrophages alvéolaires).

Le SCOEL indique que des études *in vivo* postérieures au travail du CIRC (Wang, Leigh, *et al.*, 1997; Leigh *et al.*, 1998) ont observé une induction de micronoyaux dans les macrophages alvéolaires pulmonaires de rats Wistar mâles dépendante de la durée et de la dose d'exposition à la silice cristalline.

Fibrose et induction de tumeurs – Le SCOEL précise que la question n'est pas tranchée quant au rôle possible de la fibrose en tant que préalable nécessaire au développement de tumeurs pulmonaires. La fibrose se développe dans les fibroblastes alors que les tumeurs se développent dans les cellules épithéliales. Les procédés d'inflammation chroniques semblent jouer un rôle important dans le développement des 2 états pathologiques. Des hypothèses de mécanismes d'induction des tumeurs pulmonaires ont été construites chez le rat, mais leur extrapolation à l'Homme reste incertaine compte tenu notamment des différences observées concernant l'intensité de la réponse inflammatoire (moins sévère chez l'Homme). Le SCOEL mentionne que dans

l'ensemble, les données indiquent que le risque relatif de cancer du poumon est augmenté chez les individus atteints de silicose et qu'au moment de l'évaluation, aucune étude ne permettait d'élucider le mécanisme par lequel les tumeurs pulmonaires se développent et le rôle possible de la silicose.

Relation dose-réponse pour la cancérogénicité de la poussière de silice cristalline

Les études indiquent que le risque de cancer tend à augmenter avec : (1) l'exposition cumulée à la silice cristalline alvéolaire, (2) la durée d'exposition, (3) l'intensité des pics d'exposition, (4) la présence d'une silicose définie par radiographie pulmonaire et (5) la durée de suivi à partir de la date du diagnostic de la silicose.

L'existence d'une relation dose-réponse (RDR) a été spécifiquement investiguée dans 3 études : (1) Steenland *et al.*, 1995b, étude chez les mineurs d'or aux Etats-Unis, (2) Winter *et al.*, 1990, étude chez des travailleurs de la céramique en Angleterre et (3) Checkoway *et al.* (1997, 1999), étude chez les travailleurs de l'industrie de la terre de diatomée. Checkoway *et al.* (1997, 1999) ont mis en évidence une RDR statistiquement significative entre le risque relatif de cancer pulmonaire et des niveaux d'exposition cumulée à la silice cristalline (**1,0** : < 0,5 mg.m⁻³-années ; **0,96** : 0,5-1,1 mg.m⁻³-années ; **0,77** : 1,1-2,1 mg.m⁻³- années ; **1,26** : 2,1-5,0 mg.m⁻³-années ; **2,15** : ≥ 5,0 mg.m⁻³-années).

D'autres analyses de la RDR ont révélé un risque relatif accru de cancer du poumon (**1,023** - IC₉₅: 1,005-1,042) pour une exposition à 0,06 mg.m⁻³-années de poussière de silice cristalline alvéolaire chez les mineurs d'or sud-africains (Hnizdo et Sluis-Cremer, 1993).

Une étude cas-témoin (Meijers *et al.*, 1990) indique que le risque de cancer du poumon est augmenté avec l'augmentation de l'exposition. Une autre étude cas-témoin indique que l'*odd-ratio* pour le cancer du poumon augmente avec l'exposition à la silice cristalline (McLaughlin *et al.*, 1992). Une 3^{ème} étude cas-témoins n'a mis en évidence aucune relation entre le niveau d'exposition et le risque de développer un cancer du poumon chez des travailleurs non-silicotiques des carrières et de l'industrie de la céramique (Ulm *et al.*, 1999).

Le SCOEL indique qu'il existe des **preuves que l'incidence de cancers pulmonaires est accrue avec l'augmentation de l'exposition cumulée à la poussière de silice cristalline alvéolaire et que le risque relatif de cancer est augmenté chez les individus atteints de silicose**. Aucun seuil d'effet n'a pu être mis en évidence (différences entre les études en termes de niveaux et durées d'exposition, de type de silice cristalline et co-exposition à d'autres facteurs de risque de cancer).

Steenland, Mannelje, *et al.* (2001) ont réalisé une analyse de la RDR et une évaluation du risque de cancer pulmonaire dans une cohorte regroupant 65 980 travailleurs exposés à la silice (44 610 mineurs et 21 820 non-mineurs) avec 1 972 décès par cancer du poumon observés (663 chez les mineurs et 409 chez les non-mineurs). Le Tableau 111 indique par quintile d'exposition cumulée pour les mineurs et les non-mineurs, les *odds-ratios* et les intervalles de confiance à 95%.

Tableau 111 : Odds-ratios et intervalles de confiance à 95% pour les mineurs et non-mineurs par quintile d'exposition cumulée à la silice cristalline (d'après Steenland, Mannelje, *et al.* (2001))

Quintiles d'exposition cumulée (mg.m ⁻³)	Odds ratio (IC95%) Mineurs	Odds ratio (IC95%) Non-mineurs	Odds ratio (IC95%) Total
< 0,07	1,0	1,0	1,0
0,07 – 0,21	0,90 (0,66-1,2)	1,2 (0,92-1,6)	1,0 (0,85-1,3)
0,21 – 0,41	0,81 (0,59-1,1)	2,1 (1,6-2,8)	1,3 (1,1-1,7)
0,41 – 1,36	1,2 (0,86-1,6)	1,7 (1,2-2,4)	1,5 (1,2-1,9)
1,36 (médiane 3,75)	1,4 (1,0-1,9)	1,5 (0,97-2,4)	1,6 (1,3-2,1)

Les auteurs ont également estimé l'excès de risque vie entière (jusqu'à l'âge de 75 ans) de décès par cancer du poumon pour les travailleurs exposés à différentes concentrations de silice cristalline alvéolaire pendant 45 ans d'activité professionnelle (20-65 ans). Pour un travailleur américain exposé à **0,10 mg.m⁻³**, résultant en une exposition cumulée de 3,0 mg.m⁻³ à l'âge de 65 ans, l'excès de risque au-dessus du bruit de fond était de **1,7%** (IC 95% 0,2% -3,6%). L'excès de risque vie entière à **0,05 mg.m⁻³**, en supposant un décalage d'exposition de 15 ans (lag 15 ans), est de **1,5%** (IC à 95% 0,2-3,7%), c'est au-dessus du niveau de 6% estimé pour les américains non-exposés (Stenland, 2002 cité par SCOEL, 2003).

Limites d'exposition dans l'objectif de réduire la silicose

Le postulat de départ du SCOEL est que la réduction de la prévalence de la silicose peut contribuer à réduire le risque de cancer.

Dans une revue des études épidémiologiques de prévalence de la silicose conduite par l'OMS en 1986 (WHO, 1986 rapporté par SCOEL, 2003), la valeur seuil suggérée afin d'éviter le développement de silicose était une concentration moyenne de poussière de silice cristalline alvéolaire de **0,04 mg.m⁻³** sur une durée de travail de 8 heures, 40 heures par semaine et pendant 35 ans.

Le SCOEL indique qu'à partir des études revues par la Commission MAK⁵² (Greim, 2000), un NOAEL pour la concentration de poussières de silice cristalline alvéolaire peut être proposé dans un intervalle proche de **0,020 mg.m⁻³**. Cette concentration, située dans l'intervalle de la limite de détection des méthodes analytiques actuelles associées à un prélèvement individuel, a été extrapolée mathématiquement pour une durée professionnelle de 45 ans à partir de concentrations d'exposition plus élevées et de durées d'expositions plus courtes. L'utilisation d'un modèle mathématique (sans l'inclusion d'un seuil sanitaire) a permis de prédire que la réduction de la concentration de poussière de silice cristalline alvéolaire à **0,05 mg.m⁻³** (concentration moyenne sur 40 ans, correspondant à un niveau d'exposition cumulée de 2 mg.m⁻³-années), pourrait réduire sensiblement le risque cumulé de silicose.

Le SCOEL rapporte que selon 3 études de cohortes sur des mineurs d'or (Hnizdo et Sluis-Cremer, 1993, Muir, Shannon, *et al.*, 1989, Muir, Julian, *et al.*, 1989, Steenland *et al.*, 1995b, Steenland *et al.*, 1995a) et de travailleurs de l'industrie de la céramique (Cherry *et al.*, 1998), exposés à une concentration de **0,05 mg.m⁻³** de poussière de silice cristalline alvéolaire, le risque de silicose pourrait être maintenu à environ 5 à 10% (les études de Hnizdo et Sluis-Cremer (1993), Muir, Julian, *et al.* (1989) et Muir, Shannon, *et al.* (1989) appliquent le critère d'exclusion restrictive BIT ≥ 1/1). En revanche, dans les études de mortalité (Davis *et al.*, 1983, McDonald *et al.*, 1984 - sur les mineurs d'or uniquement), à cette concentration, jusqu'à 1% de décès dus à la silicose ont été observés.

Le SCOEL présente également les résultats des travaux de Finkelstein (2000), indiquant que le risque de silicose (catégorie 1/1 ou plus du BIT) pour une exposition vie-entière à la norme OSHA actuelle de **0,1 mg.m⁻³** est susceptible d'être de 5 à 10% minimum. La RDR pour la silicose semble non linéaire (Hnizdo et Sluis-Cremer, 1993) et est probablement sigmoïde, comme c'est le cas pour l'asbestose (Finkelstein, 1982). L'exposition vie-entière à **0,1 mg.m⁻³** semble placer les travailleurs dans la portion supra-linéaire de la courbe dose-réponse. La réduction des expositions aux poussières aurait donc un avantage plus que simplement linéaire en termes de réduction des risques. Cette évaluation suggère qu'une exposition de 30 ans à **0,1 mg.m⁻³** pourrait entraîner un risque de silicose vie-entière d'environ 25%, alors qu'une réduction de l'exposition à **0,05 mg.m⁻³** pourrait réduire le risque à moins de 5% (Hnizdo et Sluis-Cremer, 1993).

L'ACGIH (ACGIH, 2000) préconisait en 2000 une TLW-TWA (Threshold limit value – time-weighted average) pour l' α -quartz de 0,05 mg.m⁻³ sous forme de poussières alvéolaires sur la base des données de 5 études qui se sont intéressées à la relation entre l'exposition à la silice cristalline par

⁵² Les MAK (de l'allemand « maximale Arbeitsplatz-Konzentration ») sont l'équivalent des VLEP françaises. La Commission MAK est en charge de l'élaboration de ces valeurs.

voie respiratoire et le risque de silicose (Muir, Julian, *et al.*, 1989 ; Graham *et al.*, 1991; Hnizdo et Sluis-Cremer, 1993 ; Steenland *et al.*, 1995b; Kreiss *et al.*, 1996).

Le SCOEL rapporte que le modèle approprié pour traduire les effets de l'exposition à la silice cristalline sur la **mortalité par pathologies pulmonaires autres que le cancer** est un modèle linéaire à taux relatif (*linear relative rate model*), bien que le modèle de puissance utilisant une transformation logarithmique de l'exposition cumulée à la silice fonctionne quasiment aussi bien (Park *et al.*, 2002). Il a été estimé que, selon le modèle linéaire à taux relatif, l'excès de risque vient entière pour une exposition à une concentration d'environ **0,05 mg.m⁻³** pour la cristobalite était estimé à plus de 5%. Même des expositions à **0,01 mg.m⁻³** sont susceptibles de présenter un risque > 1 pour 1000. Ce risque de pathologie pulmonaire autre que le cancer s'ajoute au risque relatif de cancer du poumon qui s'est révélé plus élevé chez les travailleurs exposés à cette forme de silice (Park *et al.*, 2002).

Le SCOEL précise le Health & Safety Executive (HSE, 2002) a fondé son évaluation sur le risque de développer la silicose dans l'étude de Buchanan *et al.* (2001). Les résultats de cette étude montrent une courbe de réponse à l'exposition non linéaire en forte hausse pour la silicose et indiquent que des périodes d'exposition moyenne à des concentrations ≥ 2 mg.m⁻³, même seulement pendant quelques mois, impliquent des risques élevés de silicose. Une exposition de 15 ans à **0,02 mg.m⁻³** de silice cristalline alvéolaire entraîne un risque de 0,25% de développer une silicose (Catégorie 2/1 du BIT) 15 ans après l'exposition.

Recommandations finales du SCOEL

Le SCOEL a conclu à l'époque que l'effet principal chez l'Homme de l'inhalation de poussières alvéolaires de silice cristalline est la silicose. Les informations disponibles ont été jugées suffisantes pour conclure que le risque relatif de cancer du poumon est augmenté chez les personnes atteintes de silicose (et apparemment pas chez les employés non-silicotiques exposés à la poussière de silice dans les carrières et dans l'industrie céramique). Par conséquent, **le SCOEL considère que prévenir l'apparition de la silicose réduira également le risque de cancer. Puisqu'un seuil clair pour le développement de la silicose ne peut être identifié, toute réduction de l'exposition réduira le risque de silicose.**

Le SCOEL observe que la courbe dose-réponse pour la silicose semble être une sigmoïde et que le maintien d'une exposition inférieure à **0,05 mg.m⁻³** devrait permettre d'éviter d'être dans la partie la plus pentue de la courbe dose-réponse, où des augmentations relativement faibles de l'exposition entraînent des augmentations significatives du risque de silicose.

Le SCOEL indique que la réduction de l'exposition à 0,05 mg.m⁻³ de silice cristalline devrait réduire la prévalence de la silicose définie par radiographie pulmonaire (catégorie 1/1 du BIT), à environ 5% ou moins, tandis qu'une concentration moyenne de silice alvéolaire de **0,02 mg.m⁻³** réduirait la prévalence de la silicose à environ 0,25% ou moins.

Le SCOEL a conclu de l'ensemble de ces éléments que **la VLEP doit être inférieure à 0,05 mg.m⁻³ de poussières alvéolaires de silice cristalline.**

14.1.2 États-Unis – Limite d'exposition recommandée par le NIOSH (1974, 2002)

En 1974, le NIOSH a réalisé une revue des données disponibles sur les effets sanitaires de l'exposition professionnelle à la silice cristalline alvéolaire et a déterminé que le principal effet néfaste sur la santé était la silicose (NIOSH, 1974). **À cette époque, le NIOSH recommandait une REL (recommended exposure limit) de 0,05 mg.m⁻³ pondérée dans le temps (10 h/j, 40h/semaine) pour l'exposition professionnelle à la poussière de silice cristalline alvéolaire.** Un rapport ultérieur du NIOSH (revue de littérature sur la silice cristalline) concluait que des études toxicologiques et épidémiologiques supplémentaires étaient nécessaires afin de déterminer (1) la relation entre la dose de silice cristalline alvéolaire et le risque de silicose et de cancer du poumon et (2) les effets indésirables de la silice cristalline sur le rein (NIOSH, 1983).

En 2002, le NIOSH a mis à jour sa revue des effets sanitaires liés à la silice cristalline alvéolaire et pris en compte les publications parues jusqu'en 1999. Cette revue s'est notamment intéressée aux données relatives à la quantification du risque de silicose chronique, au cancer du poumon, aux pathologies auto-immunes, aux pathologies rénales chroniques et à la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). La revue s'est également attachée à décrire les limites concernant les méthodes d'échantillonnage et d'analyse disponibles à l'époque en vue de quantifier les expositions professionnelles à la silice cristalline.

Concernant le risque de silicose, depuis 1974, de nouvelles études indiquent **qu'un risque de silicose existe pour des expositions de l'ordre de la REL (1974) de 0,05 mg.m⁻³**. Trois études épidémiologiques ont notamment estimé que le risque de silicose pour une exposition professionnelle de 45 ans à des concentrations de silice cristalline équivalentes à la REL (1974) est de 10 à 30% (Kreiss *et al.*, 1996; Steenland *et al.*, 1995b; Hnizdo et Sluis-Cremer, 1993).

Concernant les effets cancérigènes et notamment le risque de cancer pulmonaire, le NIOSH rapporte les résultats de l'évaluation conduite par le CIRC en 1997 qui classe la silice cristalline inhalée sous forme de quartz et de cristobalite en tant que cancérigène professionnel avéré. L'Institut cite notamment une série d'études épidémiologiques considérées par le CIRC comme les études présentant le moins de facteurs confondants dans la démarche de caractérisation de l'association entre l'exposition professionnelle à la silice cristalline et le cancer du poumon (Steenland *et al.*, 1995a, Guenel *et al.*, 1989, Costello *et al.*, 1988, Costello *et al.*, 1995, Checkoway *et al.*, 1993, Checkoway *et al.*, 1996, Dong *et al.*, 1995, Merlo *et al.*, 1991, Puntoni *et al.*, 1988, McDonald *et al.*, 1997, Cherry *et al.*, 1995, Cherry *et al.*, 1997, Burgess *et al.*, 1997, McLaughlin *et al.*, 1992, Amandus *et al.*, 1991, Amandus *et al.*, 1992, Kurppa *et al.*, 1986, Partanen *et al.*, 1994). La plupart de ces études mettent en évidence une association statistiquement significative entre l'exposition à la silice cristalline et le cancer du poumon. D'autres études publiées ultérieurement sont également en faveur de l'existence d'un risque de cancer du poumon lié à l'exposition à la silice cristalline (Checkoway *et al.*, 1997, Checkoway *et al.*, 1999; Cherry *et al.*, 1998; Hnizdo *et al.*, 1997). Les résultats de plusieurs méta-analyses sur le risque de cancer pulmonaire associé à l'exposition à la silice cristalline rapportent un risque relatif modéré de 1,3 pour les travailleurs exposés à la silice (Steenland *et al.*, 1997) et des risques relatifs plus élevés, de 2,2 à 2,8 chez les travailleurs atteints de silicose (Steenland *et al.*, 1997; Tsuda *et al.*, 1997; Smith *et al.*, 1995). Le NIOSH souligne que le rôle du tabagisme dans l'évaluation des associations entre l'exposition à la silice cristalline et le développement d'effets respiratoires chez les travailleurs n'est pas systématiquement étudié. **La silicose est responsable d'un risque accru de cancer broncho-pulmonaire, mais les données disponibles à l'époque n'ont pas permis de retenir une association entre l'exposition à la silice et le cancer du poumon en l'absence de silicose** (ATS, 1997).

Le NIOSH conclut que les travailleurs ont un risque significatif de développer une silicose chronique (diagnostiquée par radiographie pulmonaire, catégorie BIT $\geq 1/1$) lorsqu'ils sont exposés tout au long de leur vie active (40 à 45 ans) à des niveaux de silice cristalline de l'ordre de la REL de 0,05 mg.m⁻³. Pour les travailleurs exposés à la silice cristalline, s'ajoute au risque de silicose un risque accru de développer un cancer du poumon, une tuberculose pulmonaire et des maladies respiratoires ainsi que des suspicions de pathologies rénales et auto-immunes. **Cependant, les méthodes d'échantillonnage et d'analyse disponibles en 2002 ne permettant pas de quantifier l'exposition professionnelle à la silice cristalline en deçà de 0,05 mg.m⁻³, le NIOSH n'a pas recommandé d'abaisser cette valeur.** En attendant que des méthodes d'échantillonnage et d'analyse plus fines soient développées pour la silice cristalline alvéolaire, **le NIOSH indique qu'il continuera de recommander une limite d'exposition de 0,05 mg.m⁻³ afin de réduire le risque de silicose, de cancer du poumon et d'autres effets nocifs potentiels sur la santé des travailleurs.**

14.1.3 États-Unis – Limite d'exposition recommandée par l'ACGIH pour l' α -quartz et la cristobalite (ACGIH 2010)

L'ACGIH a proposé en 2010 une **TLV-TWA de 0,025 mg.m⁻³ pour la silice cristalline en tant que poussières alvéolaires** (ACGIH, 2010).

L'ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) indique que plusieurs études épidémiologiques conduites chez les travailleurs exposés à des concentrations de 0,05 mg.m⁻³ n'ont pas mis en évidence d'amélioration en termes de longévité ou de fonction pulmonaire ; quelques individus présentaient néanmoins des modifications radiographiques correspondant aux catégories 1/0 et 1/1 du BIT.

Steenland et Sanderson (2001) ont observé une augmentation significative du risque de décès par cancer du poumon pour des niveaux moyens d'exposition à la silice alvéolaire supérieurs à **0,065 mg.m⁻³**, indiquant qu'une valeur limite d'exposition professionnelle de 0,05 mg.m⁻³ n'était vraisemblablement pas assez protectrice pour la santé des travailleurs.

Graham *et al.* (2004) ont mis en évidence que des travailleurs retraités ayant été exposés à des concentrations moyennes de silice de 0,06 mg.m⁻³ présentent un risque de silicose significativement plus élevé (7,1% contre 1,2%) comparativement au risque évalué pour les travailleurs au moment de leur départ en retraite ou avant.

Bien que la plupart des données concernant l'incidence de la silicose proviennent d'études sur des travailleurs au moment de leur départ en retraite, ce qui ne permet pas de suivre l'évolution de la pathologie au cours des années suivant leur retraite, **l'ACGIH considère qu'une TLV-TWA de 0,025 mg.m⁻³ est protectrice vis-à-vis du développement de la silicose et de fait, vis-à-vis du développement du cancer broncho-pulmonaire.**

Le développement de la fibrose et les processus inflammatoires qui la précèdent résultant des expositions à la silice, ainsi que l'association de l'inflammation et de la fibrose avec le cancer pulmonaire ont conduit l'ACGIH à émettre cette recommandation.

L'ACGIH reconnaît que cette valeur est fondée sur des incertitudes épidémiologiques concernant notamment la mesure des expositions passées et la détection des cas de silicose. Face à ces incertitudes, il est conseillé aux hygiénistes industriels de mettre en œuvre tous les moyens disponibles afin de maintenir les expositions au-dessous de la valeur de 0,025 mg.m⁻³ recommandée.

L'ACGIH a également conscience de l'existence de données *in vitro*, chez l'animal et d'études épidémiologiques indiquant que la modification de l'activité de surface des particules de silice par vieillissement ou par occlusion de surface (lorsque ces particules se trouvent dans des mélanges de poussières contenant de l'aluminium et des particules fine d'argile aluminosilicate), peut réduire le risque de silicose. Lorsque des méthodes permettant de mesurer l'occlusion de surface des particules de silice (telles que décrites par Harrison *et al.* (2005) et utilisées par Chen *et al.* (2005)) seront disponibles pour les hygiénistes industriels ainsi qu'un corpus de données sur leur utilisation, **il sera peut-être possible d'affiner les limites d'exposition professionnelle pour les lieux de travail exposant à des particules de silice présentant des modifications de surface.**

Cristobalite

Les études chez l'animal indiquent que la cristobalite induit une fibrose plus sévère et plutôt diffuse que nodulaire comparativement à l' α -quartz (Gardner, 1938 ; King *et al.*, 1953; Zaidi *et al.*, 1956; Hemenway *et al.*, 1990). La seule étude chez l'animal à partir de laquelle une relation quantitative entre les effets du quartz et de la cristobalite peut être déduite est l'étude de Hemenway *et al.*, (1990). Il s'agit d'une étude *in vivo* pour des expositions aiguës dans laquelle la réponse inflammatoire en termes d'augmentation des niveaux de macrophages, neutrophiles et lymphocytes dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire demeure accrue durant les 180 jours de la période d'observation et est approximativement 3 fois plus importante pour la cristobalite que la réponse causée par l'échantillon de quartz le plus réactif.

Les études chez les travailleurs d'usines d'exploitation et de traitement industriel de terre de diatomée (Checkoway *et al.*, 1993, 1996, 1997) fournissent des données sur la RDR pour les pathologies respiratoires non-cancérogènes et indiquent des risques similaires à ceux des travailleurs exposés au quartz. Les auteurs précisent cependant que la réalisation de comparaisons directes des gradients dose-réponse entre les études est difficile compte tenu des différences de catégorisation des pathologies et de mesures de l'exposition. Ultérieurement, les analyses détaillées des données de l'industrie de la diatomite en Californie (Hughes *et al.*, 1998; Park *et al.*, 2002) ont montré que les risques de silicose (diagnostiquée par radiographie) en fonction de la dose d'exposition étaient similaires aux risques liés à l' α -quartz. **Sur la base des études chez l'Homme, la valeur seuil recommandée pour la cristobalite par l'ACGIH est de 0,025 mg.m⁻³ de silice alvéolaire, comme pour l' α -quartz.** Bien qu'elle ne soit pas traduite dans les données épidémiologiques, la relation quartz-cristobalite observée par Hemenway *et al.* (1990) chez l'animal interpelle sur le fait que la cristobalite puisse être plus inflammatoire et fibrosante que l' α -quartz.

La mention « inhalable » est attribuée en reconnaissance du fait que dans l'environnement professionnel, l'appareil respiratoire représente la cible principale.

Le comité recommande que l' α -quartz et la cristobalite soient classés en tant que cancérigène A2, cancérigènes suspectés chez l'Homme. Des preuves épidémiologiques indiquent que les niveaux d'exposition à la silice susceptibles d'induire une fibrose sont également associés à un risque accru de cancer broncho-pulmonaire. **De fait, l'ACGIH considère qu'un contrôle de l'exposition à 0,025 mg.m⁻³ de matière particulaire alvéolaire, protecteur vis-à-vis du développement de la silicose, serait également protecteur vis-à-vis du cancer pulmonaire associé à la silice.**

Le manque de données toxicologiques et d'hygiène industrielle ne permet pas à l'ACGIH de recommander une TLV-STEL (short-term exposure limit). Cependant, il est à noter que des expositions intenses pendant de courtes durées à des particules de silice fraîchement fracturées peuvent induire une forme aiguë et rapidement évolutive de silicose.

14.1.4 États-Unis – Valeur limite d'exposition professionnelle recommandée par l'OSHA (OSHA 2016)

La PEL (Permissible Exposure Limit) de l'OSHA actuellement en vigueur pour la silice cristalline alvéolaire est de **0,05 mg.m⁻³**, exprimée en concentration moyenne pondérée sur 8 heures. Depuis sa publication officielle en 2016, elle concerne l'exposition des travailleurs dans toutes les industries couvertes par le texte réglementaire (2 normes distinctes sont associées à cette PEL, une pour l'industrie générale et maritime, et l'autre pour la construction, avec de nombreux éléments communs aux deux normes).

Avant l'entrée en vigueur de cette PEL révisée, les PELs de l'OSHA pour le quartz alvéolaire étaient exprimées en nombre de particules et en concentration massique (dans le domaine de la construction et des chantiers navals seule la formule en nombre de particules s'appliquait). Les PELs correspondaient à des formules déterminant une **limite de concentration moyenne de poussière alvéolaire pondérée sur 8 heures (TWA) ; cette limite variait en fonction du pourcentage de quartz contenu dans la poussière alvéolaire.**

- Pour l'industrie générale, la formule de PEL massique pour le quartz exprimée en mg.m⁻³ de poussière alvéolaire était $10 \text{ mg.m}^{-3} / (\% \text{ Quartz} + 2)$.
- Pour les industries de la construction et les chantiers navals, la formule de la PEL fondée sur la concentration de particules exprimée en millions de particules par pied cube d'air (mppcf) de poussière alvéolaire était $250 \text{ mppcf} / (\% \text{ Quartz} + 5)$.

Pour les poussières alvéolaires ayant une teneur en quartz de 5 à 100%, la formule de la PEL massique correspondait à une concentration de quartz alvéolaire de 0,083 à 0,1 mg.m⁻³. Dans l'industrie générale, les PELs pour la cristobalite et la tridymite étaient calculées en divisant par 2 la valeur de la PEL massique obtenue à partir de la formule pour le quartz.

L'OSHA a effectué en 2009 une revue de la littérature sur les effets sanitaires néfastes associés à l'exposition à la silice cristalline alvéolaire (OSHA, 2013). Elle a également réalisé des évaluations quantitatives préliminaires de risques pour plusieurs de ces effets sanitaires, en supposant une exposition des travailleurs tout au long de leur vie professionnelle (45 ans) à la PEL massique en vigueur en 2009 (l'OSHA a fait l'approximation que sa valeur était équivalente à une concentration de quartz alvéolaire de $0,100 \text{ mg.m}^{-3}$) ainsi qu'à la PEL actuelle et au seuil d'action (respectivement $0,05 \text{ mg.m}^{-3}$ et $0,025 \text{ mg.m}^{-3}$ de silice cristalline alvéolaire). Des estimations de risques associées à une exposition à $0,25$ et $0,5 \text{ mg.m}^{-3}$ ont également été conduites afin de représenter des niveaux de risques susceptibles d'être associés à l'exposition aux PELs pour les industries de la construction et des chantiers navals. Les résultats de ces évaluations préliminaires de risques ont fait l'objet d'une revue indépendante par des pairs (Eastern Research Group, Inc.) suivie d'une mise à jour.

Le Tableau 112 ci-après présente une synthèse des résultats définitifs de ces évaluations de risques préliminaires. L'OSHA indique qu'une exposition de 45 ans à la silice cristalline alvéolaire à la PEL précédemment en vigueur pour l'industrie générale ($0,1 \text{ mg.m}^{-3}$) entraînerait un excès de risque de décès pour 1000 travailleurs entre **11 et 54 décès par cancer du poumon, 11 décès dus à la silicose, 85 décès toutes pathologies respiratoires non-cancérogènes confondues (silicose, bronchite chronique, emphysème...), et 39 décès par pathologie rénale**. Des expositions aux PELs pour les industries de la construction et des chantiers navals entraîneraient des niveaux de risque encore plus élevés ($0,25$ et $0,5 \text{ mg.m}^{-3}$). L'OSHA estime que l'abaissement de la PEL à $0,05 \text{ mg.m}^{-3}$ permettrait de réduire l'excès de risque de décès vie-entière pour 1 000 travailleurs **entre 5 et 23 décès par cancer du poumon, 7 décès dus à la silicose, 44 décès par pathologie respiratoire non cancérogène et 32 décès par pathologie rénale**.

Cette analyse a donné lieu à la proposition par l'OSHA d'une PEL unique de $0,05 \text{ mg.m}^{-3}$ (exprimée en concentration moyenne de silice cristalline alvéolaire pondérée sur 8 heures). Après mise en consultation publique de cette proposition et prise en compte des commentaires reçus, la PEL révisée de $0,05 \text{ mg.m}^{-3}$ ainsi qu'un seuil d'action de $0,025 \text{ mg.m}^{-3}$ ont finalement été publiés au registre fédéral le 25 mars 2016 et sont entrés en vigueur le 23 juin 2016.

Dans le dossier de cette réglementation, l'OSHA indique que les travailleurs exposés à la silice cristalline alvéolaire aux PELs précédemment en vigueur présentent un risque accru de mortalité par cancer du poumon ainsi que de mortalité et de morbidité par silicose. De plus, l'exposition professionnelle à la silice cristalline alvéolaire entraîne également un risque accru de décès par d'autres maladies respiratoires non-cancérogènes (incluant la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)), et par pathologies rénales. L'OSHA conclut que l'exposition à la silice cristalline alvéolaire représente un risque significatif d'atteinte à la santé des travailleurs et que l'application d'une PEL révisée réduira considérablement ce risque. **L'OSHA précise que le niveau de risque résiduel consécutif à la mise en œuvre de la nouvelle PEL demeure significatif**. Néanmoins, étant tenue de considérer la faisabilité technologique et économique de sa norme, l'OSHA estime qu'une PEL de $0,05 \text{ mg.m}^{-3}$ correspond au niveau le plus bas qu'il est possible d'atteindre pour la plupart des industries concernées.

La PEL s'applique aux trois formes de silice cristalline (quartz, cristobalite et tridymite). Sur la base des preuves scientifiques disponibles, l'OSHA a déterminé que le quartz, la cristobalite et la tridymite présentaient une toxicité et un pouvoir cancérogène similaires. L'OSHA conclut donc qu'une même valeur de PEL est appropriée pour le quartz, la cristobalite et la tridymite.

Tableau 112 : Synthèse des excès de risque individuel associés à une exposition professionnelle à la silice cristalline (d'après OSHA (2016))

Paramètres sanitaires	Excès de risque individuel associés 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	0,25	0,50
Mortalité par cancer broncho-pulmonaire (risque vie entière)					
<i>ToxaChemica, Inc (2004)</i> Analyse poolée	10-21	16-23	20-26	24-30	32-33
<i>Rice et al, (2001)</i> Etude chez les travailleurs de la terre de diatomée	8	15	30	72	137
<i>Attfield et Costello (2004)</i> Etude chez les travailleurs US du granite	10	22	54	231	657
<i>Hughes et al, (2001)</i> Etude chez les travailleurs nord-américains de l'industrie du sable	7	14	33	120	407
<i>Miller et MacCalman (2009)</i> Etude chez les mineurs de charbons britanniques	3	5	11	33	86
Mortalité par silicose et pathologies respiratoires non malignes (risque vie entière)					
<i>ToxaChemica, Inc (2004)</i> Analyse poolée	4	7	11	17	22
<i>Park et al., (2002)</i> Etude chez les travailleurs de la terre de diatomée	22	44	85	192	329
Mortalité par pathologies rénales (risque vie entière)					
<i>Steenland et al., (2002a)</i> Etude de cohorte poolée	25	32	39	52	63
Morbidité par silicose (risque cumulé)					
<i>Buchanan et al., (2003)</i> Radiographie pulmonaire, catégories BIT ≥2/1	21	55	301	994	1 000
<i>Steenland et Brown (1995b)</i> Mortalité par silicose et/ou radiographie pulmonaire avec catégories BIT ≥ 1/1	31	75	440	601	634
<i>Hnizdo et Sluis-Cremer (1993)</i> Radiographie pulmonaire, catégories BIT ≥ 1/1	6	127	773	995	1 000
<i>Chen et al., (2001)</i> Radiographie pulmonaire, catégories BIT ≥ 1	40	170	590	1 000	1 000
<i>Chen et al., (2005)</i> Radiographie pulmonaire, catégories BIT ≥ 1					
<i>Mineurs d'étain</i>	40	100	400	950	1 000
<i>Mineurs de tungstène</i>	5	20	120	750	1 000
<i>Travailleurs de la poterie</i>	5	20	60	300	700

14.1.5 Synthèse

Le Tableau 113 reprend les éléments présentés ci-dessus concernant les différentes VLEPs disponibles pour une exposition professionnelle à la silice cristalline.

La plupart des organismes ont retenu la mortalité par silicose et cancer pulmonaire en tant qu'effet critique. Les valeurs proposées vont de 0,1 à 0,025 mg.m⁻³ pour une exposition des travailleurs 8 heures par jour (voire 10h pour le NIOSH), 40 heures par semaine.

Les estimations de risques de mortalité par silicose et cancer pulmonaire associées à ces valeurs demeurent significatives, y compris pour les valeurs les plus basses (à 0,025 mg.m⁻³, ces risques sont supérieurs à 1 pour 1000). Plusieurs organismes insistent sur le fait que les valeurs actuellement proposées sont insuffisantes pour protéger la santé des travailleurs. L'abaissement

des valeurs se heurte toutefois à une limite technologique puisque les méthodes d'échantillonnage et d'analyse actuellement disponibles permettent difficilement de quantifier l'exposition professionnelle à la silice cristalline en deçà de 0,05 mg.m⁻³.

Tableau 113 : Tableau récapitulatif des VLEPs analysées dans le cadre de l'expertise

Pays/ Organisation	Substances	Nom/durée	Valeur guide (fraction alvéolaire)	Effets considérés pour l'établissement de la valeur
VALEURS REGLEMENTAIRES CONTRAIGNANTES				
France (1997)	Quartz Cristobalite Tridymite	VLEP-8h (8h/j, 40h/sem)	0,1 mg.m ⁻³ 0,05 mg.m ⁻³ 0,05 mg.m ⁻³	Non précisé
OSHA (2016)	Silice cristalline (quartz, cristobalite et tridymite)	PEL-TWA (8h/j, 40h/sem)	0,05 mg.m ⁻³ Seuil d'alerte : 0,025 mg.m ⁻³	Cancer pulmonaire, silicose, effets respiratoires non cancérogènes et effets rénaux
UE (2017)	Silice cristalline (quartz, cristobalite et tridymite)	VLEP-8h	0,1 mg.m ⁻³	Silicose et cancer pulmonaire
VALEURS RECOMMANDÉES				
NIOSH (1974, 2002)	Silice cristalline (quartz, cristobalite et tridymite)	REL-TWA (10h/j, 40h/sem)	0,05 mg.m ⁻³	Silicose et cancer pulmonaire + Autres effets nocifs potentiels
SCOEL (2003)	Silice cristalline (quartz)	OEL	< 0,05 mg.m ⁻³	Silicose et cancer pulmonaire
ACGIH (2010)	Silice cristalline, (α-quartz, cristobalite)	TLV-TWA (8h/j, 40h/sem)	0,025 mg.m ⁻³	Silicose et cancer pulmonaire

VLEP : Valeur-limite d'exposition professionnelle ; PEL : Permissible exposure limit ; REL : Recommended Exposure Limit ; OEL : Occupational Exposure Limit ; TLV : threshold limit value ; TWA : time-weighted average

14.2 Valeurs environnementales

14.2.1 Californie – OEHHA (2005)

En Californie, l'OEHHA (California Office of Environmental Health Hazard Assessment) a dérivé en 2005 une « **Inhalation Reference Exposure Level** » (REL) de 3 µg.m⁻³ soit 0,003 mg.m⁻³ (fraction alvéolaire) en considérant comme effet critique la silicose chez les mineurs (OEHHA, 2005). Ce REL est applicable à l'exposition à la fraction alvéolaire des particules de silice cristalline telle que définie par les hygiénistes du travail, à savoir les PM₄ (particules dont le diamètre aérodynamique est ≤ 4 µm). Cette définition en environnement professionnel de la « fraction alvéolaire » diffère de la définition environnementale classique qui correspond aux PM₁₀.

L'OEHHA indique que plusieurs études (Bar-Ziv et Goldberg, 1974 ; Saiyed et al., 1991 ; US EPA, 1996) ont rapporté des cas de « silicose environnementale », il s'agit de cas de silicose apparus en l'absence d'une exposition professionnelle traditionnellement associée à la pathologie. Dans tous les cas, les niveaux d'exposition relevés étaient de l'ordre du mg.m^{-3} et donc comparables aux niveaux mesurés dans certains environnements professionnels.

L'OEHHA précise que plusieurs rapports fournissent des données permettant la réalisation d'une évaluation quantitative du risque de développement d'une silicose chez les travailleurs exposés à la poussière de silice cristalline (Muir, Julian, *et al.*, 1989; Rosenman *et al.*, 1996; Hughes *et al.*, 1998; Park *et al.*, 2002; Hnizdo et Sluis-Cremer, 1993; Churchyard *et al.*, 2004; Murray *et al.*, 1996; Ng *et al.*, 1994 ; Steenland *et al.*, 1995b; Kreiss *et al.*, 1996; Chen *et al.*, 2001; McDonald *et al.*, 2001; Hughes *et al.*, 2001; Rando *et al.*, 2001; Cavariani *et al.*, 1995; Legrand-Cattan *et al.*, 1998 ; Glover *et al.*, 1980; Saiyed, Parikh, *et al.*, 1985; Saiyed et Chatterjee, 1985).

L'OEHHA mentionne également le fait que les données sur la taille des particules dans les différents environnements de travail sont limitées. Les données disponibles indiquent toutefois que la majorité de la silice cristalline présente dans les environnements de travail est alvéolaire.

L'OEHHA a dérivé sa valeur guide en utilisant comme étude clé, l'étude de Hnizdo et Sluis-Cremer, 1993 et avec l'appui de 4 autres études (Steenland *et al.*, 1995b; Hughes *et al.*, 1998; Chen *et al.*, 2001; Churchyard *et al.*, 2004). Toutes ces études ont été réalisées chez des adultes, presque tous de sexe masculin, présumés en bonne santé (*a minima* initialement) dès lors qu'ils sont en capacité d'exercer une activité professionnelle.

Le Tableau 114 présente les éléments principaux issus de ces études qui ont conduit à l'élaboration de la valeur de référence.

L'OEHHA présente les forces et les limites associées à la construction de cette valeur.

Parmi les forces, sont mentionnées : (1) la disponibilité de plusieurs études en populations professionnelles pour des expositions par inhalation à la silice cristalline sur le long terme, à différents niveaux d'exposition, avec des analyses radiologiques et histopathologiques adéquates et un suivi adapté ; (2) la mise en évidence d'une relation dose-réponse dans plusieurs études (Hnizdo et Sluis-Cremer, 1993; Steenland *et al.*, 1995b; Chen *et al.*, 2001) ; (3) l'observation d'un NOAEL dans quelques études et notamment l'étude clé ; (4) la puissance des données de l'étude de Hnizdo et Sluis-Cremer, 1993 pour la détection des effets, même faibles.

Les facteurs d'incertitude sont principalement liés (1) à la sous-estimation des cas de silicose (période de suivi insuffisante, diagnostic par radiographie pulmonaire seule, données radiographique et/ou autopsiques incomplètes...), (2) aux incertitudes associées à l'estimation des expositions, notamment les estimations des teneurs en quartz dans les poussières issues des mines, (3) à la variabilité de toxicité des différentes formes de silice, notamment les particules de silice fraîchement fracturée comparativement aux particules vieilles ; (4) aux informations limitées concernant la taille des particules de silice cristalline dans les études épidémiologiques.

Tableau 114 : Elaboration d'une valeur environnementale de référence pour des expositions par inhalation à la silice cristalline (d'après OEHHA (2005))

Référence	<i>Hnizdo et Sluis-Cremer, 1993</i>	<i>Steenland et al., 1995b</i>	<i>Hughes et al., 1998</i>	<i>Chen et al., 2001</i>	<i>Churchyard et al., 2004</i>
Type d'étude	Etude clé	Etude de soutien	Etude de soutien	Etude de soutien	Etude de soutien
Population étudiée	2 235 mineurs d'or blancs sud-africains	3 330 mineurs d'or américains	1 809 travailleurs de la terre de diatomée	3 010 mineurs d'étain chinois	510-520 mineurs d'or noirs sud-africains
Exposition	Inhalation en milieu de travail				
Effets critiques	Silicose (313 mineurs) (14 %)	Silicose (170 mineurs) (5,1%)	Silicose (81 travailleurs) (4,5%)	Silicose (1 015 travailleurs) (33,7%)	Silicose (93 cas)
LOAEL (mg.m ⁻³ -années)	[P] 3 [SC] 0,6	[SC] 0-0,2	[SC] >1 ; ≤ 3	[PTC] 10-19,99	[SC] 0-0,80
NOAEL (mg.m ⁻³ -années)	[P] 2	Indéterminé	[SC] ≤1	[PTC] ≤10 [SC] ≤ 0,36	Indéterminé
BMCL ₀₁ ou BMCL ₀₅ (mg.m ⁻³ -années)	BMCL₀₁ [P] 2,12 [SC] 0,636	BMCL₀₁ [SC] 0,34	/	BMCL₀₁ [SC] 0,132	BMCL₀₅ [SC] 0,673
Fréquence d'exposition	8h/j ; 5j/sem	8h/j ; 5j/sem	8h/j ; 5j/sem	8h/j ; 5j/sem	270 journées de travail /an
Durée d'exposition	24 ans en moyenne [10-39 ans]	9 ans en moyenne [3-36 ans]	11,5 ans en moyenne [1-45 ans]	2,2 ans pour le groupe NOAEL	21,8 ans en moyenne [6,3-34,5 ans]
Concentration moyenne d'exposition (µg.m ⁻³ -années) (BMCL ₀₁ ou NOAEL x10/20 x 5/7 x 48/52)	[SC] 235	[SC] 112	[SC] ≤ 330	[SC] ≤ 40	[SC] ≤ 249
Concentration équivalente humaine (HEC) (µg.m ⁻³)	[SC] 9,8 (235 / 24 ans)	[SC] 12,4 (112 / 9 ans)	[SC] 29 (330 / 11,5 ans)	[SC] 18 (40 / 2,2 ans)	[SC] 11,4 (249 / 21,8 ans)
Facteur d'incertitude global (UF)	UF = 3 (UFL = Ø ; UF _S = 1 ; UF _A = 1 ; UF _H = 3)	UF = 3 (UFL = Ø ; UF _S = 1 ; UF _A = 1 ; UF _H = 3)	UF = 10 (UFL = 3 ; UF _S = 1 ; UF _A = 1 ; UF _H = 3)	UF = 3 (UFL = Ø ; UF _S = 1 ; UF _A = 1 ; UF _H = 3)	UF = 3 (UFL = Ø ; UF _S = 1 ; UF _A = 1 ; UF _H = 3)
Valeur de référence par inhalation pour la SC alvéolaire (PM ₄) (µg.m ⁻³)	3 (considérant que P contient 30% de SC)	4	3	6 ³	4

(P : Poussière ; SC : Silice cristalline ; PTC : Poussière totale mesurée dans l'étude de Chen et al. (2001) ; UFL : Extrapolation à partir d'un LOAEL ; UF_S : extrapolation à partir d'une exposition subchronique ; UF_A : variabilité inter-espèce ; UF_H : variabilité intra-espèce)

14.2.2 Autres valeurs

Aux États-unis, d'autres États ont également défini des valeurs limites environnementales pour la silice cristalline. Le Tableau 115 ci-dessous présente ces différentes valeurs.

Tableau 115 : Valeurs limites d'exposition à long terme pour la population générale en fonction du risque de silicose aux États-unis (d'après EWG (2014))

État	Californie	Minnesota	New Jersey	Texas	Vermont*	New York*
Valeur limite (µg.m⁻³)	3	3	3	2	0,12	0,06
Type de valeur limite	chronic reference exposure level	chronic health-based value	long-term reference concentration	chronic reference value	hazardous ambient air standard (annual)	annual guideline concentration
Mesure	PM4	PM4	PM10	PM4	PM10	PM10

* Limites d'exposition de la population générale calculées par les organismes d'État à partir des valeurs d'exposition professionnelle établies par l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH).

15 Moyens de prévention

15.1 Rappel et hiérarchisation des mesures générales de prévention

Dans la réglementation française actuelle, la prévention des risques liés à l'exposition aux poussières de silice cristalline repose sur les règles générales de prévention du risque chimique. Mais l'inclusion des travaux exposant à la silice cristalline dans l'annexe I de la directive 2004/37/CE, c'est-à-dire comme cancérigène, impose des mesures de prévention plus contraignantes.

Chaque fois que l'usage et le procédé le permettent, l'employeur doit en priorité chercher à substituer la silice cristalline ou le procédé en générant par des produits ou procédés pas ou moins dangereux.

La silice cristalline étant naturellement présente dans des produits naturels (granulats...), elle ne peut pas toujours être substituée. Dans ce cas, l'employeur doit assurer que la production et l'utilisation ont lieu dans un système clos, dans la mesure où cela est techniquement possible.

Si l'application d'un système clos n'est pas techniquement possible, l'employeur doit s'assurer que le niveau d'exposition des travailleurs est réduit à un niveau aussi bas qu'il est techniquement possible. L'exposition ne doit pas dépasser la valeur limite.

Dans tous les cas d'utilisation d'un agent cancérigène ou mutagène, l'employeur applique toutes les mesures suivantes :

- a) la limitation des quantités d'un agent cancérigène ou mutagène sur le lieu de travail;*
- b) la limitation, au niveau le plus bas possible, du nombre de travailleurs exposés ou susceptibles de l'être;*
- c) la conception des processus de travail et des mesures techniques, l'objectif étant d'éviter ou de minimiser le dégagement d'agents cancérigènes ou mutagènes sur le lieu de travail;*
- d) l'évacuation des agents cancérigènes ou mutagènes à la source, l'aspiration locale ou la ventilation générale appropriées compatibles avec le besoin de protéger la santé publique et l'environnement;*
- e) l'utilisation de méthodes de mesure existantes appropriées des agents cancérigènes ou mutagènes, en particulier pour la détection précoce des expositions anormales résultant d'un événement imprévisible ou d'un accident;*
- f) l'application de procédures et de méthodes de travail appropriées;*
- g) des mesures de protection collectives et/ou, lorsque l'exposition ne peut être évitée par d'autres moyens, des mesures de protection individuelles;*
- h) des mesures d'hygiène, notamment le nettoyage régulier des sols, murs et autres surfaces;*
- i) l'information des travailleurs;*
- j) la délimitation des zones à risque et l'utilisation de signaux adéquats d'avertissement et de sécurité, y compris les signaux « défense de fumer » dans les zones où les travailleurs sont exposés ou susceptibles d'être exposés à des agents cancérigènes ou mutagènes;*
- k) la mise en place de dispositifs pour les cas d'urgence susceptibles d'entraîner des expositions anormalement élevées;*
- l) les moyens permettant le stockage, la manipulation et le transport sans risque, notamment par l'emploi de récipients hermétiques et étiquetés de manière claire, nette et visible;*
- m) les moyens permettant la collecte, le stockage et l'évacuation sûrs des déchets par les travailleurs, y compris l'utilisation de récipients hermétiques et étiquetés de manière claire, nette et visible. »*

15.2 Principales mesures de prévention

L'INRS rappelle dans son dossier « Silice cristalline » les principales mesures de prévention à mettre en œuvre (INRS, 2018b) :

- « Effectuer les opérations générant une exposition dans des systèmes clos mis en dépression et aussi étanches que possible (par exemple des broyeurs et des bandes transporteuses soigneusement capotés et mis en dépression dans les carrières).
- Adopter si possible des méthodes de travail ne générant pas ou que peu de poussières comme le travail à l'humide. Dans le cas d'outils tournants comme les scies circulaires, le travail à l'humide permet de diminuer les émissions de poussières mais pas de les supprimer et les expositions peuvent rester significatives.
- Équiper les postes de travail d'un dispositif de captage à la source des poussières (dispositif intégré au procédé ou à l'outillage) lorsque les opérations ne peuvent être effectuées en système clos. ; raccorder les outils aspirants à des système d'aspiration à haute dépression.
- Effectuer les travaux exposant aux poussières de silice dans des locaux séparés avec un accès restreint (cabine de ponçage ventilée).
- Vérifier régulièrement le fonctionnement des dispositifs de ventilation.
- Lorsque les conditions de travail le nécessitent et que les mesures de protection collective ne suffisent pas à éliminer le risque (par exemple sur les chantiers), mettre à la disposition du personnel des EPI adaptés : appareil de protection respiratoire (en fonction de l'exposition attendue et de la durée des travaux, il est conseillé d'utiliser un appareil filtrant à ventilation libre ou assistée, équipé de filtre antiparticules de classe 3 ou un appareil isolant), combinaison à capuche jetable de type 5, lunettes.
- Contrôler régulièrement l'empoussièrement de l'atmosphère de travail et à chaque changement important de modes opératoires.
- Procéder au nettoyage régulier des lieux de travail (à l'aide d'un aspirateur équipé d'un filtre à très haute efficacité ou de linges humides).
- Mettre en œuvre les mesures d'hygiène (ranger et laver les vêtements de travail séparément des autres vêtements).
- Former et informer le personnel.
- Mettre en œuvre le suivi individuel de l'état de santé des salariés exposés et le suivi post-professionnel. »

L'IRSST a également établi un guide de prévention de l'exposition des travailleurs à la silice à l'intention des entreprises du secteur de la transformation du granit et autres matériaux contenant du quartz (IRSST et al., 2010). Il présente les principes de base permettant la diminution de l'exposition des travailleurs à cette substance : travail à l'humide, ventilation générale et locale. L'efficacité de ces moyens combinés (humide et captage à la source) est rappelée.

15.3 Guides sectoriels

Plusieurs fédérations professionnelles ont édité des guides sectoriels visant à rappeler les bonnes pratiques et mesures de prévention à mettre en place.

Dans le cadre du réseau NEPSI (Cf. chapitre 5.1.1.4), un guide de bonnes pratiques sur la protection de la santé des travailleurs dans le cadre de la manipulation et de l'utilisation de la silice cristalline et des produits qui en contiennent a été édité (EU-NEPSI, 2016).

Ce guide présente notamment en annexe une liste de procédés générateurs de particules fines qui pourraient entraîner une exposition à la silice cristalline alvéolaire pour plusieurs secteurs d'activité : production du ciment, production du verre et de la laine minérale, production des céramiques, industrie de la fonderie, industrie du béton manufacturé.

Il liste également des fiches d'action décrivant des techniques de bonnes pratiques pour diverses tâches usuelles. Les fiches d'actions générales s'appliquent à toutes les industries signataires de l'Accord. Des fiches d'action spécifiques décrivent des tâches qui concernent un nombre limité de secteurs industriels, et précisent pour ces tâches : les conditions d'accès au lieu de travail, la conception et équipement, les modalités d'entretien du matériel, les contrôles et essais à réaliser ainsi que la fréquence de ces opérations, les mesures de nettoyage et propreté, les équipements de protection individuelles et conditions d'utilisation, la formation et la supervision.

Ces fiches apportent des précisions notamment sur la conception du réseau d'aspiration, la conception des équipements d'extraction des poussières, la maîtrise de l'empoussièrement, les conditions de réalisation de découpe à sec des saignées à l'aide de rainureuses électriques, les conditions de réalisation de découpe et polissage à sec à l'aide de meuleuses et de fraises d'angle portatives, les conditions de réalisation de polissage à sec du béton à l'aide de rectifieuses planes électriques, les conditions de réalisation de ponçage à sec à l'aide d'appareils électriques portatifs, les conditions de traitement par voie humide de pièces minérales contenant de la silice cristalline à l'aide d'outils électriques portatifs, etc.

Le site internet du réseau (<https://www.nepsi.eu>) met également à disposition des vidéos PIMEX (Picture Mix Exposure). Ces vidéos permettent de suivre l'exposition en couplant les images d'une caméra filmant un travailleur remplissant sa tâche avec une mesure simultanée de l'exposition à la poussière du travailleur. Bien que ces mesures d'exposition en temps réel ne sont pas des mesures de silice cristalline, cet outil permet d'apprécier en temps réel l'efficacité de certains gestes professionnels ou mesures de prévention mise en œuvre sur les concentrations en poussières. Cet outil peut donc être utilisé comme outil de sensibilisation des travailleurs et employeurs à l'intérêt de la mise en place de procédures de travail ou moyens de prévention permettant de réduire les niveaux d'exposition.

Dans le secteur du BTP, des lignes directrices ont été éditées par la Commission Européenne à l'attention des inspecteurs du travail sur la gestion des risques résultant de l'exposition des travailleurs à la silice cristalline alvéolaire sur les chantiers de construction (Commission, 2016). La deuxième partie de ce document renseigne sur les mesures de prévention qui pourraient être utilisées dans le cadre d'opérations spécifiques pour réduire l'exposition à la silice cristalline alvéolaire, et donc réduire les risques pour les travailleurs.

Le document recommande aux inspecteurs du travail d'être à l'affût de nouveaux procédés qui pourraient donner lieu à d'importantes émissions de silice cristalline en mentionnant l'exemple de l'installation de béton texturé ou imprimé, qui reproduit des pierres telles que l'ardoise et la dalle, le carrelage, de la brique et même du bois dont le procédé d'installation peut générer des niveaux importants de poussière de béton.

Ce document précise des dispositions de prévention pour les activités suivantes :

- Découpe de bordures de trottoir, de blocs et de pavés de béton à l'aide d'une scie à maçonnerie à tronçonner ;
- ciselage du béton et raclage du mortier ;
- découpe de tuiles avec une scie à tronçonner ;
- Décroûtage ou meulage de sols en béton à l'aide d'outils à main ;
- Marteau piqueur à main dans un espace clos (sans ventilation) ;
- Perçage de trous de petit diamètre dans les sols, murs et plafonds en béton ;
- Carottage à sec ;
- Carottage à l'humide ;
- Sablage sous pression ;
- Enlèvement des petits gravats, de la poussière et des débris ;
- Scie à maçonnerie d'établi ;

- Ponçage des murs ;
- Ponçage des planchers de béton ;
- Démolition à l'aide de véhicules utilitaires.

Dans le secteur des industries extractives, un guide méthodologique édité par le MIF, le SFIC et l'UNPG précise des moyens de prévention et protection collective permettant d'agir sur la problématique globale d'émission des différentes formes de poussières (MIF *et al.*, 2017). Ce document mentionne notamment différentes modalités d'abattage de poussières à l'humide (arrosage⁵³, atomisation, nébulisation), selon l'activité :

- Poste primaire : la pulvérisation sous pression et le système de ventilation dirigé permettent de capter la majorité des poussières, avec 0,1 à 0,3 % d'eau ajoutée par tonne de matériau ;
- Poste secondaire : l'eau sous pression ou atomisation permet d'abattre les poussières, avec d'autant plus de succès que le confinement est bien réalisé ;
- Criblage et points de transfert : l'atomisation et la nébulisation sont les techniques les plus adaptées pour combattre le niveau général d'empoussièrement, puisque la poussière est alors remise en suspension dans l'air et ne peut être retenue à la source (problème de colmatage pour les cribles, et bien souvent dimensions insuffisantes des goulottes). Des caissons de décompression sont fortement recommandés dans le cas des transferts.

Il est également précisé les règles à observer quant à l'ajout parfois nécessaire d'un tensio-actif (notamment pour optimiser l'abattage des poussières de silice), l'optimisation de la taille des gouttelettes en fonction de la taille des poussières à abattre, de l'optimisation de la vitesse de projection des gouttelettes, etc.

⁵³ Arrosage = eau basse pression répandue sur une piste avec du matériel agricole

Atomisation = eau basse pression (moins de 3 bars) pulvérisée avec de l'air comprimé

Nébulisation = eau haute pression (plus de 50 bars) projetée en brouillard pour particules fines

16 Risques pour le travailleur

La finalité d'une évaluation des risques sanitaires est d'apporter par une démarche transparente des éléments d'aide à la décision dans un contexte d'incertitudes sur l'ampleur des impacts sanitaires d'une exposition à des agents potentiellement dangereux.

La démarche d'évaluation des risques comporte quatre étapes théoriques visant à répondre à un certain nombre de questions.

- Identification des dangers (ou potentiel dangereux) : quel(s) agent(s), et quel(s) effet(s) néfaste(s) pour chaque agent et mode de contact ?
- Choix des valeurs toxicologiques de référence (VTR) : quel est le lien entre l'exposition à un agent dangereux et ses effets sur la santé ?
- Évaluation des expositions des populations : quelles populations, quels lieux, quelles voies, quels niveaux et quelle durée ?
- Caractérisation du risque sanitaire : quelle probabilité de survenue du danger pour un individu, dans une population donnée ?

L'OSHA (OSHA, 2016), a calculé plusieurs excès de risques en fonction de différents paramètres sanitaires : mortalité par cancer du poumon, mortalité par silicose et maladies respiratoires non malignes ou morbidité par silicose.

L'excès de risques pour la mortalité par pathologies rénales a été considéré par le groupe de travail comme trop incertain, du fait d'un paramètre sanitaire trop générique. En effet la mortalité par pathologies rénales ne renseigne pas sur le mécanisme d'action qui est possiblement lié à d'autres pathologies pouvant provoquer une insuffisance rénale (diabète par ex.). Il n'y a aucune prise en compte des facteurs de risque classiques de l'insuffisance rénale. Pour les autres paramètres sanitaires pris en compte par l'OSHA, le groupe de travail a considéré la démarche et la méthodologie suivie pertinentes (Cf § 14.1.2).

L'OSHA a calculé des excès de risques individuels pour les travailleurs exposés à différentes valeurs cibles d'exposition (0,100 mg.m⁻³, 0,05 mg.m⁻³ et 0,025 mg.m⁻³ de silice cristalline alvéolaire) en supposant une exposition des travailleurs tout au long de leur vie professionnelle, c'est-à-dire 45 ans. Pour les estimations du risque de mortalité, l'OSHA a utilisé des modèles développés par divers chercheurs et utilisé une table de mortalité.

Quel que soit le paramètre sanitaire considéré, les excès de risques individuels associés à une exposition professionnelle de 45 ans à 0,025 mg.m⁻³ sont supérieurs à 1 pour 1000, et supérieurs à 10 pour 1000 s'ils sont associés à une exposition professionnelle de 45 ans à 0,1 mg.m⁻³.

D'après la caractérisation de l'exposition professionnelle en France, entre 23 000 et 30 000 travailleurs seraient exposés au-delà de 0,1 mg.m⁻³, et **plus de 60 000 travailleurs seraient exposés au-delà de 0,025 mg.m⁻³** (Cf. chapitre 9).

L'ensemble des informations recueillies par le biais de l'analyse bibliographique, des données d'expositions, des enquêtes SUMER, des matrices emplois-exposition, des données relatives aux maladies professionnelles, des données issues du RNV3P, etc., convergent pour identifier les **secteurs d'activité les plus à risques d'être exposés à la silice cristalline : la construction, la métallurgie, la fabrication produit minéraux non métalliques, les industries extractives.**

Actuellement les données sont insuffisantes pour élaborer des relations doses réponse pour d'autres effets critiques que la silicose ou le cancer du poumon ou pour prendre en compte les effets liés à différents états de la silice cristalline (fraichement fracturée ou non). De ce fait, le groupe de travail a estimé qu'il n'était pas pertinent de réaliser une évaluation quantitative des risques sanitaires

complémentaire compte tenu des risques déjà identifiés, et que l'ensemble des données disponibles sont suffisantes pour **conclure à l'existence d'un risque sanitaire particulièrement élevé (supérieur à 1 pour 1 000)⁵⁴ pour la population professionnelle exposée à la silice cristalline. La valeur actuelle de la VLEP-8h de 0,1 mg.m⁻³ (VLEP-8h actuellement en vigueur en France pour le quartz et nouvellement définie en Europe pour la silice cristalline alvéolaire) n'est pas suffisamment protectrice.**

⁵⁴ Pour information cette valeur est 10 à 100 fois supérieure aux valeurs classiquement utilisées pour la gestion d'un risque (Dankovic et Whittaker, 2015 ; NIOSH, 2017 ; 2018 ; Anses, 2017)

17 Conclusions

L'objectif de cette expertise était de mettre à jour les connaissances concernant les dangers, les expositions et les risques sanitaires relatifs à la silice cristalline, en vue de proposer des mesures de prévention et de réduction des risques.

La silice cristalline (ou dioxyde de silicium, SiO₂) est un minéral naturellement présent dans la croûte terrestre. Parmi les trois polymorphes les plus fréquemment rencontrés, le quartz est le plus courant puis la cristobalite et la tridymite. Le quartz est présent dans la plupart des types de roches, de l'état de traces à des teneurs supérieures à 90 % comme dans les sables par exemple. La cristobalite est quant à elle présente naturellement dans les roches volcaniques ou les bentonites⁵⁵. La tridymite est plus rare que les deux autres formes. La silice cristalline est présente dans la plupart des matériaux naturels d'origine minérale à des teneurs supérieures à 0,1 %.

Histoire et sociologie de la connaissance des risques sanitaires associés aux expositions à la silice cristalline

La silicose pulmonaire a longtemps représenté la (quasi-)totalité des risques sanitaires associés aux expositions à la silice cristalline. Sa reconnaissance mondiale à l'occasion de la Conférence internationale de Johannesburg en 1930 comme pathologie professionnelle associée principalement au secteur minier marque une avancée considérable dans l'histoire de la santé au travail. Cette conférence a toutefois imposé une définition restrictive de la silicose, en concentrant les connaissances sur le seul secteur minier, au détriment d'une prise en compte des risques dans d'autres secteurs d'activité où les salariés sont exposés à la silice cristalline, en négligeant des formes aiguës ou précoces de la silicose, et en retardant l'étude des liens possibles entre les expositions à la silice cristalline et d'autres effets sanitaires tels que les pathologies auto-immunes.

Fort de ces enseignements, le travail conduit, au même titre que les travaux récents d'autres agences sanitaires telles que l'OSHA (2016), s'est attaché à proposer une vue plus représentative de la diversité des formes d'exposition à la silice cristalline et des pathologies que celles-ci peuvent occasionner.

Etude de filière

Du fait de son ubiquité, l'étude de filière a mis en évidence que de très nombreux secteurs sont concernés par une exposition des travailleurs à la silice cristalline. Les principaux secteurs d'activité concernés sont les industries extractives (minéraux industriels, matériaux de construction, ressources minérales océaniques, minerais et métaux), puis les secteurs utilisateurs et les secteurs transformateurs des matières premières extraites. Les ressources secondaires⁵⁶ sont aussi concernées par la silice cristalline notamment par le biais du recyclage des déchets du BTP.

L'ensemble des carrières et mines est concerné par les expositions à la silice cristalline, mais à des échelles différentes selon la teneur en silice cristalline des matières extraites. Ainsi certaines d'entre elles, comme les sables extra-siliceux, le quartz et le silex, sont extraites pour leur teneur élevée en silice cristalline (> 90 %) ; alors que d'autres contiennent entre moins de 1% (calcaire) à environ

⁵⁵ Les bentonites sont des argiles colloïdales, souvent générées par la modification d'un tuf (type de roche à structure vacuolaire) ou d'une cendre volcanique.

⁵⁶ Ressource issue de déchets ou de coproduits industriels pouvant venir en substitution des ressources primaires extraites des carrières.

60 % (schistes) de silice cristalline. Les granulats⁵⁷ peuvent quant à eux contenir jusqu'à 80 % de silice cristalline.

En France, les matériaux de construction, et plus particulièrement les granulats, représentent environ 330 millions de tonnes extraites par an soit 95 % des matériaux extraits. Les minéraux industriels à très forte teneur en silice cristalline (tous types), à l'instar des autres minéraux industriels, représentent environ 8 millions de tonnes extraites.

La silice industrielle, ainsi que les matières minérales et matériaux contenant de la silice sont utilisés en tant que matière première, additif ou auxiliaire technologique avec ou sans transformation, dans une multitude d'applications (verrerie, fonderie, chimie, caoutchoucs, peintures, construction avec en particulier bétons, parements funéraires, etc.). La silice cristalline se retrouve donc dans une grande variété de produits de consommation courante pouvant être à l'origine d'une exposition de la population générale.

Concernant plus particulièrement la filière des plans de travail en pierre artificielle, aucun site de fabrication de plans de travail n'a été identifié sur le territoire français. Ces plans de travail sont fabriqués dans d'autres pays européens, notamment l'Espagne, puis importés en France sous forme de tranches où ils sont stockés, découpés et rectifiés à façon, puis installés chez le particulier. Des retouches peuvent être réalisées à la marge par des marbriers ou cuisinistes chez le particulier.

Les secteurs d'activité intervenant en milieu naturel, dès lors qu'une manipulation des sols est mise en œuvre, peuvent également être concernés par des expositions à la silice cristalline, en fonction de la nature du sol et des interventions. C'est notamment le cas pour les activités de terrassement, de perçage de tunnel ou agricoles lors de la préparation des terres, des opérations de récolte, ou de l'exploitation des systèmes d'irrigation.

Méthodes de mesure en hygiène industrielle

Concernant les méthodes de mesure normalisées pour la silice cristalline, il existe une grande variété de dispositifs pour le prélèvement individuel en fraction alvéolaire. Les études de comparaison n'ont pas mis en évidence de différence significative entre ces dispositifs de prélèvement en termes de résultats, même si certains apparaissent plus sensibles à la granulométrie des particules collectées. Les dispositifs à haut débit de prélèvement ($> 4 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$) permettent de collecter des quantités de matière plus importantes notamment lors de prélèvement sur des tâches de courte durée. Certains dispositifs permettent par ailleurs de réaliser une analyse directe, sans préparation, des supports de collecte, limitant la variabilité au niveau des résultats d'analyse. En fonction du contexte d'exposition, un dispositif sera préféré à un autre.

D'un point de vue analytique, la teneur en silice cristalline peut être évaluée par diffraction des rayons X (DRX) ou par spectroscopie infra-rouge à transformée de Fourier (IRTF). Bien que les performances des deux techniques soient équivalentes, l'analyse par DRX présente l'avantage de permettre d'identifier, en plus de la silice cristalline, les phases minérales présentes dans les échantillons dont la composition est inconnue. Cette situation est fréquente notamment dans le secteur du BTP, moins dans le cas des industries extractives pour lesquelles le matériau est généralement mieux connu. De plus, la connaissance des autres phases minérales permet de mieux prendre en compte les éventuelles interférences analytiques.

Données d'exposition à la silice cristalline et caractérisation de l'exposition professionnelle en France

⁵⁷ Petits morceaux de roche (<125 mm) destinés à réaliser des ouvrages de travaux publics, de génie civil et de bâtiment (d'après audition FNTP, 2015).

Matériau granulaire utilisé dans la construction. Un granulats peut être naturel, artificiel ou recyclé (norme EN 13043, d'après audition FNTP, 2015).

La valeur limite d'exposition professionnelle sur 8h (VLEP-8h) est de 0,1 mg.m⁻³ en France pour le quartz, et de 0,05 mg.m⁻³ pour la cristobalite et la tridymite.

D'après l'enquête SUMER 2017, en France près de 365 000 travailleurs seraient exposés à la silice cristalline, ce qui correspond à environ 1,47 % de l'ensemble des salariés, tout secteur d'activité confondu, soit une légère augmentation par rapport aux données de l'enquête de 2010⁵⁸.

Les données d'exposition analysées dans le cadre de cette expertise proviennent de plusieurs sources : données d'exposition des bases de données COLCHIC et SCOLA, des matrices emplois-expositions et de la littérature scientifique. L'ensemble de ces données d'exposition convergent pour indiquer que quatre secteurs d'activité sont plus particulièrement concernés, avec des niveaux d'exposition à la silice cristalline plus élevés et des dépassements fréquents des valeurs limites actuelles :

- La construction ;
- La Fabrication de produits minéraux non métalliques ;
- La Métallurgie ;
- Les industries extractives.

Il s'agit de secteurs d'activité « historiques », au sens où les expositions y sont documentées depuis plusieurs années.

D'après les données issues des bases de données COLCHIC et SCOLA, les tâches les plus exposantes sont les travaux de gros œuvre et les tâches d'usinage, assemblage dans le secteur de la construction de bâtiment, la conduite et surveillance de mélangeurs dans la fabrication de carreaux de céramiques.

Les métiers dont les niveaux d'exposition dépassent le plus fréquemment la valeur limite actuelle sont : finisseur (secteur construction d'autres ouvrages de génie civil), maçon-monteur industriel (secteur construction d'autres bâtiments), palettiseur (secteur Fabrication d'éléments en béton pour la construction), tailleur de pierre-marbrier (secteur taille, façonnage et finissage de pierres), ouvrier de finition (ébarbage, fonderie (secteur fonderie de fonte)), ébarbeur-ébavureur (métallurgie (secteur fonderie de fonte)).

L'analyse de ces données n'a pas mis en évidence de secteurs d'activité « émergents » en matière d'exposition à la silice cristalline.

Les données des enquêtes SUMER 2010 et 2017 ont été croisées avec les données d'exposition des bases COLCHIC et SCOLA sur la période 2007-2016. Parmi les effectifs pris en compte, représentant 74 à 87 % de la population exposée à la silice cristalline dans SUMER, entre 23 000 et 30 000 travailleurs seraient exposés à la silice cristalline à des niveaux excédant 0,1 mg.m⁻³ (dont près de 66 à 75 % sont issus du secteur de la construction) et plus de 60 000 travailleurs seraient exposés à des niveaux excédant 0,025 mg.m⁻³ (dont 61 à 69 % issus du secteur de la construction).

En croisant les données des enquêtes SUMER avec les données d'exposition des bases COLCHIC et SCOLA correspondant aux dates de réalisation de ces enquêtes (périodes 2007-2009 et 2015-2016 pour les enquêtes de 2010 et 2017 respectivement), le nombre et la proportion de travailleurs exposés à des niveaux de silice cristalline excédant les valeurs de 0,1 ; 0,05 ou 0,025 mg.m⁻³ sont en augmentation, notamment pour les secteurs suivants : « industries extractives », « industrie chimique », « fabrication d'autres produits minéraux non métalliques », « métallurgie », « fabrication de produits métalliques, à l'exception des machines et des équipements », et les secteurs du « génie civil » et des « travaux de construction spécialisés ».

⁵⁸ En 2010, la proportion de salariés exposés à la silice cristalline était de 1,36 %.

Les quelques études disponibles dans la littérature visant à évaluer l'exposition ou bien l'émissivité lors d'activités d'usinage des plans de travail en pierres artificielles soulignent des niveaux d'exposition particulièrement importants lors de la réalisation de certaines tâches comme le chanfreinage et le polissage.

Dans le secteur agricole, quelques études mettent en évidence des expositions à la silice cristalline pouvant, selon la nature du sol et les conditions d'exposition, excéder la valeur de $0,1 \text{ mg.m}^{-3}$.

De manière générale, les niveaux d'exposition sont significativement abaissés par un travail à l'humide et/ou un captage à la source. Cependant, l'utilisation de l'une ou l'autre de ces techniques ou l'association des deux n'est pas toujours suffisante, les niveaux résiduels pouvant conduire au dépassement des VLEP actuelles. L'efficacité de la réduction des niveaux d'empoussièrement est en effet variable, et dépend des outils et des dispositifs utilisés.

Certaines études soulignent que le taux de quartz dans les poussières alvéolaires n'est pas systématiquement corrélé au taux de quartz dans les matériaux bruts, et ce quel que soit le secteur d'activité. Plusieurs études mettent en évidence des niveaux d'exposition particulièrement élevés en silice cristalline ($> 0,1 \text{ mg.m}^{-3}$), même pour des niveaux en « poussières alvéolaires sans effet spécifique » relativement bas. Ainsi, le respect de la valeur limite existante pour les « poussières alvéolaires sans effet spécifique »⁵⁹, telle que définie par la réglementation, ne dispense pas de mesures d'exposition à la silice cristalline.

Les données sur la distribution granulométrique de la silice cristalline, et plus particulièrement sur sa présence dans les fractions les plus fines, sont actuellement très rares dans la littérature. Quelques études indiquent que les procédés mettant en œuvre une forte énergie peuvent émettre des quantités importantes en nombre de particules ultrafines (particules de diamètre $< 100 \text{ nm}$). Une étude préliminaire récente semble confirmer la présence de silice cristalline parmi ces particules ultrafines lors d'opérations de découpe de béton et granite. Seule une étude s'est intéressée à la distribution granulométrique massique de la silice cristalline sans faire état de la présence de particules ultrafines.

Hors influence directe de sources d'émission, les concentrations environnementales en silice cristalline dans l'air extérieur établies par différentes études (dont aucune n'a été réalisée en France) sont généralement comprises entre 1 et $3 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$. Ces niveaux sont influencés par l'environnement immédiat des prélèvements (par exemple présence d'un site industriel avec émissions de silice cristalline) et par les conditions climatiques et météorologiques pouvant conduire à des valeurs plus importantes qui, sauf cas exceptionnel, restent inférieures à $20 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$.

Il n'a pas été identifié de données d'exposition à proximité de travaux agricoles. En France, il n'existe pas de données d'exposition à la silice cristalline de riverains autour de sites industriels et d'extraction émetteurs de silice cristalline.

Effets sanitaires chez l'homme

Silicose et autres pathologies interstitielles

L'exposition professionnelle à la silice est associée de manière certaine à plusieurs atteintes pulmonaires, regroupant la silicose chronique, la silicose accélérée et la silico-protéinose. La définition médicolegale de la silicose remonte à la Conférence internationale de Johannesburg en 1930 et est fondée sur la présence dans le parenchyme pulmonaire de nodules fibro-hyalins caractéristiques, avec présence de particules faiblement biréfringentes en lumière polarisée en sa périphérie, ou nodules silicotiques. Cette définition a exclu les formes de lésions histologiques précoces et les formes ganglionnaires isolées de la silicose. Toutefois, plusieurs travaux montrent que les formes ganglionnaires isolées, avec présence de nodules silicotiques dans les ganglions hilaires ou médiastinaux, constituent une forme précoce de la silicose pulmonaire, dont elles sont un facteur de risque avéré, indépendamment des niveaux d'exposition cumulée à la silice cristalline.

⁵⁹ VLEP-8h réglementaire actuelle pour les poussières sans effet spécifique – fraction alvéolaire = 5 mg.m^{-3} (L'article R 4222-10 du Code du travail). Il est à noter que cette VLEP-8h est en cours de réactualisation.

Concernant la silicose, une relation dose-réponse significative a été établie de manière bien documentée, sur la base de données autopsiques, radiologiques (fondées sur la radiographie pulmonaire standard), et enfin sur des données de mortalité par silicose (à partir d'une exposition cumulée à la silice cristalline de 0,02 mg.m⁻³-années).

Si la dose cumulée d'exposition exprimée en mg.m⁻³-années, constitue le facteur le plus important dans le développement de la silicose, la progression de la pathologie augmente lentement pendant plusieurs décennies après arrêt de l'exposition, possiblement à cause de la poussière de silice cristalline encore retenue dans les poumons. Ainsi, l'arrêt de l'exposition ne permet pas nécessairement de prévenir le développement ou la progression de la pathologie. Les sujets atteints continuant d'être exposés une fois la maladie déclarée sont néanmoins plus susceptibles de voir leur pathologie progresser par rapport à ceux qui n'ont pas subi d'exposition additionnelle.

La présence d'une pneumopathie infiltrante diffuse (PID) de type fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) ou d'une sarcoïdose a été associée à une exposition à la silice cristalline, mais les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour expliquer ces relations de manière précise.

Plusieurs études ont souligné l'apport de la tomodensitométrie thoracique (TDM ou scanner thoracique) *versus* la radiographie pulmonaire (RP) standard dans le diagnostic de la silicose, avec une meilleure sensibilité, ainsi que pour certaines des pathologies associées, comme l'emphysème ou la présence d'une PID. Il n'existe toutefois pas d'étude permettant d'évaluer la spécificité de la TDM, ni d'établir une relation dose-réponse basée sur cet examen. Quelques protocoles de surveillance et de dépistage des travailleurs exposés à la silice cristalline ont été proposés, essentiellement basés sur la radiographie pulmonaire standard, mais aucune recommandation validée n'a été établie.

Cancer Broncho-pulmonaire (CBP) et autres cancers

Depuis le classement de la silice cristalline comme cancérogène pour l'Homme par le CIRC en 1997, confirmé en 2012, toutes les études publiées dans le domaine ont confirmé le lien entre la dose d'exposition cumulée à la silice cristalline et le développement du cancer broncho-pulmonaire (CBP). Le risque de CBP est majoré en présence d'une silicose pulmonaire, mais les études récentes ont également confirmé l'existence d'un risque significatif indépendamment de la silicose. Les limites de ces études concernent essentiellement la précision des reconstitutions de l'exposition à la silice cristalline et la prise en compte souvent insuffisante des facteurs de confusion (co-expositions, tabagisme).

Concernant la relation dose-réponse, aucun seuil n'est identifié. Le risque est significatif, même pour les niveaux d'exposition les plus faibles (à partir de 0,5 mg.m⁻³-années). Les études récentes montrent un effet additif voire multiplicatif du tabagisme sur le risque de CBP.

Concernant les autres cancers, aucune association avec une exposition à la silice cristalline n'est avérée, mais un lien avec les cancers digestifs est suggéré.

Pathologies respiratoires non malignes autres que la silicose

Concernant les pathologies respiratoires non malignes autres que la silicose – altérations des fonctions respiratoires sous forme de réduction des débits expiratoires, Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO), emphysème, tuberculose, il existe une relation dose-réponse significative pour la mortalité par pathologies respiratoires non malignes.

Les données des publications récentes utilisant des techniques d'étude de la fonction respiratoire par boucles débits-volumes, sont insuffisantes pour détecter une maladie des petites voies aériennes chez les sujets exposés à la silice cristalline.

Même si les silicotiques représentent une population à risque de tuberculose, des excès de tuberculose ont été observés chez les travailleurs exposés à la silice cristalline, en l'absence de silicose. Il n'existe quasiment pas de données récentes sur les autres infections à mycobactéries en lien avec une exposition à la silice cristalline. Le dépistage par tests sanguins immunologiques type

IGRA⁶⁰ (dosage de l'interféron gamma) dans un pays à faible prévalence de tuberculose est intéressant, surtout chez des ouvriers venant de pays à forte endémie de tuberculose et exposés aux poussières de silice cristalline, mais aucune donnée n'est disponible en France actuellement.

De nouveaux examens sont discutés pour le diagnostic précoce des pathologies bronchiques et alvéolaires (fraction exhalée du monoxyde d'azote (FeNO) et mesure de biomarqueurs dans le condensat de l'air expiré). Peu de données ont à ce jour été publiées et l'intérêt d'une surveillance des personnes exposées aux poussières de silice cristalline par ces méthodes reste à évaluer.

Pathologies rénales

L'association entre l'exposition à la silice cristalline et le risque de pathologie rénale a été investiguée dans plusieurs études. Un risque majoré de maladies rénales est souligné par les études, mais il est impossible d'affirmer qu'il est uniquement dû à la silice cristalline. En effet, la plupart de ces études ont estimé une association entre l'exposition à la silice cristalline et le risque de décès par insuffisance rénale sans tenir compte des causes sous-jacentes ou associées à l'insuffisance rénale (diabète, hypertension artérielle, co-exposition à des métaux lourds) à proprement parler, ni de la difficulté d'étudier l'insuffisance rénale du fait de son caractère tardif et asymptomatique et de l'absence habituelle de biopsie rénale permettant d'en faire un diagnostic précis.

Maladies auto-immunes

Concernant les maladies auto-immunes, l'existence d'une association significative entre une exposition à la silice cristalline et la sclérodémie systémique, le lupus systémique et la polyarthrite rhumatoïde est confirmée, en particulier chez les hommes. L'évolution récente des connaissances sur les vascularites à ANCA⁶¹, faisant de cette entité un ensemble hétérogène, ne permet pas de conclure à l'existence d'une association avec la silice cristalline. Les données actuelles sont insuffisantes pour établir une relation dose-réponse pour les pathologies auto-immunes.

Autres pathologies

L'existence d'une relation avec d'autres pathologies, notamment cardio-vasculaires, est évoquée sans qu'il soit possible de conclure spécifiquement sur le rôle des particules de silice cristalline.

Mécanismes d'action des particules de silice cristalline

Les principaux effets biologiques de la silice cristalline observés chez l'animal exposé par inhalation ou voie intra-trachéale sont la génération de réactions inflammatoires, de fibrose et de cancer. Les effets relatifs à l'inflammation sont compatibles avec l'activation d'une réponse immune et la facilitation d'un processus auto-immun. La silice cristalline induit une génotoxicité *in vivo*, et *in vitro* sur cultures cellulaires. En dépit du fait que les données disponibles aux faibles doses sont parcellaires, d'une part l'hypothèse d'absence de seuil reste la plus raisonnable compte tenu des données de génotoxicité évoquant à la fois un mécanisme direct et indirect et d'autre part, les effets génotoxiques semblent être dose dépendants.

Les effets inflammatoires dépendent des caractéristiques physicochimiques (taille, forme, chimie de surface) et de la distribution des contaminants à la surface des particules. Les relations entre les caractéristiques des échantillons et la nature des effets biologiques (par exemple internalisation des particules par les cellules, production d'espèces réactives de l'oxygène et de l'azote, activation de la réponse inflammatoire, lésions de l'ADN) sont à ce stade hypothétiques, et loin d'être complètement établies.

⁶⁰ IGRA : Interferon-Gamma Release Assays – Test de dépistage de l'infection tuberculeuse latente par détection de production d'interféron gamma.

⁶¹ Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies (anticorps anticytoplasmiques de neutrophiles)

Concernant l'intensité des réponses biologiques induites, les surfaces des particules de silice fraîchement fracturée sont plus réactives que les surfaces « âgées » du point de vue chimique. Peu de données sont disponibles sur l'origine de l'échantillon de silice cristalline utilisés dans les études expérimentales, les modalités de préparation notamment le broyage, la distribution granulométrique et les caractéristiques physico-chimiques, alors même que ces paramètres peuvent influencer les propriétés toxicologiques de la silice cristalline. L'étude des modifications de l'état de surface suggère que la variabilité du potentiel toxique du quartz – « Variability of quartz Hazard » en anglais – pourrait provenir, tant pour les études toxicologiques que pour l'exposition des travailleurs, du processus de génération des particules (qui détermine taille, forme et état de surface), du traitement thermique préalable, et des impuretés minérales et métalliques présentes. La distribution des sites réactifs à la surface des particules (radicalaires, acides, donnant liaison hydrogène), et notamment des groupes silanols semble aussi jouer un rôle important dans cette variabilité, ces derniers ayant une configuration particulière sur les surfaces fracturées.

Plusieurs questions restent ouvertes, notamment la relation entre inflammation et génotoxicité, la place de l'inflammation dans le cancer et dans les maladies auto-immunes.

Les données de la littérature sont insuffisantes pour évaluer le rôle de la fraction ultrafine dans la toxicité des échantillons des particules de silice cristalline. Toutefois, par analogie avec de la silice amorphe, la réactivité des particules ultrafines est présumée supérieure à celle des particules alvéolaires.

Risques pour les travailleurs

Les excès de risques individuels calculés par l'OSHA pour une exposition cumulée de 45 ans à la VLEP-8h actuelle (soit $0,1 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$) sont supérieurs à 1 pour 1000, que ce soit pour la mortalité par cancer du poumon, la mortalité par silicose et maladies respiratoires non malignes ou la silicose pulmonaire. Les excès de risques individuels calculés pour des expositions cumulées de 45 ans à $0,05$ et $0,025 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$, bien que plus faibles, sont toujours supérieurs à 1 pour 1000, quel que soit l'événement de santé considéré.

Pour rappel, d'après l'exploitation des données d'exposition et de prévalence réalisée dans l'expertise, entre 23 000 et 30 000 travailleurs seraient exposés à la silice cristalline à des niveaux excédant $0,1 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ et plus de 60 000 exposés à des niveaux excédant $0,025 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ en France.

Il faut également rappeler l'absence de prise en compte des pics d'exposition, fréquents en milieu professionnel, dans l'évaluation des risques sanitaires associés à une exposition cumulée à la silice cristalline. En effet, la capacité de ces pics à déclencher des désordres inflammatoires, cancérogènes et immunitaires respiratoires, indépendamment des niveaux cumulés d'exposition, reste actuellement mal connue.

Enfin, les travaux montrent l'absence de différence entre le quartz et la cristobalite concernant les effets sanitaires associés.

Risques pour la population générale

Les quelques données connues sur les niveaux d'exposition à la silice cristalline de la population générale ne permettent pas de réaliser une évaluation des risques sanitaires.

En conclusion, au regard des niveaux d'exposition observés actuellement en France et des excès de risques disponibles dans la littérature, l'existence d'un risque sanitaire particulièrement élevé (supérieur à 1 pour 1 000)⁶² pour la population professionnelle exposée à la silice cristalline est confirmée. La valeur actuelle de la VLEP-8h de $0,1 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ n'est pas suffisamment protectrice.

⁶² Pour information cette valeur est 10 à 100 fois supérieure aux valeurs classiquement utilisées pour la gestion d'un risque (Dankovic *et al.*, 2015 ; NIOSH, 2017; NIOSH, 2018; Anses, 2017b)

18 Recommandations

Prévention en milieu professionnel

Le GT tient en préambule à rappeler la nécessité d'appliquer la hiérarchie des mesures de prévention définies par la directive 2004/37/CE concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes ou mutagènes au travail. En effet, les « travaux exposant à la poussière de silice cristalline alvéolaire issue de procédés de travail », sont désormais considérés comme cancérigènes car ils ont été inscrits sur la liste des substances, préparations et procédés de l'annexe I de cette directive de 2004 par la directive (UE) 2017/2398 du 12 décembre 2017.

Le GT recommande plus particulièrement pour la protection de la population professionnelle :

- 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 cancérigènes.
- De réviser les VLEP pour la silice cristalline, compte tenu des risques sanitaires mis en évidence, sans faire de distinction entre les différents polymorphes.
- De mesurer la teneur en silice cristalline directement par prélèvement atmosphérique de la fraction alvéolaire, quel que soit le secteur d'activités concerné. L'exposition à la silice cristalline ne doit pas être extrapolée, ni à partir du taux de silice cristalline dans les matériaux bruts, ni à partir des résultats de mesures en « poussières alvéolaires sans effet spécifique » telles que définies par la réglementation. De même, les mesures en silice cristalline doivent être réalisées, indépendamment des niveaux mesurés en « poussières alvéolaires sans effet spécifique », y compris quand ces derniers sont inférieurs à leur VLEP.
- De choisir, comme méthode de mesure, le dispositif de prélèvement haut ou bas débit en fonction de ses limites intrinsèques et des caractéristiques du prélèvement (durée, concentration en silice attendue, présence potentielle de particules ultrafines), et d'utiliser la diffraction des rayons X (DRX) afin de mieux appréhender la problématique des interférences. L'analyse directe du support de prélèvement est à privilégier lorsque cela est possible.
- De généraliser la mise en place de mesures de prévention telles que le travail à l'humide et/ou le captage à la source en vérifiant systématiquement au préalable leur efficacité en fonction des outils et techniques utilisées, y compris dans les chantiers mobiles.
- De réaliser un effort de sensibilisation aux risques liés à l'exposition à la silice cristalline et aux mesures de prévention auprès des professionnels, et ce quel que soit le secteur d'activité, incluant aussi bien les secteurs traditionnels (extraction, BTP...) que les secteurs plus récents (exemple des secteurs mettant en œuvre des pierres artificielles...).

Surveillance médicale en milieu professionnel

Afin d'améliorer la prise en charge des travailleurs exposés, le GT recommande :

- 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 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.
- 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 cancérigènes broncho-pulmonaires.

- 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.
- 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 sclérodémie 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.

Toutes ces étapes apparaissent nécessaires à l'établissement de recommandations en matière de surveillance médicale des sujets exposés ou ayant été exposés professionnellement à la silice cristalline.

Réparation des maladies professionnelles

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.

Prévention en population générale

Le GT recommande pour la protection de la population générale :

- De surveiller dans le cadre de la réglementation relative aux Installations classées pour la protection de l'environnement (ICPE) pour les carrières, les émissions de silice cristalline, notamment à l'attention des riverains de ce type d'installation. Il recommande également que les données issues de cette surveillance soient centralisées et accessibles.
- De sensibiliser les particuliers utilisant des matériaux contenant de la silice cristalline ou réalisant des opérations de bricolage telles que découpe de carrelage ou de béton, ponçage de mortier, etc. aux risques liés à une exposition par inhalation à la silice cristalline. Cela peut supposer de développer de nouveaux moyens de communication et d'information sur les risques dans les points de vente et à destination des particuliers.

Amélioration des connaissances dans un objectif de prévention

Concernant la métrologie et les expositions, le GT recommande :

- De compléter l'étude de la prévalence des expositions à la silice cristalline dans les principaux secteurs concernés, notamment la construction, la métallurgie, les industries extractives, la fabrication de produits minéraux non métalliques.
- De documenter les expositions dans les secteurs peu investigués, tels que l'agriculture et les secteurs où sont réalisés des travaux incluant des phases courtes exposantes sur des matériaux tels que béton, granite, pierres artificielles.
- De mettre au point des méthodes de mesures normalisées pour l'environnement professionnel et général permettant à la fois de prélever les particules en fonction de leur taille et d'analyser la silice cristalline dans les différentes classes granulométriques, notamment celle des particules ultrafines, afin de mieux caractériser la répartition granulométrique de la silice cristalline.
- De mieux caractériser les procédés émissifs, en élaborant des matrices activité/émission/granulométrie.

- De documenter les concentrations environnementales en silice cristalline dans l'air extérieur, au travers d'études réalisées aussi bien en station de fond qu'à proximité de sites susceptibles de générer des aérosols contenant de la silice cristalline, tels que les axes routiers et chantiers BTP. Selon les résultats, l'intérêt d'inclure la silice cristalline dans le cadre de la surveillance de la qualité de l'air extérieur pourra être évalué.
- D'acquérir des données d'exposition en population générale *via* la réalisation de mesures dans le cadre des activités de bricolage par exemple,
- En fonction des données d'exposition recueillies, conduire une éventuelle évaluation des risques sanitaires en population générale.

En ce qui concerne l'épidémiologie, le GT recommande :

- D'intégrer de manière générale les formes ganglionnaires isolées tant dans les études cliniques qu'épidémiologiques portant sur les effets sanitaires de l'exposition à la silice.
- De poursuivre les études visant à clarifier l'association potentielle avec d'autres cancers, notamment les cancers digestifs.
- De mieux documenter les effets des co-expositions dans les pathologies malignes et non malignes associées à la silice cristalline.
- De mieux investiguer les pathologies rénales, auto-immunes et cardio-vasculaires en lien avec une exposition à la silice cristalline, en s'intéressant en particulier aux relations doses-réponses.
- De mener de nouvelles études épidémiologiques afin de mieux analyser les caractéristiques de l'exposition telles que le débit de dose, la distribution granulométrique, l'activité de surface des particules, qui sont susceptibles de moduler la réponse toxique.

Compte tenu des débits de dose très variables dans certains secteurs d'activité, notamment dans les secteurs avec des activités ponctuelles fortement émissives comme la construction ou la métallurgie, le CES recommande de mettre en place des études permettant de construire des relations « durée d'exposition / concentration en silice cristalline » associées à des tâches spécifiques.

En matière de toxicologie, le GT recommande :

- De documenter, dans les études expérimentales, l'ensemble des opérations de production des échantillons particuliers et de les caractériser notamment en matière de granulométrie et propriétés de surface.
- D'évaluer les effets associés et le rôle dans la cancérogénicité de la fraction ultrafine de la silice cristalline, par comparaison avec la fraction « alvéolaire ».
- De comparer les effets en utilisant des déterminants complémentaires à la masse de silice, plus adaptés aux particules ultrafines (nombre, surface spécifique).
- D'étudier les mécanismes de réponse des cellules à la silice cristalline par l'identification des voies de signalisation et des voies métaboliques activées : notamment en documentant 1) les effets immunogènes de la silice cristalline et son rôle possible dans la majoration des phénomènes d'auto-immunité, 2) les mécanismes de mort cellulaire.
- De réaliser des études dose-réponse des effets inflammatoires et des effets génotoxiques et de développer des modèles d'étude de la génotoxicité aux faibles doses.

Date de validation du rapport d'expertise collective par le groupe de travail et par le CES « évaluation des risques liés aux milieux aériens » : 14 mars 2019.

[La version papier signée par les président du GT et du CES est gardée dans le dossier d'archives de la saisine]

19 Bibliographie

- ACGIH. 2000. "Silica, crystalline-quartz." In *Documentation of TLVs and BEIs, 6th edn and supplements*. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists.
- ACGIH. 2010. Silica, Crystalline: alpha-Quartz and Cristobalite: TLV(R) Chemical Substances 7th Edition Documentation. . Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists. <https://www.acgih.org/forms/store/ProductFormPublic/silica-crystalline-alpha-quartz-and-cristobalite-tlv-r-chemical-substances-7th-edition-documentation>.
- AFNOR. 1993. NF EN 481 - Atmosphères des lieux de travail – Définition des fractions de taille pour le mesurage des particules en suspension dans l'air. La plaine Saint-Denis: AFNOR.
- AFNOR. 1995a. NF X43-295. Air des lieux de travail - Détermination par rayons X de la concentration de dépôt alvéolaire de silice cristalline. Échantillonnage par dispositif à coupelle rotative. . La plaine Saint-Denis: AFNOR.
- AFNOR. 1995b. NF X43-296. Détermination par rayons X de la fraction conventionnelle alvéolaire de la silice cristalline. Échantillonnage sur membrane filtrante. La plaine Saint-Denis: AFNOR.
- AFNOR. 2002. NF X43-243. Air des lieux de travail - Dosage par spectrométrie infrarouge à transformée de Fourier de la silice cristalline. Échantillonnage par dispositif à coupelle tournante ou sur membrane filtrante. . La plaine Saint-Denis: AFNOR.
- AFNOR. 2015a. NF ISO 16258-1. Air des lieux de travail — Fraction alvéolaire de la silice cristalline par diffraction de rayons X — Partie 1 : Méthode directe d'analyse sur filtre. La plaine Saint-Denis: AFNOR.
- AFNOR. 2015b. NF ISO 16258-2. Air des lieux de travail — Fraction alvéolaire de la silice cristalline par diffraction de rayons X — Partie 2 : Méthode indirecte d'analyse. La Plaine Saint Denis: AFNOR.
- Afsset. 2009. *Risques sanitaires liés à la présence de formaldéhyde - Etude de filières - Risques professionnels - Relation entre composition et émission - Avis de l'Afsset - Rapports d'expertise collective - disponible à : <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2004et0016Ra-3.pdf>*. Maisons-Alfort: Afsset.
- Akbar-Khanzadeh, F., and R. L. Brillhart. 2002. "Respirable crystalline silica dust exposure during concrete finishing (grinding) using hand-held grinders in the construction industry." *Annals of Occupational Hygiene* 46 (3):341-346. doi: 10.1093/annhyg/mef043.
- Akbar-Khanzadeh, F., S. A. Milz, C. D. Wagner, M. S. Bisesi, A. L. Ames, S. Khuder, P. Susi, and M. Akbar-Khanzadeh. 2010. "Effectiveness of dust control methods for crystalline silica and respirable suspended particulate matter exposure during manual concrete surface grinding." *Journal of occupational and environmental hygiene* 7 (12):700-711.
- Akbar-Khanzadeh, F., S. Milz, A. Ames, P. P. Susi, M. Bisesi, S. A. Khuder, and M. Akbar-Khanzadeh. 2007. "Crystalline silica dust and respirable particulate matter during indoor concrete grinding - Wet grinding and ventilated grinding compared with uncontrolled conventional grinding." *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* 4 (10):770-779. doi: 10.1080/15459620701569708.
- Akgun, M., and B. Ergun. 2018. "Silicosis in Turkey: Is it an Endless Nightmare or is There Still Hope?" *Turk Thorac J* 19 (2):89-93. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2018.040189.
- Albrecht, C., D. Hohr, P. Haberzettl, A. Becker, P. J. Borm, and R. P. Schins. 2007. "Surface-dependent quartz uptake by macrophages: potential role in pulmonary inflammation and lung clearance." *Inhal Toxicol* 19 Suppl 1:39-48. doi: 10.1080/08958370701492979.
- Albrecht, C., A. M. Knaapen, A. Becker, D. Hohr, P. Haberzettl, F. J. van Schooten, P. J. Borm, and R. P. Schins. 2005. "The crucial role of particle surface reactivity in respirable quartz-induced reactive oxygen/nitrogen species formation and APE/Ref-1 induction in rat lung." *Respir Res* 6:129. doi: 10.1186/1465-9921-6-129.
- Albrecht, C., R. P. Schins, D. Hohr, A. Becker, T. Shi, A. M. Knaapen, and P. J. Borm. 2004. "Inflammatory time course after quartz instillation: role of tumor necrosis factor-alpha and particle surface." *Am J Respir Cell Mol Biol* 31 (3):292-301. doi: 10.1165/rcmb.2003-0300OC.

- Allison, A. C., J. S. Harington, and M. Birbeck. 1966. "An examination of the cytotoxic effects of silica on macrophages." *J Exp Med* 124 (2):141-54.
- Amandus, H. E., R. M. Castellan, C. Shy, E. F. Heineman, and A. Blair. 1992. "Reevaluation of silicosis and lung cancer in North Carolina dusty trades workers." *Am J Ind Med* 22 (2):147-53.
- Amandus, H. E., C. Shy, S. Wing, A. Blair, and E. F. Heineman. 1991. "Silicosis and lung cancer in North Carolina dusty trades workers." *Am J Ind Med* 20 (1):57-70.
- Ameille, J., J.C. Dalphin, A. Descatha, and J. C. Pairon. 2006. "La bronchopneumopathie chronique obstructive professionnelle : une maladie méconnue." *Revue des Maladies Respiratoires* 23 (sup4):119-130. doi: RMR-09-2006-23-SUP4-0761-8425-101019-20064044.
- Andersson, L., I. L. Bryngelsson, C. G. Ohlson, P. Nayström, B. G. Lilja, and H. Westberg. 2009. "Quartz and dust exposure in Swedish iron foundries." *Journal of occupational and environmental hygiene* 6 (1):9-18.
- Andraos, C., W. Utembe, and M. Gulumian. 2018. "Exceedance of environmental exposure limits to crystalline silica in communities surrounding gold mine tailings storage facilities in South Africa." *Science of the Total Environment* 619-620:504-516. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.11.135.
- Anjilvel, L., and W. M. Thurlbeck. 1966. "The incidence of asbestos bodies in the lungs at random necropsies in Montreal." *Canadian Medical Association journal* 95 (23):1179-1182.
- Anses. 2016. *Évaluation du poids des preuves à l'Anses : revue critique de la littérature et recommandations à l'étape d'identification des dangers. Rapport d'étape. Avis et rapport d'expertise collective*. Maisons-Alfort: Anses, 100p.
- Anses. 2017a. *Rapport d'étude de l'Anses relatif aux Particules minérales allongées - Identification des sources d'émission et proposition de protocoles de caractérisation et de mesures (saisine n°2016-SA-0034)*. Maisons-Alfort: Anses, 164p.
- Anses. 2017b. *Valeurs limites d'exposition en milieu Professionnel - Document de référence pour l'élaboration de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel – Rapport d'expertise collective* Maisons-Alfort: Anses, 135p.
- Antao, V. C., G. A. Pinheiro, J. Kavakama, and M. Terra-Filho. 2004. "High prevalence of silicosis among stone carvers in Brazil." *Am J Ind Med* 45 (2):194-201. doi: 10.1002/ajim.10331.
- Antoine, G. 1935. "Répartition des poussières siliceuses dans les poumons." *Ann. Med. Lég.* 15:108-125.
- Arakawa, H., K. Fujimoto, K. Honma, N. Suganuma, H. Morikubo, Y. Saito, H. Shida, and Y. Kaji. 2008. "Progression from near-normal to end-stage lungs in chronic interstitial pneumonia related to silica exposure: long-term CT observations." *AJR Am J Roentgenol* 191 (4):1040-5. doi: 10.2214/ajr.07.3871.
- Arakawa, H., T. Johkoh, K. Honma, Y. Saito, Y. Fukushima, H. Shida, and N. Suganuma. 2007. "Chronic interstitial pneumonia in silicosis and mix-dust pneumoconiosis: its prevalence and comparison of CT findings with idiopathic pulmonary fibrosis." *Chest* 131 (6):1870-6. doi: 10.1378/chest.06-2553.
- Archer, J. D., G. S. Cooper, P. C. Reist, J. F. Storm, and L. A. Nylander-French. 2002. "Exposure to respirable crystalline silica in Eastern North Carolina farm workers." *American Industrial Hygiene Association Journal* 63 (6):750-755.
- Arredouani, M. S., A. Palecanda, H. Koziel, Y. C. Huang, A. Imrich, T. H. Sulahian, Y. Y. Ning, Z. Yang, T. Pikkarainen, M. Sankala, S. O. Vargas, M. Takeya, K. Tryggvason, and L. Kobzik. 2005. "MARCO is the major binding receptor for unopsonized particles and bacteria on human alveolar macrophages." *J Immunol* 175 (9):6058-64.
- Arredouani, M., Z. Yang, Y. Ning, G. Qin, R. Soininen, K. Tryggvason, and L. Kobzik. 2004. "The scavenger receptor MARCO is required for lung defense against pneumococcal pneumonia and inhaled particles." *J Exp Med* 200 (2):267-72. doi: 10.1084/jem.20040731.
- Artlett, C. M. 2018. "The IL-1 family of cytokines. Do they have a role in scleroderma fibrosis?" *Immunol Lett* 195:30-37. doi: 10.1016/j.imlet.2017.11.012.
- Arts, J. H., H. Muijser, E. Duistermaat, K. Junker, and C. F. Kuper. 2007. "Five-day inhalation toxicity study of three types of synthetic amorphous silicas in Wistar rats and post-exposure

- evaluations for up to 3 months." *Food Chem Toxicol* 45 (10):1856-67. doi: 10.1016/j.fct.2007.04.001.
- Asaad, A., K. Cao, and M. Rumbak. 2018. "Should hut lung be called domestically acquired particulate lung disease or domestically acquired pneumoconiosis?" *Respir Med Case Rep* 23:74-76. doi: 10.1016/j.rmcr.2017.12.009.
- ATS. 1997. "Adverse effects of crystalline silica exposure. American Thoracic Society Committee of the Scientific Assembly on Environmental and Occupational Health." *Am J Respir Crit Care Med* 155 (2):761-8. doi: 10.1164/ajrccm.155.2.9032226.
- ATSDR. 2017. Toxicological Profile for Silica - Draft for Public Comment. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, U.S. Department of Health and Human Services.
- Attfield, M. D., and J. Costello. 2004. "Quantitative exposure-response for silica dust and lung cancer in Vermont granite workers." *Am J Ind Med* 45 (2):129-38. doi: 10.1002/ajim.10348.
- Azarmi, F., and P. Kumar. 2016. "Ambient exposure to coarse and fine particle emissions from building demolition." *Atmos Environ.* 137:62-79. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2016.04.029>.
- Azarmi, F., P. Kumar, and M. Mulheron. 2014. "The exposure to coarse, fine and ultrafine particle emissions from concrete mixing, drilling and cutting activities." *J Hazard Mater.* 279:268-279. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2014.07.003>.
- Bakke, B., P. Stewart, and W. Eduard. 2002. "Determinants of dust exposure in tunnel construction work." *Applied Occupational and Environmental Hygiene* 17 (11):783-796. doi: 10.1080/10473220290096032.
- Bakke, B., P. Stewart, B. Ulvestad, and W. Eduard. 2001. "Dust and gas exposure in tunnel construction work." *American Industrial Hygiene Association Journal* 62 (4):457-465.
- Bakke, B., B. Ulvestad, P. Stewart, and W. Eduard. 2004. "Cumulative exposure to dust and gases as determinants of lung function decline in tunnel construction workers." *Occupational and Environmental Medicine* 61 (3):262. doi: 10.1136/oem.2003.008409.
- Balaan, M.R., and D.E. Banks. 1992. "Silicosis " In *Environmental and occupational medicine. 2nd ed.*, edited by William N. Rom, 345-358. Boston Little, Brown 1992.
- Balkwill, F., and A. Mantovani. 2001. "Inflammation and cancer: back to Virchow?" *Lancet* 357 (9255):539-45. doi: 10.1016/s0140-6736(00)04046-0.
- Bamberger, P.J. 1945. "Aluminium Therapy in Silicosis-a Clinical Study of the Comparative Effects of the Metallic Powder and Hydrated Alumina." *Industrial Medicine and Surgery* 14 (6):477-9.
- Bang, K. M., J. M. Mazurek, J. M. Wood, G. E. White, S. A. Hendricks, and A. Weston. 2015. "Silicosis mortality trends and new exposures to respirable crystalline silica - United States, 2001-2010." *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 64 (5):117-20.
- Banks, D.E. 2005. "Silicosis
" In *Textbook of Clinical Occupational and Environmental Medicine*, edited by L. Rosenstock, M. R. Cullen, C. A. Brodtkin and C. A. Redlich, 380-392. Elsevier Inc.
- Barboza, C. E., D. H. Winter, M. Seiscento, P. Santos Ude, and M. Terra Filho. 2008. "Tuberculosis and silicosis: epidemiology, diagnosis and chemoprophylaxis." *J Bras Pneumol* 34 (11):959-66.
- Barmania, S. 2016. "Deadly denim: sandblasting-induced silicosis in the jeans industry." *Lancet Respir Med* 4 (7):543. doi: 10.1016/s2213-2600(16)30102-3.
- Basset, F. 2018. "Communication personnelle."
- Baumgartner, K. B., J. M. Samet, D. B. Coultas, C. A. Stidley, W. C. Hunt, T. V. Colby, and J. A. Waldron. 2000. "Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter case-control study. Collaborating Centers." *Am J Epidemiol* 152 (4):307-15.
- Beaudry, C., J. Lavoué, J. F. Sauvé, D. Bégin, M. S. Rhazi, G. Perrault, C. Dion, and M. Gérin. 2013. "Occupational exposure to silica in construction workers: A literature-based exposure database." *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* 10 (2):71-77. doi: 10.1080/15459624.2012.747399.

- Becklake, M. R., L. Irwig, D. Kielkowski, I. Webster, M. de Beer, and S. Landau. 1987. "The predictors of emphysema in South African gold miners." *Am Rev Respir Dis* 135 (6):1234-41.
- Becklake, M.R. 1994. "Pneumoconioses. ." In *Murray JF, Nadel JA. Textbook of respiratory medicine. Second edition.* , p. 1955-2001. Philadelphia, PA. : W.B. Saunders Co.
- Beddoes, C. M., C. P. Case, and W. H. Briscoe. 2015. "Understanding nanoparticle cellular entry: A physicochemical perspective." *Adv Colloid Interface Sci* 218:48-68. doi: 10.1016/j.cis.2015.01.007.
- Bedouet, B. 2017. "Évaluation de l'exposition des paysagistes à la silice : étude descriptive auprès des entreprises du secteur du paysage d'Ille-et-Vilaine et du Morbihan." DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE, UNIVERSITÉ DE RENNES 1.
- Begin, R., R. Fillion, and G. Ostiguy. 1995. "Emphysema in silica- and asbestos-exposed workers seeking compensation. A CT scan study." *Chest* 108 (3):647-55.
- Begin, R., S. Masse, P. Sebastien, M. Martel, J. Bosse, F. Dubois, M. Geoffroy, and J. Labbe. 1987. "Sustained efficacy of aluminum to reduce quartz toxicity in the lung." *Exp Lung Res* 13 (2):205-22.
- Begin, R., G. Ostiguy, R. Fillion, and N. Colman. 1991. "Computed tomography scan in the early detection of silicosis." *Am Rev Respir Dis* 144 (3 Pt 1):697-705. doi: 10.1164/ajrccm/144.3_Pt_1.697.
- Bergdahl, I. A., H. Jonsson, K. Eriksson, L. Damber, and B. Jarvholm. 2010. "Lung cancer and exposure to quartz and diesel exhaust in Swedish iron ore miners with concurrent exposure to radon." *Occup Environ Med* 67 (8):513-8. doi: 10.1136/oem.2009.047456.
- Bernstein, D. M., R. Mast, R. Anderson, T. W. Hesterberg, R. Musselman, O. Kamstrup, and J. Hadley. 1994. "An experimental approach to the evaluation of the biopersistence of respirable synthetic fibers and minerals." *Environmental health perspectives* 102 Suppl 5 (Suppl 5):15-18. doi: 10.1289/ehp.94102s515.
- Berry, G., A. Rogers, and P. Yeung. 2004. "Silicosis and lung cancer: a mortality study of compensated men with silicosis in New South Wales, Australia." *Occup Med (Lond)* 54 (6):387-94. doi: 10.1093/occmed/kqh029.
- Bezemer, G.F.G. 2009. "Particle deposition and clearance from the respiratory tract." Master, Institute for Risk assessment Sciences, University of Utrecht, the Netherlands.
- BGIA. 2006. *Exposure to quartz at the workplace (BGIA-Report 8/2006e)*. Berlin: German Social Accident Insurance (DGUV).
- Bhagia, L. 2012. "Non-occupational exposure to silica dust." *Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine* 16 (3):95-100. doi: 10.4103/0019-5278.111744.
- Bhagia, L. J. 2009. "Non-occupational exposure to silica dust in vicinity of slate pencil industry, India." *Environmental Monitoring and Assessment* 151 (1-4):477-482. doi: 10.1007/s10661-008-0290-x.
- Birk, T., K. A. Mundt, K. Guldner, W. Parsons, and R. S. Luippold. 2009. "Mortality in the german porcelain industry 1985-2005: First results of an epidemiological cohort study." *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 51 (3):373-385. doi: 10.1097/JOM.0b013e3181973e19.
- BIT. 1934. "C042 - Convention (n° 42) (révisée) des maladies professionnelles." https://www.ilo.org/dyn/normlex/fr/f?p=NORMLEXPUB:12100:0::NO::P12100_ILO_CODE:C042.
- Blanc, P. D., B. Jarvholm, and K. Toren. 2015. "Prospective risk of rheumatologic disease associated with occupational exposure in a cohort of male construction workers." *Am J Med* 128 (10):1094-101. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.05.001.
- Blum, T., J. Kollmeier, S. Ott, M. Serke, N. Schonfeld, and T. Bauer. 2008. "Computed tomography for diagnosis and grading of dust-induced occupational lung disease." *Curr Opin Pulm Med* 14 (2):135-40. doi: 10.1097/MCP.0b013e3282f5248e.
- Boffetta, P., and D. Hashim. 2017. "Exposure to silicon carbide and cancer risk: a systematic review." *International Archives of Occupational and Environmental Health* 90 (1). doi: 10.1007/s00420-016-1169-8.

- Bolsaitis, P.P., and W.E. Wallace. 1996. "The structure of silica surfaces in relation to cytotoxicity." In *Silica and silica-induced lung diseases*, edited by Vallyathan V Castranova V, and Wallace WE, p. 79–89. Boca Raton, FL: CRC Press, Inc.
- Bonassi, S., M. Milic, and M. Neri. 2016. "Frequency of micronuclei and other biomarkers of DNA damage in populations exposed to dusts, asbestos and other fibers. A systematic review." *Mutat Res* 770 (Pt A):106-118. doi: 10.1016/j.mrrev.2016.05.004.
- Bonin, J.P. 2017. Estimation du coût réel pour la branche maladie, de la sous-déclaration des accidents du travail et des maladies professionnelles - Rapport au Parlement et au Gouvernement par la commission instituée par l'article L.176-2 du COde de la Sécurité Publique.
- Bonnet, C. 2010. La silice industrielle. Fiche technique SIM. 4p (https://www.lasim.org/images/doc_gratuite/la-silice-industrielle.pdf).
- Borm, P. J. 1997. "Toxicity and occupational health hazards of coal fly ash (CFA). A review of data and comparison to coal mine dust." *Ann Occup Hyg* 41 (6):659-76. doi: 10.1016/s0003-4878(97)00026-4.
- Borm, P. J., L. Tran, and K. Donaldson. 2011. "The carcinogenic action of crystalline silica: a review of the evidence supporting secondary inflammation-driven genotoxicity as a principal mechanism." *Crit Rev Toxicol* 41 (9):756-70. doi: 10.3109/10408444.2011.576008.
- Boschetto, P., S. Quintavalle, D. Miotto, N. Lo Cascio, E. Zeni, and C. E. Mapp. 2006. "Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and occupational exposures." *J Occup Med Toxicol* 1:11. doi: 10.1186/1745-6673-1-11.
- Boujemaa, W., R. Lauwerys, and A. Bernard. 1994. "Early indicators of renal dysfunction in silicotic workers." *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* (3):180-183. doi: 10.5271/sjweh.1411.
- Bramwell, Byrom. 1914. "Diffuse Scleroderma: Its Frequency; Its Occurrence in Stone-Masons; Its Treatment by Fibrolysin—Elevations of Temperature Due to Fibrolysin Injections." *Edinburgh Medical Journal* 12 (5):387-401.
- Bravo, M. P., J. del Rey Calero, and M. Conde. 1987. "[Silica and cancer of the bladder in males]." *Arch Esp Urol* 40 (9):635-7.
- Breckenridge, K. D. 2015. "Conspicuous disease: The surveillance of silicosis in South Africa, 1910-1970." *Am J Ind Med* 58 Suppl 1:S15-22. doi: 10.1002/ajim.22505.
- BRGM. 2014. Mémento sur l'industrie française des roches ornementales et de construction. Rapport final. BRGM/RP-62417-FR. 90 p.
- BRGM. 2016. Mémento Silice industrielle - Rapport Final - BRGM/RP-66167-FR.
- Briceño Elizondo, Freddy Antonio 2011. "Matriz empleo-exposición para la exposición a sílice cristalina en trabajadores españoles, 1996-2005." Trabajo Fin de Máster, Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud - Centro de Investigación en Salud Laboral, Universidad Pompeu Fabra.
- Brown, G.M., and K. Donaldson. 1996. "Modulation of quartz toxicity by aluminum. ." In *Silica and silica-induced lung diseases* edited by V. Castranova, V. Vallyathan and W.E. Wallace, pp. 299-304. Boca Raton, Florida: CRC Press, Inc.
- Brown, J. M., A. J. Archer, J. C. Pfau, and A. Holian. 2003. "Silica accelerated systemic autoimmune disease in lupus-prone New Zealand mixed mice." *Clin Exp Immunol* 131 (3):415-21.
- Brown, J. M., J. C. Pfau, M. A. Pershouse, and A. Holian. 2005. "Silica, apoptosis, and autoimmunity." *J Immunotoxicol* 1 (3):177-87. doi: 10.1080/15476910490911922.
- Brown, L. M., G. Gridley, J. H. Olsen, L. Mellekjaer, M. S. Linet, and J. F. Fraumeni, Jr. 1997. "Cancer risk and mortality patterns among silicotic men in Sweden and Denmark." *J Occup Environ Med* 39 (7):633-8.
- Brown, T. 2009. "Silica exposure, smoking, silicosis and lung cancer-complex interactions." *Occupational Medicine* 59 (2):89-95. doi: 10.1093/occmed/kqn171.
- Brown, T. P., and L. Rushton. 2005. "Mortality in the UK industrial silica sand industry: 1. Assessment of exposure to respirable crystalline silica." *Occupational and Environmental Medicine* 62 (7):442-445. doi: 10.1136/oem.2004.017715.

- Bruske, I., E. Thiering, J. Heinrich, K. M. Huster, and D. Nowak. 2014. "Respirable quartz dust exposure and airway obstruction: a systematic review and meta-analysis." *Occup Environ Med* 71 (8):583-9. doi: 10.1136/oemed-2013-101796.
- Brüske, Irene, Elisabeth Thiering, Joachim Heinrich, Katharina Huster, and Dennis Nowak. 2013. "Biopersistent granular dust and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis." *PloS one* 8 (11):e80977-e80977. doi: 10.1371/journal.pone.0080977.
- Buchanan, D., B.G. Miller, and C.A. Soutar. 2001. Quantitative relationships between exposure to respirable quartz and risk of silicosis at one Scottish colliery. Unpublished Research Report TM/01/03. Edinburgh: Institute of Occupational Medicine.
- Bugge, M. D., K. Kjaerheim, S. Foreland, W. Eduard, and H. Kjuus. 2012. "Lung cancer incidence among Norwegian silicon carbide industry workers: associations with particulate exposure factors." *Occup Environ Med* 69 (8):527-33. doi: 10.1136/oemed-2011-100623.
- Bugge, M. D., H. Kjuus, J. I. Martinsen, and K. Kjaerheim. 2010. "Cancer incidence among short- and long-term workers in the Norwegian silicon carbide industry." *Scand J Work Environ Health* 36 (1):71-9.
- Burgess, G. L., N. M. Cherry, S. Turner, and J. C. McDonald. 1997. "Cohort Mortality Study of Staffordshire Pottery Workers: (I) Radiographic Validation of an Exposure Matrix for Respirable Crystalline Silica." *The Annals of Occupational Hygiene* 41 (inhaled_particles_VIII):403-407. doi: 10.1093/annhyg/41.inhaled_particles_VIII.403.
- Cakmak, G. D., R. P. Schins, T. Shi, I. Fenoglio, B. Fubini, and P. J. Borm. 2004. "In vitro genotoxicity assessment of commercial quartz flours in comparison to standard DQ12 quartz." *Int J Hyg Environ Health* 207 (2):105-13. doi: 10.1078/1438-4639-00276.
- Callon, Michel, Pierre Lascoumes, and Yannick Barthe. 2014. *Agir dans un monde incertain : essai sur la démocratie technique : essai sur la démocratie technique* Édition révisée 2014 ed. 1 vol. (448 p.) vols, *Points.Essais*. Paris: Éd. du Seuil.
- Calvert, G. M., F. L. Rice, J. M. Boiano, J. W. Sheehy, and W. T. Sanderson. 2003. "Occupational silica exposure and risk of various diseases: an analysis using death certificates from 27 states of the United States." *Occup Environ Med* 60 (2):122-9.
- Calvert, G. M., K. Steenland, and S. Palu. 1997. "End-stage renal disease among silica-exposed gold miners. A new method for assessing incidence among epidemiologic cohorts." *Jama* 277 (15):1219-23.
- Caplan, A. 1953. "Certain unusual radiological appearances in the chest of coal-miners suffering from rheumatoid arthritis." *Thorax* 8 (1):29-37.
- Carneiro, P. J., A. L. Clevelario, G. A. Padilha, J. D. Silva, J. Z. Kitoko, P. C. Olsen, V. L. Capelozzi, P. R. Rocco, and F. F. Cruz. 2017. "Bosutinib Therapy Ameliorates Lung Inflammation and Fibrosis in Experimental Silicosis." *Front Physiol* 8:159. doi: 10.3389/fphys.2017.00159.
- Cassidy, A., A. t Mannelje, M. van Tongeren, J. K. Field, D. Zaridze, N. Szeszenia-Dabrowska, P. Rudnai, J. Lissowska, E. Fabianova, D. Mates, V. Bencko, L. Foretova, V. Janout, J. Fevotte, T. Fletcher, P. Brennan, and P. Boffetta. 2007. "Occupational exposure to crystalline silica and risk of lung cancer: a multicenter case-control study in Europe." *Epidemiology* 18 (1):36-43. doi: 10.1097/01.ede.0000248515.28903.3c.
- Castel, Robert. 1995. *Les métamorphoses de la question sociale. Une chronique du salariat*. Paris: Fayard.
- Castranova, V. 2004. "Signaling pathways controlling the production of inflammatory mediators in response to crystalline silica exposure: role of reactive oxygen/nitrogen species." *Free Radic Biol Med* 37 (7):916-25. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.05.032.
- Castranova, V., N. Dalal, and V. Vallyathan. 1996. "Role of surface free radicals in the pathogenicity of silica. In Silica and silica-induced diseases." In *Silica and silica-induced lung diseases*, edited by Vallyathan V Castranova V, and Wallace WE, p. 91-105. Boca Raton, FL: CRC Press, Inc.
- Castranova, V., J. H. Kang, M. D. Moore, W. H. Pailes, D. G. Frazer, and D. Schwegler-Berry. 1991. "Inhibition of stimulant-induced activation of phagocytic cells with tetrandrine." *J Leukoc Biol* 50 (4):412-22.

- Castranova, V., D. Porter, L. Millecchia, J. Y. Ma, A. F. Hubbs, and A. Teass. 2002. "Effect of inhaled crystalline silica in a rat model: time course of pulmonary reactions." *Mol Cell Biochem* 234-235 (1-2):177-84.
- Castranova, V., V. Vallyathan, D. M. Ramsey, J. L. McLaurin, D. Pack, S. Leonard, M. W. Barger, J. Y. Ma, N. S. Dalal, and A. Teass. 1997. "Augmentation of pulmonary reactions to quartz inhalation by trace amounts of iron-containing particles." *Environ Health Perspect* 105 Suppl 5:1319-24. doi: 10.1289/ehp.97105s51319.
- Cauda, E., G. Joy, A. Miller, and S. Mischler. 2014. "Analysis of the silica percent in airborne respirable mine dust samples from U.S. operations." 2nd ASTM International Symposium on Silica and Associated Respirable Mineral Particles, Atlanta, GA.
- Cavalin, C. 2015. "From the 1930 International Johannesburg conference on silicosis, to "tables" of occupational diseases, France, 2000 onward: A comparative reading." *Am J Ind Med* 58 Suppl 1:S59-66. doi: 10.1002/ajim.22508.
- Cavariani, Fulvio, Antonio Di Pietro, Maria Miceli, Francesco Forastiere, Annibale Biggeri, Patrizia Scavalli, Alessandro Petti, and Piero Borgia. 1995. "Incidence of silicosis among ceramic workers in central Italy." *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 21:58-62.
- Chavez-Galan, L., L. A. Ramon-Luing, L. Torre-Bouscoulet, R. Perez-Padilla, and I. Sada-Ovalle. 2013. "Pre-exposure of Mycobacterium tuberculosis-infected macrophages to crystalline silica impairs control of bacterial growth by deregulating the balance between apoptosis and necrosis." *PLoS One* 8 (11):e80971. doi: 10.1371/journal.pone.0080971.
- Checkoway, H. 2000. "Epidemiological evidence on the carcinogenicity of silica: factors in scientific judgement." *Ann Occup Hyg* 44 (6):483-4.
- Checkoway, H., and A. Franzblau. 2000. "Is silicosis required for silica-associated lung cancer?" *Am J Ind Med* 37 (3):252-9.
- Checkoway, H., N. J. Heyer, P. A. Demers, and N. E. Breslow. 1993. "Mortality among workers in the diatomaceous earth industry." *Br J Ind Med* 50 (7):586-97.
- Checkoway, H., N. J. Heyer, P. A. Demers, and G. W. Gibbs. 1996. "Reanalysis of mortality from lung cancer among diatomaceous earth industry workers, with consideration of potential confounding by asbestos exposure." *Occup Environ Med* 53 (9):645-7.
- Checkoway, H., N. J. Heyer, N. S. Seixas, E. A. Welp, P. A. Demers, J. M. Hughes, and H. Weill. 1997. "Dose-response associations of silica with nonmalignant respiratory disease and lung cancer mortality in the diatomaceous earth industry." *Am J Epidemiol* 145 (8):680-8.
- Checkoway, H., J. M. Hughes, H. Weill, N. S. Seixas, and P. A. Demers. 1999. "Crystalline silica exposure, radiological silicosis, and lung cancer mortality in diatomaceous earth industry workers." *Thorax* 54 (1):56-9.
- Chen, J. L., L. F. Su, C. L. Tsai, H. H. Liu, M. H. Lin, and P. J. Tsai. 2007. "Mass, number and surface area concentrations of α -quartz exposures of refractory material manufacturing workers." *Journal of Occupational Health* 49 (5):411-417. doi: 10.1539/joh.49.411.
- Chen, J., J. K. McLaughlin, J. Y. Zhang, B. J. Stone, J. Luo, R. A. Chen, M. Dosemeci, S. H. Rening, Z. Wu, F. J. Hearl, and et al. 1992. "Mortality among dust-exposed Chinese mine and pottery workers." *J Occup Med* 34 (3):311-6.
- Chen, M., and L. A. Tse. 2012. "Laryngeal cancer and silica dust exposure: A systematic review and meta-analysis." *American Journal of Industrial Medicine* 55 (8):669-676. doi: 10.1002/ajim.22037.
- Chen, W., E. Hnizdo, J. Q. Chen, Attfield, P. Cao, F. Hearl, J. Lu, and W. E. Wallace. 2005. "Risk of silicosis in cohorts of Chinese tin and tungsten miners, and pottery workers (I): An epidemiological study." *American Journal of Industrial Medicine* 48 (1):1-9. doi: 10.1002/ajim.20174.
- Chen, W., Y. Liu, H. Wang, E. Hnizdo, Y. Sun, L. Su, X. Zhang, S. Weng, F. Bochmann, F. J. Hearl, J. Chen, and T. Wu. 2012. "Long-term exposure to silica dust and risk of total and cause-specific mortality in Chinese workers: A cohort study." *PLoS Medicine* 9 (4). doi: 10.1371/journal.pmed.1001206.
- Chen, W., J. Yang, J. Chen, and J. Bruch. 2006. "Exposures to silica mixed dust and cohort mortality study in tin mines: exposure-response analysis and risk assessment of lung cancer." *Am J Ind Med* 49 (2):67-76. doi: 10.1002/ajim.20248.

- Chen, W., Z. Zhuang, M. D. Attfield, B. T. Chen, P. Gao, J. C. Harrison, C. Fu, J. Q. Chen, and W. E. Wallace. 2001. "Exposure to silica and silicosis among tin miners in China: Exposure-response analyses and risk assessment." *Occupational and Environmental Medicine* 58 (1):31-37. doi: 10.1136/oem.58.1.31.
- Cherry, N. M., G. L. Burgess, S. Turner, and J. C. McDonald. 1998. "Crystalline silica and risk of lung cancer in the potteries." *Occup Environ Med* 55 (11):779-85.
- Cherry, Nicola, Gary Burgess, Roseanne McNamee, Susan Turner, and Corbett McDonald. 1995. "Initial Findings from a Cohort Mortality Study of British Pottery Workers." *Applied Occupational and Environmental Hygiene* 10 (12):1042-1045. doi: 10.1080/1047322X.1995.10389093.
- Cherry, NM, GL Burgess, S Turner, and JC McDonald. 1997. "Cohort study of Staffordshire pottery workers:(II) Nested case referent analysis of lung cancer." *The Annals of Occupational Hygiene* 41 (inhaled_particles_VIII):408-411.
- Chia, K. S., T. P. Ng, and J. Jeyaratnam. 1992. "Small airways function of silica-exposed workers." *Am J Ind Med* 22 (2):155-62.
- Chiu, W. K., A. Towheed, and M. J. Palladino. 2014. "Genetically encoded redox sensors." *Methods Enzymol* 542:263-87. doi: 10.1016/b978-0-12-416618-9.00014-5.
- Chubb, L. G., and E. G. Cauda. 2017. "Characterizing particle size distributions of crystalline silica in gold mine dust." *Aerosol and Air Quality Research* 17 (1):24-33. doi: 10.4209/aaqr.2016.05.0179.
- Churchyard, G. J., R. Ehrlich, J. M. TeWaterNaude, L. Pemba, K. Dekker, M. Vermeijs, N. White, and J. Myers. 2004. "Silicosis prevalence and exposure-response relations in South African goldminers." *Occupational and Environmental Medicine* 61 (10):811-816. doi: 10.1136/oem.2003.010967.
- CIRC. 1997. "Silica Dust, crystalline, in the form of quartz or cristobalite." In *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans Vol. 68: Silica, Some Silicates, Coal Dust and para-Aramid Fibrils*, 41-242. Lyon. France: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. 506p.
- CIRC. 2002. "Man-made vitreous fibres." *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 81:1-381.
- CIRC. 2004. "Tobacco Smoke and Involuntary Smoking." In *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans Vol. 83*, 1-1438. Lyon. France: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization.
- CIRC. 2012. "Silica Dust, crystalline, in the form of quartz or cristobalite." In *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans Vol. 100: a review of human carcinogens. Part C: arsenic, metals, fibres, and dusts*, 355-405. Lyon. France: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization.
- Clouter, A., D. Brown, D. Hohr, P. Borm, and K. Donaldson. 2001. "Inflammatory effects of respirable quartz collected in workplaces versus standard DQ12 quartz: particle surface correlates." *Toxicol Sci* 63 (1):90-8.
- Coccini, T., S. Barni, L. Manzo, and E. Roda. 2013. "Apoptosis induction and histological changes in rat kidney following Cd-doped silica nanoparticle exposure: evidence of persisting effects." *Toxicol Mech Methods* 23 (8):566-75. doi: 10.3109/15376516.2013.803270.
- Coccini, T., S. Barni, P. Mustarelli, C. Locatelli, and E. Roda. 2015. "One-month persistence of inflammation and alteration of fibrotic marker and cytoskeletal proteins in rat kidney after Cd-doped silica nanoparticle instillation." *Toxicology Letters* 232 (2):449-457. doi: 10.1016/j.toxlet.2014.11.021.
- Cocco, P. L., P. Carta, S. Belli, G. F. Picchiri, and M. V. Flore. 1994. "Mortality of Sardinian lead and zinc miners: 1960-88." *Occupational and environmental medicine* 51 (10):674-682.
- Colboc, H., P. Moguelet, D. Bazin, C. Bachmeyer, V. Frochot, R. Weil, E. Letavernier, C. Jouanneau, M. Daudon, and J. F. Bernaudin. 2019. "Physicochemical characterization of inorganic deposits associated with granulomas in cutaneous sarcoidosis." *J Eur Acad Dermatol Venereol* 33 (1):198-203. doi: 10.1111/jdv.15167.
- Collins, J. F., A. G. Salmon, J. P. Brown, M. A. Marty, and G. V. Alexeeff. 2005. "Development of a chronic inhalation reference level for respirable crystalline silica." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 43 (3):292-300. doi: 10.1016/j.yrtph.2005.08.003.

- Collis, E. L. 1915a. "Industrial pneumoconioses, with special reference to dust phthisis. Dust-phthisis or pulmonary silicosis " *Public Health* 29:11-20.
- Collis, E. L. 1915b. "Industrial pneumoconioses, with special reference to dust phthisis. Dust-phthisis or pulmonary silicosis " *Public Health* 29:37-44.
- Collis, E. L. 1931. "Recent Views on Pneumoconioses " *Proceedings of the Royal Society of Medicine* January (531-42).
- Collis, E. L., and G. U. Yule. 1933. "The Mortality Experience of an Occupational Group Exposed to Silica Dust, Compared with that of the General Population and an Occupational Group Exposed to Dust not Containing Silica." *Journal of Industrial Hygiene* 15:395-417.
- Commission, European. 2016. "Guidance for National Labour Inspectors on addressing risks from worker exposure to respirable crystalline silica (RCS) on construction sites - Senior Labour Inspectors' Committee (SLIC)." Last Modified october 2016. <https://osha.europa.eu/en/guidance-national-labour-inspectors-on-addressing-risks-from-worker-exposure-to-respirable-crystalline-silica#page=27&zoom=100,0,133>.
- Conduit, P. T., A. Wainman, and J. W. Raff. 2015. "Centrosome function and assembly in animal cells." *Nat Rev Mol Cell Biol* 16 (10):611-24. doi: 10.1038/nrm4062.
- Consonni, D., S. De Matteis, A. C. Pesatori, P. A. Bertazzi, A. C. Olsson, H. Kromhout, S. Peters, R. C. Vermeulen, B. Pesch, T. Bruning, B. Kendzia, T. Behrens, I. Stucker, F. Guida, H. E. Wichmann, I. Bruske, M. T. Landi, N. E. Caporaso, P. Gustavsson, N. Plato, L. A. Tse, I. T. Yu, K. H. Jockel, W. Ahrens, H. Pohlabeln, F. Merletti, L. Richiardi, L. Simonato, F. Forastiere, J. Siemiatycki, M. E. Parent, A. Tardon, P. Boffetta, D. Zaridze, Y. Chen, J. K. Field, A. t Mannelje, N. Pearce, J. McLaughlin, P. Demers, J. Lissowska, N. Szeszenia-Dabrowska, V. Bencko, L. Foretova, V. Janout, P. Rudnai, E. Fabianova, R. Stanescu Dumitru, H. B. Bueno-de-Mesquita, J. Schuz, and K. Straif. 2015. "Lung cancer risk among bricklayers in a pooled analysis of case-control studies." *Int J Cancer* 136 (2):360-71. doi: 10.1002/ijc.28986.
- Cooper, G. S., K. M. Gilbert, E. L. Greidinger, J. A. James, J. C. Pfau, L. Reinlib, B. C. Richardson, and N. R. Rose. 2008. "Recent advances and opportunities in research on Lupus: Environmental influences and mechanisms of disease." *Environmental Health Perspectives* 116 (6):695-702. doi: 10.1289/ehp.11092.
- Cooper, G. S., and C. G. Parks. 2004. "Occupational and environmental exposures as risk factors for systemic lupus erythematosus." *Curr Rheumatol Rep* 6 (5):367-74.
- Cooper, G. S., J. Wither, S. Bernatsky, J. O. Claudio, A. Clarke, J. D. Rioux, and P. R. Fortin. 2010. "Occupational and environmental exposures and risk of systemic lupus erythematosus: Silica, sunlight, solvents." *Rheumatology* 49 (11):2172-2180. doi: 10.1093/rheumatology/keq214.
- Cooper, J. H., D. L. Johnson, and M. L. Phillips. 2015. "Respirable silica dust suppression during artificial stone countertop cutting." *Annals of Occupational Hygiene* 59 (1):122-126. doi: 10.1093/annhyg/meu083.
- Cordioli, G., L. Cuoghi, P. L. Solari, F. Berrino, P. Crosignani, and E. Riboli. 1987. "[Tumor mortality in a cohort of glass industry workers]." *Epidemiol Prev* 9 (30):16-8.
- Cortez, B. A., P. Rezende-Teixeira, S. Redick, S. Doxsey, and G. M. Machado-Santelli. 2016. "Multipolar mitosis and aneuploidy after chrysotile treatment: a consequence of abscission failure and cytokinesis regression." *Oncotarget* 7 (8):8979-92. doi: 10.18632/oncotarget.6924.
- Cortez Bde, A., G. Quassollo, A. Caceres, and G. M. Machado-Santelli. 2011. "The fate of chrysotile-induced multipolar mitosis and aneuploid population in cultured lung cancer cells." *PLoS ONE* 6 (4):e18600. doi: 10.1371/journal.pone.0018600.
- Costa, D., B. Fubini, E. Giamello, and M. Volante. 1991. "A novel type of active site at the surface of crystalline SiO₂ (α-quartz) and its possible impact on pathogenicity." *Canadian Journal of Chemistry* 69 (9):1427-1434. doi: 10.1139/v91-211.
- Costello, J., R. M. Castellan, G. S. Swecker, and G. J. Kullman. 1995. "Mortality of a cohort of U.S. workers employed in the crushed stone industry, 1940-1980." *Am J Ind Med* 27 (5):625-40.
- Costello, J., and W. G. Graham. 1988. "Vermont granite workers' mortality study." *Am J Ind Med* 13 (4):483-97.

- Cour des comptes. 2013. « Rapport public annuel 2013. Les accidents du travail et maladies professionnelles : les faiblesses de la politique de prévention du régime général de la sécurité sociale (Vol. 2, 2ème partie, chap. 2, partie 4) ». Paris: Cour des comptes. http://www.ccomptes.fr/content/download/53167/1415957/version/1/file/2_2_4_accidents_travail_maladies_professionnelles.pdf.
- Cowie, R. L. 1994. "The epidemiology of tuberculosis in gold miners with silicosis." *Am J Respir Crit Care Med* 150 (5 Pt 1):1460-2. doi: 10.1164/ajrccm.150.5.7952577.
- Cowie, R. L. 1998. "The influence of silicosis on deteriorating lung function in gold miners." *Chest* 113 (2):340-3.
- Cowie, R. L., M. Hay, and R. G. Thomas. 1993. "Association of silicosis, lung dysfunction, and emphysema in gold miners." *Thorax* 48 (7):746-9.
- Cowie, R. L., and S. K. Mabena. 1991. "Silicosis, chronic airflow limitation, and chronic bronchitis in South African gold miners." *Am Rev Respir Dis* 143 (1):80-4. doi: 10.1164/ajrccm/143.1.80.
- Cox-Ganser, J. M., C. M. Burchfiel, D. Fekedulegn, M. E. Andrew, and B. S. Ducatman. 2009. "Silicosis in lymph nodes: the canary in the miner?" *J Occup Environ Med* 51 (2):164-9. doi: 10.1097/JOM.0b013e31818f6a0f.
- Cox, L. A., Jr. 2011. "An exposure-response threshold for lung diseases and lung cancer caused by crystalline silica." *Risk Anal* 31 (10):1543-60. doi: 10.1111/j.1539-6924.2011.01610.x.
- Crombie, D. W., J. L. Blaisdell, and G. Macpherson. 1944. "The Treatment of Silicosis by Aluminum Powder." *Can Med Assoc J* 50 (4):318-28.
- Cruz, F. F., L. F. Horta, A. Maia Lde, M. Lopes-Pacheco, A. B. da Silva, M. M. Morales, C. F. Goncalves-de-Albuquerque, C. M. Takiya, H. C. de Castro-Faria-Neto, and P. R. Rocco. 2016. "Dasatinib Reduces Lung Inflammation and Fibrosis in Acute Experimental Silicosis." *PLoS One* 11 (1):e0147005. doi: 10.1371/journal.pone.0147005.
- Cullen, R. T., V. Vallyathan, S. Hagen, and K. Donaldson. 1997. "Protection by iron against the toxic effects of quartz." *The Annals of Occupational Hygiene* 41:420-425.
- Dagenais, M., A. Skeldon, and M. Saleh. 2012. "The inflammasome: in memory of Dr. Jurg Tschopp." *Cell Death Differ* 19 (1):5-12. doi: 10.1038/cdd.2011.159.
- Dagle, G.E., A.P. Wehner, M.L. Clark, and et al. 1986. "Chronic inhalation exposure of rats to quartz." In *Silica, Silicosis and Cancer. Controversy in Occupational Medicine*, edited by D.R. Goldsmith, D.M. Winn and C.M. Shy, pp. 255–266. New York: Praeger.
- Dalal, N. S., X. L. Shi, and V. Vallyathan. 1990a. "ESR spin trapping and cytotoxicity investigations of freshly fractured quartz: mechanism of acute silicosis." *Free Radic Res Commun* 9 (3-6):259-66.
- Dalal, N. S., X. L. Shi, and V. Vallyathan. 1990b. "Role of free radicals in the mechanisms of hemolysis and lipid peroxidation by silica: comparative ESR and cytotoxicity studies." *J Toxicol Environ Health* 29 (3):307-16. doi: 10.1080/15287399009531393.
- Daniel, L. N., Y. Mao, T. C. Wang, C. J. Markey, S. P. Markey, X. Shi, and U. Saffiotti. 1995. "DNA strand breakage, thymine glycol production, and hydroxyl radical generation induced by different samples of crystalline silica in vitro." *Environ Res* 71 (1):60-73.
- Dankovic, D.A., and C. Whittaker. 2015. "What is an acceptable risk of cancer due to occupational exposure to a carcinogen? ." 54th Annual Meeting of the Society of Toxicology, San Diego Convention Center, 22-26 march, 2015. Available : <https://www.toxicology.org/pubs/docs/Tox/2015Tox.pdf>.
- DARES. 2016. L'exposition des salariés aux maladies professionnelles. L'importance toujours prépondérante des troubles musculo-squelettiques. DARES résultats n°081. 8p.
- DARES. 2018. Dictionnaire des variables de l'enquête surveillance médicale des expositions des salariés aux risques professionnels (SUMER) 2016-2017 - Dares (producteur), ADISP (diffuseur)
- Davis, B. L., L. R. Johnson, R. K. Stevens, W. J. Courtney, and D. W. Safriet. 1984. "The quartz content and elemental composition of aerosols from selected sites of the EPA inhalable particulate network." *Atmospheric Environment (1967)* 18 (4):771-782. doi: 10.1016/0004-6981(84)90261-0.

- Davis, G.S. . 1996. "Silica." In *Occupational and environmental respiratory disease. 1st ed*, edited by P. Harber, M.B. Schenker and J.R. Balmes, p. 373–399. St. Louis, MO: : Mosby-Year Book, Inc.
- Davis, L. K., D. H. Wegman, R. R. Monson, and J. Froines. 1983. "Mortality experience of Vermont granite workers." *Am J Ind Med* 4 (6):705-23.
- De Beer, M., D. Kielkowski, D. Yach, and M. Steinberg. 1992. "Selection bias in a case-control study of emphysema." *South Afr J Epidemiol Infect* 9-13.
- De Berardis, B., E. Incocciati, S. Massera, G. Gargaro, and L. Paoletti. 2007. "Airborne silica levels in an urban area." *Science of the Total Environment* 382 (2-3):251-258. doi: 10.1016/j.scitotenv.2007.04.044.
- de Klerk, N. H., and A. W. Musk. 1998. "Silica, compensated silicosis, and lung cancer in Western Australian goldminers." *Occup Environ Med* 55 (4):243-8.
- De Matteis, S., D. Consonni, J. H. Lubin, M. Tucker, S. Peters, RCh Vermeulen, H. Kromhout, P. A. Bertazzi, N. E. Caporaso, A. C. Pesatori, S. Wacholder, and M. T. Landi. 2012. "Impact of occupational carcinogens on lung cancer risk in a general population." *Int J Epidemiol* 41 (3):711-21. doi: 10.1093/ije/dys042.
- de Zoete, M. R., N. W. Palm, S. Zhu, and R. A. Flavell. 2014. "Inflammasomes." *Cold Spring Harb Perspect Biol* 6 (12):a016287. doi: 10.1101/cshperspect.a016287.
- Decan, N., D. Wu, A. Williams, S. Bernatchez, M. Johnston, M. Hill, and S. Halappanavar. 2016. "Characterization of in vitro genotoxic, cytotoxic and transcriptomic responses following exposures to amorphous silica of different sizes." *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 796:8-22. doi: 10.1016/j.mrgentox.2015.11.011.
- Delva, F., P. Andujar, A. Lacourt, P. Brochard, and J. C. Pairon. 2016. "Facteurs de risque professionnels du cancer bronchopulmonaire." *Revue des Maladies Respiratoires* 33 (6):444-459. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2015.10.003>.
- Denny, J. J., W. D. Robson, and D. A. Irwin. 1937. "The Prevention of Silicosis by Metallic Aluminum : I. A Preliminary Report." *Canadian Medical Association journal* 37 (1):1-11.
- Desai, J., O. Foresto-Neto, M. Honarpisheh, S. Steiger, D. Nakazawa, B. Popper, E. M. Buhl, P. Boor, S. R. Mulay, and H. J. Anders. 2017. "Particles of different sizes and shapes induce neutrophil necroptosis followed by the release of neutrophil extracellular trap-like chromatin." *Sci Rep* 7 (1):15003. doi: 10.1038/s41598-017-15106-0.
- Deshpande, A., P. K. Narayanan, and B. E. Lehnert. 2002. "Silica-induced generation of extracellular factor(s) increases reactive oxygen species in human bronchial epithelial cells." *Toxicol Sci* 67 (2):275-83.
- Devinck, Jean-Claude, and Paul-André Rosental. 2009. "« Une maladie sociale avec des aspects médicaux »: la difficile reconnaissance de la silicose comme maladie professionnelle dans la France du premier XXe siècle." *Revue d'histoire moderne et contemporaine* 56-1 (1):99. doi: 10.3917/rhmc.561.0099.
- Ding, M., F. Chen, X. Shi, B. Yucesoy, B. Mossman, and V. Vallyathan. 2002. "Diseases caused by silica: mechanisms of injury and disease development." *Int Immunopharmacol* 2 (2-3):173-82.
- Dion, C., A. Dufresne, M. Jacob, and G. Perrault. 2005. "Assessment of exposure to quartz, cristobalite and silicon carbide fibres (whiskers) in a silicon carbide plant." *Annals of Occupational Hygiene* 49 (4):335-343. doi: 10.1093/annhyg/meh099.
- Diricq, Noël. 2008. « Rapport de la commission instituée par l'article L. 176-2 du code de la sécurité sociale ». Paris: Cour des comptes. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_commission_securite_sociale_aout2008.pdf.
- District, South Coast Air Quality Management. 2008. "Sampling and Analysis of Samples Collected in the Cities of Duarte and Azusa, Follow-Up #4; Report MA 2008-03; 2008." In. <http://www.azusarock.com/docs/AQMD2008FollowUp.pdf> (accessed 27/11/2018).
- Donaldson, K., and P. J. Borm. 1998. "The quartz hazard: a variable entity." *Ann Occup Hyg* 42 (5):287-94.
- Donaldson, K., V. Stone, R. Duffin, A. Clouter, R. Schins, and P. Borm. 2001. "The quartz hazard: effects of surface and matrix on inflammogenic activity." *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 20 Suppl 1:109-18.

- Dong, D., G. Xu, Y. Sun, and P. Hu. 1995. "Lung cancer among workers exposed to silica dust in Chinese refractory plants." *Scand J Work Environ Health* 21 Suppl 2:69-72.
- Dostert, C., V. Petrilli, R. Van Bruggen, C. Steele, B. T. Mossman, and J. Tschopp. 2008. "Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica." *Science* 320 (5876):674-7. doi: 10.1126/science.1156995.
- Drent, M., P. A. Wijnen, A. W. Boots, and A. Bast. 2012. "Cat litter is a possible trigger for sarcoidosis." *Eur Respir J* 39 (1):221-2. doi: 10.1183/09031936.00074411.
- Driscoll, K. E. 2000. "TNFalpha and MIP-2: role in particle-induced inflammation and regulation by oxidative stress." *Toxicol Lett* 112-113:177-83.
- Driscoll, K. E., L. C. Deyo, J. M. Carter, B. W. Howard, D. G. Hassenbein, and T. A. Bertram. 1997. "Effects of particle exposure and particle-elicited inflammatory cells on mutation in rat alveolar epithelial cells." *Carcinogenesis* 18 (2):423-30.
- Driscoll, K. E., D. G. Hassenbein, J. M. Carter, S. L. Kunkel, T. R. Quinlan, and B. T. Mossman. 1995. "TNF alpha and increased chemokine expression in rat lung after particle exposure." *Toxicol Lett* 82-83:483-9.
- Dubois, F., R. Begin, A. Cantin, S. Masse, M. Martel, G. Bilodeau, A. Dufresne, G. Perreault, and P. Sebastien. 1988. "Aluminum inhalation reduces silicosis in a sheep model." *Am Rev Respir Dis* 137 (5):1172-9. doi: 10.1164/ajrccm/137.5.1172.
- Duchemann, B., I. Annesi-Maesano, C. Jacobe de Naurois, S. Sanyal, P. Y. Brillet, M. Brauner, M. Kambouchner, S. Huynh, J. M. Naccache, R. Borie, J. Piquet, A. Mekinian, J. Virally, Y. Uzunhan, J. Cadranel, B. Crestani, O. Fain, F. Lhote, R. Dhote, N. Saidenberg-Kermanac'h, P. A. Rosental, D. Valeyre, and H. Nunes. 2017. "Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris." *Eur Respir J* 50 (2). doi: 10.1183/13993003.02419-2016.
- Duffin, R., P. S. Gilmour, R. P. Schins, A. Clouter, K. Guy, D. M. Brown, W. MacNee, P. J. Borm, K. Donaldson, and V. Stone. 2001. "Aluminium lactate treatment of DQ12 quartz inhibits its ability to cause inflammation, chemokine expression, and nuclear factor-kappaB activation." *Toxicol Appl Pharmacol* 176 (1):10-7. doi: 10.1006/taap.2001.9268.
- Dufresne, A., J. Lesage, and G. Perrault. 1987. "Evaluation of occupational exposure to mixed dusts and polycyclic aromatic hydrocarbons in silicon carbide plants." *Am Ind Hyg Assoc J* 48 (2):160-6. doi: 10.1080/15298668791384562.
- Ebbesen, P. 1991. "Chirality of quartz. Fibrosis and tumour development in dust inoculated mice." *Eur J Cancer Prev* 1 (1):39-41.
- Ehrlich, R. I., J. E. Myers, J. M. Te Water Naude, M. L. Thompson, and G. J. Churchyard. 2011. "Lung function loss in relation to silica dust exposure in South African gold miners." *Occupational and Environmental Medicine* 68 (2):96-101. doi: 10.1136/oem.2009.048827.
- Ehrlich, R., J. Murray, and D. Rees. 2018. "Subradiological silicosis." *Am J Ind Med* 61 (11):877-885. doi: 10.1002/ajim.22909.
- Eisen, E. A., D. H. Wegman, and T. A. Louis. 1983. "Effects of selection in a prospective study of forced expiratory volume in Vermont granite workers." *Am Rev Respir Dis* 128 (4):587-91. doi: 10.1164/arrd.1983.128.4.587.
- Eisen, E. A., D. H. Wegman, T. A. Louis, T. J. Smith, and J. M. Peters. 1995. "Healthy worker effect in a longitudinal study of one-second forced expiratory volume (FEV1) and chronic exposure to granite dust." *Int J Epidemiol* 24 (6):1154-61.
- Eisenbarth, S. C., O. R. Colegio, W. O'Connor, F. S. Sutterwala, and R. A. Flavell. 2008. "Crucial role for the Nalp3 inflammasome in the immunostimulatory properties of aluminium adjuvants." *Nature* 453 (7198):1122-6. doi: 10.1038/nature06939.
- Elbaum, Mireille. 2008. *Économie politique de la protection sociale*, Coll. Quadrige Paris: PUF.
- Elci, O. C., M. Akpınar-Elci, A. Blair, and M. Dosemeci. 2002. "Occupational dust exposure and the risk of laryngeal cancer in Turkey." *Scand J Work Environ Health* 28 (4):278-84.
- Elias, Z., O. Poirot, M. C. Daniere, F. Terzetti, S. Binet, M. Tomatis, and B. Fubini. 2002. "Surface reactivity, cytotoxicity, and transforming potency of iron-covered compared to untreated refractory ceramic fibers." *J Toxicol Environ Health A* 65 (23):2007-27. doi: 10.1080/00984100290071360.

- Elias, Z., O. Poirot, M. C. Daniere, F. Terzetti, A. M. Marande, S. Dzwigaj, H. Pezerat, I. Fenoglio, and B. Fubini. 2000. "Cytotoxic and transforming effects of silica particles with different surface properties in Syrian hamster embryo (SHE) cells." *Toxicol In Vitro* 14 (5):409-22.
- Elias, Z., O. Poirot, I. Fenoglio, M. Ghiazza, M. C. Daniere, F. Terzetti, C. Darne, C. Coulais, I. Matekovits, and B. Fubini. 2006. "Surface reactivity, cytotoxic, and morphological transforming effects of diatomaceous Earth products in Syrian hamster embryo cells." *Toxicol Sci* 91 (2):510-20. doi: 10.1093/toxsci/kfj177.
- Elkard, I., N. Zaghba, H. Benjelloun, A. Bakhtar, and N. Yassine. 2016. "[Silicotuberculosis]." *Rev Pneumol Clin* 72 (3):179-83. doi: 10.1016/j.pneumo.2015.10.003.
- Engelbrecht, F. M., and M. E. Jordaan. 1972. "The influence of silica and aluminium on the cytochrome c-oxidase activity of rat lung homogenate." *S Afr Med J* 46 (24):769-71.
- EPA, US. 1996. Ambient levels and noncancer health effects of inhaled crystalline and amorphous silica: health issue assessment. In *US Environmental Protection Agency, Office of Research and Development*.
- Erren, T. C., C. B. Glende, P. Morfeld, and C. Piekarski. 2009a. electronic supplementary material- Is exposure to silica associated with lung cancer in the absence of silicosis? A meta-analytical approach to an important public health question. In *Int Arch Occup Environ Health*
- Erren, T. C., C. B. Glende, P. Morfeld, and C. Piekarski. 2009b. "Is exposure to silica associated with lung cancer in the absence of silicosis? A meta-analytical approach to an important public health question." *Int Arch Occup Environ Health* 82 (8):997-1004. doi: 10.1007/s00420-008-0387-0.
- Erren, T. C., P. Morfeld, C. B. Glende, C. Piekarski, and P. Cocco. 2011. "Meta-analyses of published epidemiological studies, 1979-2006, point to open causal questions in silica-silicosis-lung cancer research." *Medicina del Lavoro* 102 (4):321-335.
- Esswein, E. J., M. Breitenstein, J. Snawder, M. Kiefer, and W. K. Sieber. 2013. "Occupational exposures to respirable crystalline silica during hydraulic fracturing." *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* 10 (7):347-356. doi: 10.1080/15459624.2013.788352.
- EU-NEPSI. 2016. Guide de bonnes pratiques sur la protection de la santé des travailleurs dans le cadre de la manipulation et de l'utilisation de la silice cristalline et des produits qui en contiennent (good_practice_guide_-_french_disclaimer_additional_task_sheets_251006_modified_august_2011.pdf).
- EWG. 2014. "Danger in the Air: Health Concerns for Silica in Outdoor Air." Accessed november 2018. <https://www.ewg.org/research/sandstorm/health-concerns-silica-outdoor-air#.WdyWDo-0O70>.
- Farazi, A., and M. Jabbariasl. 2015. "Silico-tuberculosis and associated risk factors in central province of Iran." *Pan Afr Med J* 20:333. doi: 10.11604/pamj.2015.20.333.4993.
- Fenoglio, I., A. Croce, F. Di Renzo, R. Tiozzo, and B. Fubini. 2000. "Pure-silica zeolites (Porosils) as model solids for the evaluation of the physicochemical features determining silica toxicity to macrophages." *Chem Res Toxicol* 13 (6):489-500.
- Fenoglio, I., S. Fonsato, and B. Fubini. 2003. "Reaction of cysteine and glutathione (GSH) at the freshly fractured quartz surface: a possible role in silica-related diseases?" *Free Radic Biol Med* 35 (7):752-62.
- Fenoglio, I., G. Martra, S. Coluccia, and B. Fubini. 2000. "Possible role of ascorbic acid in the oxidative damage induced by inhaled crystalline silica particles." *Chem Res Toxicol* 13 (10):971-5.
- Fenoglio, I., G. Martra, L. Prandi, M. Tomatis, S. Coluccia, and B. Fubini. 2000. "The Role of Mechanochemistry in the Pulmonary Toxicity Caused by Particulate Minerals." *Journal of Materials Synthesis and Processing* 8 (3):145-153. doi: 10.1023/A:1011303924468.
- Fenoglio, I., L. Prandi, M. Tomatis, and B. Fubini. 2001. "Free radical generation in the toxicity of inhaled mineral particles: the role of iron speciation at the surface of asbestos and silica." *Redox Report* 6 (4):235-241. doi: 10.1179/135100001101536382.
- Fenwick, S., and J. Main. 2000. "Increased prevalence of renal disease in silica-exposed workers." *Lancet* 356 (9233):913-4. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02686-6.
- Ferenc, Małgorzata, Nadia Katir, Katarzyna Miłowska, Mosto Bousmina, Jean-Pierre Majoral, Maria Bryszewska, and Abdelkrim El Kadib. 2015. "Haemolytic activity and cellular toxicity of SBA-

- 15-type silicas: elucidating the role of the mesostructure, surface functionality and linker length." *Journal of Materials Chemistry B* 3 (13):2714-2724. doi: 10.1039/C4TB01901F.
- Finckh, A., G. S. Cooper, L. B. Chibnik, K. H. Costenbader, J. Watts, H. Pankey, P. A. Fraser, and E. W. Karlson. 2006. "Occupational silica and solvent exposures and risk of systemic lupus erythematosus in urban women." *Arthritis Rheum* 54 (11):3648-54. doi: 10.1002/art.22210.
- Finkelstein, M. M. 1982. "Asbestosis in long-term employees of an Ontario asbestos-cement factory." *Am Rev Respir Dis* 125 (5):496-501. doi: 10.1164/arrd.1982.125.5.496.
- Finkelstein, M. M. 2000. "Silica, silicosis, and lung cancer: a risk assessment." *Am J Ind Med* 38 (1):8-18.
- Finkelstein, M. M., and D. K. Verma. 2005. "Mortality among Ontario members of the International Union of Bricklayers and Allied Craftworkers." *Am J Ind Med* 47 (1):4-9. doi: 10.1002/ajim.20116.
- Forastiere, F., S. Lagorio, P. Michelozzi, C. A. Perucci, and O. Axelson. 1989. "Mortality pattern of silicotic subjects in the Latium region, Italy." *Br J Ind Med* 46 (12):877-80.
- Foreland, S., M. D. Bugge, B. Bakke, E. Bye, and W. Eduard. 2012. "A novel strategy for retrospective exposure assessment in the Norwegian silicon carbide industry." *J Occup Environ Hyg* 9 (4):230-41. doi: 10.1080/15459624.2012.666189.
- Foundation, National Kidney. 2002. "K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification." *Am J Kidney Dis* 39 (2 Suppl 1):S1-266.
- Freire, M., M. Alonso, A. Rivera, A. Sousa, A. Soto, J. M. Gomez-Sousa, A. Baroja, C. Vazquez-Trinanes, and B. Sopena. 2015. "Clinical peculiarities of patients with scleroderma exposed to silica: A systematic review of the literature." *Semin Arthritis Rheum* 45 (3):294-300. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.06.004.
- Freund, A., N. Zuckerman, L. Baum, and D. Milek. 2012a. "Submicron particle monitoring of paving and related road construction operations." *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* 9 (5):298-307. doi: 10.1080/15459624.2012.672924.
- Freund, A., N. Zuckerman, L. Baum, and D. Milek. 2012b. "Submicron particle monitoring of paving and related road construction operations." *J Occup Environ Hyg* 9 (5):298-307. doi: 10.1080/15459624.2012.672924.
- Friedman, G. K., R. Harrison, H. Bojes, K. Worthington, and M. Filios. 2015. "Notes from the field: silicosis in a countertop fabricator - Texas, 2014." *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 64 (5):129-30.
- Frohlich, E. 2015. "Value of phagocyte function screening for immunotoxicity of nanoparticles in vivo." *Int J Nanomedicine* 10:3761-78. doi: 10.2147/ijn.s83068.
- Frohlich, E. 2016. "Action of Nanoparticles on Platelet Activation and Plasmatic Coagulation." *Curr Med Chem* 23 (5):408-30.
- Fu, H., X. Jing, S. Yu, X. Gu, K. Wu, J. Yang, and S. Qiu. 1992. "Quantitative risk assessment for lung cancer from exposure to metal ore dust." *Biomed Environ Sci* 5 (3):221-8.
- Fubini, B. 1998a. "Health effects of silica." In *The surface properties of silica*, edited by A.P. Legrand, p. 415-464. Chichester: John Wiley & Sons Ltd, England.
- Fubini, B. 1998b. "Surface chemistry and quartz hazard." *Ann Occup Hyg* 42 (8):521-30.
- Fubini, B., V. Bolis, A. Cavenago, and M. Volante. 1995. "Physicochemical properties of crystalline silica dusts and their possible implication in various biological responses." *Scand J Work Environ Health* 21 Suppl 2:9-14.
- Fubini, B., I. Fenoglio, Z. Elias, and O. Poirot. 2001. "Variability of biological responses to silicas: effect of origin, crystallinity, and state of surface on generation of reactive oxygen species and morphological transformation of mammalian cells." *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 20 Suppl 1:95-108.
- Fubini, B., E. Giamello, M. Volante, and V. Bolis. 1990. "Chemical functionalities at the silica surface determining its reactivity when inhaled. Formation and reactivity of surface radicals." *Toxicol Ind Health* 6 (6):571-98.
- Fubini, B., and A. Hubbard. 2003. "Reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) generation by silica in inflammation and fibrosis." *Free Radic Biol Med* 34 (12):1507-16.

- Fubini, B., and L. Mollo. 1995. "Role of iron in the reactivity of mineral fibers." *Toxicol Lett* 82-83:951-60.
- Fubini, B., G. Zanetti, S. Altiglia, R. Tiozzo, D. Lison, and U. Saffiotti. 1999. "Relationship between surface properties and cellular responses to crystalline silica: studies with heat-treated cristobalite." *Chem Res Toxicol* 12 (8):737-45. doi: 10.1021/tx980261a.
- Fubini, Bice, Elio Giamello, Luisa Pugliese, and Marco Volante. 1989. "Mechanically induced defects in quartz and their impact on pathogenicity." *Solid State Ionics* 32-33:334-343. doi: [https://doi.org/10.1016/0167-2738\(89\)90238-5](https://doi.org/10.1016/0167-2738(89)90238-5).
- Fuhrman, C., and M. C. Delmas. 2010. "[Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease in France]." *Rev Mal Respir* 27 (2):160-8. doi: 10.1016/j.rmr.2009.08.003.
- Gaillard, H., T. Garcia-Muse, and A. Aguilera. 2015. "Replication stress and cancer." *Nat Rev Cancer* 15 (5):276-89. doi: 10.1038/nrc3916.
- Galea, K. S., C. Mair, C. Alexander, F. De Vocht, and M. Van Tongeren. 2015. "Occupational Exposure to Respirable Dust, Respirable Crystalline Silica and Diesel Engine Exhaust Emissions in the London Tunnelling Environment." *Annals of Occupational Hygiene* 60 (2):263-269. doi: 10.1093/annhyg/mev067.
- Galea, K. S., C. Mair, C. Alexander, F. de Vocht, and M. van Tongeren. 2016. "Occupational Exposure to Respirable Dust, Respirable Crystalline Silica and Diesel Engine Exhaust Emissions in the London Tunnelling Environment." *Ann Occup Hyg* 60 (2):263-9. doi: 10.1093/annhyg/mev067.
- Gallagher, L. G., R. M. Park, and H. Checkoway. 2015. "Extended follow-up of lung cancer and non-malignant respiratory disease mortality among California diatomaceous earth workers." *Occup Environ Med* 72 (5):360-5. doi: 10.1136/oemed-2014-102412.
- Galluzzi, L., O. Kepp, and G. Kroemer. 2012. "Mitochondria: master regulators of danger signalling." *Nat Rev Mol Cell Biol* 13 (12):780-8. doi: 10.1038/nrm3479.
- Gamble, J. F. 2011. "Crystalline silica and lung cancer: a critical review of the occupational epidemiology literature of exposure-response studies testing this hypothesis." *Crit Rev Toxicol* 41 (5):404-65. doi: 10.3109/10408444.2010.541223.
- Gao, N., M. J. Keane, T. Ong, and W. E. Wallace. 2000. "Effects of simulated pulmonary surfactant on the cytotoxicity and DNA-damaging activity of respirable quartz and kaolin." *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A* 60 (3):153-167.
- Garcia, A., E. Jones, A. S. Echt, and R. M. Hall. 2014. "An evaluation of an aftermarket local exhaust ventilation device for suppressing respirable dust and respirable crystalline silica dust from powered saws." *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* 11 (11):D200-D207. doi: 10.1080/15459624.2014.955182.
- Garcia, A. M., M. C. Gonzalez-Galarzo, T. Kauppinen, G. L. Delclos, and F. G. Benavides. 2013. "A job-exposure matrix for research and surveillance of occupational health and safety in Spanish workers: MatEmESp." *Am J Ind Med* 56 (10):1226-38. doi: 10.1002/ajim.22213.
- Gardner, L.U. 1938. "Technical Publication No. 929. American Institute of Mining and Metallurgical Engineers. ." In [ACGIH] *American Conference of Industrial Hygienists. 1986. Documentation of the threshold limit values and biological exposures indices. 5th ed. Silica, crystalline—quartz, p. 522, and silicon carbide, p. 527.* , edited by ACGIH. Cincinnati, OH: ACGIH.
- Ge, C., J. Tian, Y. Zhao, C. Chen, R. Zhou, and Z. Chai. 2015. "Towards understanding of nanoparticle-protein corona." *Arch Toxicol* 89 (4):519-39. doi: 10.1007/s00204-015-1458-0.
- Geiser, M., and W. G. Kreyling. 2010. "Deposition and biokinetics of inhaled nanoparticles." *Part Fibre Toxicol* 7:2. doi: 10.1186/1743-8977-7-2.
- Gelot, C., I. Magdalou, and B. S. Lopez. 2015. "Replication stress in Mammalian cells and its consequences for mitosis." *Genes (Basel)* 6 (2):267-98. doi: 10.3390/genes6020267.
- Gevenois, P. A., E. Pichot, F. Dargent, S. Dedeire, R. Vande Weyer, and P. De Vuyst. 1994. "Low grade coal worker's pneumoconiosis. Comparison of CT and chest radiography." *Acta Radiol* 35 (4):351-6.
- Ghiazza, M., E. Gazzano, B. Bonelli, I. Fenoglio, M. Polimeni, D. Ghigo, E. Garrone, and B. Fubini. 2009. "Formation of a vitreous phase at the surface of some commercial diatomaceous earth prevents the onset of oxidative stress effects." *Chem Res Toxicol* 22 (1):136-45. doi: 10.1021/tx800270g.

- Ghiazza, M., M. Polimeni, I. Fenoglio, E. Gazzano, D. Ghigo, and B. Fubini. 2010. "Does vitreous silica contradict the toxicity of the crystalline silica paradigm?" *Chem Res Toxicol* 23 (3):620-9. doi: 10.1021/tx900369x.
- Ghiazza, M., A. M. Scherbart, I. Fenoglio, F. Grendene, F. Turci, G. Martra, C. Albrecht, R. P. Schins, and B. Fubini. 2011. "Surface iron inhibits quartz-induced cytotoxic and inflammatory responses in alveolar macrophages." *Chem Res Toxicol* 24 (1):99-110. doi: 10.1021/tx1003003.
- Ghiazza, M., M. Tomatis, S. Doublier, F. Grendene, E. Gazzano, D. Ghigo, and B. Fubini. 2013. "Carbon in intimate contact with quartz reduces the biological activity of crystalline silica dusts." *Chem Res Toxicol* 26 (1):46-54. doi: 10.1021/tx300299v.
- Ghio, A. J., J. M. Soukup, L. A. Dailey, J. H. Richards, and H. Tong. 2016. "The biological effect of asbestos exposure is dependent on changes in iron homeostasis." *Inhal Toxicol* 28 (14):698-705. doi: 10.1080/08958378.2016.1257665.
- Giamello, Elio, Bice Fubini, Marco Volante, and Dominique Costa. 1990. "Surface oxygen radicals originating via redox reactions during the mechanical activation of crystalline SiO₂ in hydrogen peroxide." *Colloids and Surfaces* 45:155-165. doi: [https://doi.org/10.1016/0166-6622\(90\)80019-Z](https://doi.org/10.1016/0166-6622(90)80019-Z).
- Gibbs, A.R. . 1995. "Pathological reactions of the lung to dust." In *Occupational lung diseases 3d edition*, edited by W.K. Morgan and A. Seaton, pp127-157 WB Saunders Company.
- Gilks, B., and A. Churg. 1987. "Aluminum-induced pulmonary fibrosis: do fibers play a role?" *Am Rev Respir Dis* 136 (1):176-9. doi: 10.1164/ajrccm/136.1.176.
- Girdler-Brown, B. V., N. W. White, R. I. Ehrlich, and G. J. Churchyard. 2008. "The burden of silicosis, pulmonary tuberculosis and COPD among former Basotho goldminers." *Am J Ind Med* 51 (9):640-7. doi: 10.1002/ajim.20602.
- Girel, Mathias. 2013. "Agnologie : mode d'emploi." *Critique* 799 (12):964-977.
- Gisquet, E., S. Chamming's, J. C. Pairon, A. Gilg Soit Ilg, E. Imbernon, and M. Goldberg. 2011. "[The determinants of under-reporting occupational diseases. The case of mesothelioma]." *Rev Epidemiol Sante Publique* 59 (6):393-400. doi: 10.1016/j.respe.2011.06.006.
- Glover, J. R., C. Bevan, J. E. Cotes, P. C. Elwood, N. G. Hodges, R. L. Kell, C. R. Lowe, M. McDermott, and P. D. Oldham. 1980. "Effects of exposure to slate dust in North Wales." *Br J Ind Med* 37 (2):152-62.
- Goldsmith, D. F., J. J. Beaumont, L. A. Morrin, and M. B. Schenker. 1995. "Respiratory cancer and other chronic disease mortality among silicotics in California." *Am J Ind Med* 28 (4):459-467. doi: 10.1002/ajim.4700280403.
- Goldsmith, D.F. 1991. Quail Hollow Special Investigation for the Monterey Bay Unified Air Pollution Control District. University of California Davis, Davis, California.
- Goldstein, S., G. Czapski, and A. Heller. 2006. "Mode of action of poly(vinylpyridine-N-oxide) in preventing silicosis: effective scavenging of carbonate anion radical." *Chem Res Toxicol* 19 (1):86-91. doi: 10.1021/tx050271t.
- Golla, V., and W. Heitbrink. 2004. "Control Technology for Crystalline Silica Exposures in Construction: Wet Abrasive Blasting." *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* 1 (3):D26-D32. doi: 10.1080/15459620490279665.
- Gomez-Puerta, J. A., L. Gedmintas, and K. H. Costenbader. 2013. "The association between silica exposure and development of ANCA-associated vasculitis: systematic review and meta-analysis." *Autoimmun Rev* 12 (12):1129-35. doi: 10.1016/j.autrev.2013.06.016.
- Görner, Peter, Richard Wrobel, Vladimír Mička, Vaclav Škoda, Jérôme Denis, and Jean-François Fabriès. 2001. "Study of fifteen respirable aerosol samplers used in occupational hygiene." *The Annals of Occupational Hygiene* 45 (1):43-54. doi: [https://doi.org/10.1016/S0003-4878\(00\)00014-4](https://doi.org/10.1016/S0003-4878(00)00014-4).
- Gottesfeld, P., J. Murray, S. S. Chadha, and D. Rees. 2011. "Preventing tuberculosis with silica dust controls." *Int J Tuberc Lung Dis* 15 (6):713-4. doi: 10.5588/ijtld.10.0727.
- Graber, J. M., L. T. Stayner, R. A. Cohen, L. M. Conroy, and M. D. Attfield. 2014. "Respiratory disease mortality among US coal miners; results after 37 years of follow-up." *Occup Environ Med* 71 (1):30-9. doi: 10.1136/oemed-2013-101597.

- Graham, W. G., T. Ashikaga, D. Hemenway, S. Weaver, and R. V. O'Grady. 1991. "Radiographic abnormalities in Vermont granite workers exposed to low levels of granite dust." *Chest* 100 (6):1507-14.
- Graham, W. G. B., J. Costello, and P. M. Vacek. 2004. "Vermont Granite Mortality Study: An Update with an Emphasis on Lung Cancer." *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 46 (5):459-466. doi: 10.1097/01.jom.0000126026.22470.6d.
- Graham, W. G., R. V. O'Grady, and B. Dubuc. 1981. "Pulmonary function loss in Vermont granite workers. A long-term follow-up and critical reappraisal." *Am Rev Respir Dis* 123 (1):25-8. doi: 10.1164/arrd.1981.123.1.25.
- Graham, W. G., S. Weaver, T. Ashikaga, and R. V. O'Grady. 1994. "Longitudinal pulmonary function losses in Vermont granite workers. A reevaluation." *Chest* 106 (1):125-30.
- Green, F. H., V. Vallyathan, and F. F. Hahn. 2007. "Comparative pathology of environmental lung disease: an overview." *Toxicol Pathol* 35 (1):136-47. doi: 10.1080/01926230601132055.
- Green, F. H., K. Yoshida, G. Fick, J. Paul, A. Hugh, and W. F. Green. 1990. "Characterization of airborne mineral dusts associated with farming activities in rural Alberta, Canada." *Int Arch Occup Environ Health* 62 (6):423-30.
- Green, F.H.Y., and V. Vallyathan. 1996. "Pathologic responses to inhaled silica. ." In *Silica and silica-induced lung diseases*, edited by V. Castranova, V. Vallyathan and W.E. Wallace, p. 39–59. Boca Raton, FL
CRC Press.
- Green, R. A., E. Paluch, and K. Oegema. 2012. "Cytokinesis in animal cells." *Annu Rev Cell Dev Biol* 28:29-58. doi: 10.1146/annurev-cellbio-101011-155718.
- Greenberg, M. I., J. Waksman, and J. Curtis. 2007. "Silicosis: a review." *Dis Mon* 53 (8):394-416. doi: 10.1016/j.disamonth.2007.09.020.
- Gregorini, G., A. Ferioli, F. Donato, P. Tira, L. Morassi, R. Tardanico, L. Lancini, and R. Maiorca. 1993. "Association between silica exposure and necrotizing crescentic glomerulonephritis with p-ANCA and anti-MPO antibodies: a hospital-based case-control study." *Adv Exp Med Biol* 336:435-40.
- Greim. 2000. *Occupational Toxicants, Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens*. Weinheim: Wiley-VCH.
- Grobbelaar, J. P., and E. D. Bateman. 1991. "Hut lung: a domestically acquired pneumoconiosis of mixed aetiology in rural women." *Thorax* 46 (5):334-40.
- Grosse, Y., D. Loomis, K. Z. Guyton, B. Lauby-Secretan, F. El Ghissassi, V. Bouvard, L. Benbrahim-Tallaa, N. Guha, C. Scoccianti, H. Mattock, and K. Straif. 2014. "Carcinogenicity of fluoro-edenite, silicon carbide fibres and whiskers, and carbon nanotubes." *Lancet Oncol* 15 (13):1427-8. doi: 10.1016/s1470-2045(14)71109-x.
- Groth, D.H., W.J. Moorman, D.W. Lynch, L.E. Stettler, W.D. Wagner, and R.W. Hornung. 1981. "Chronic effects of inhaled amorphous silicas in animals." In *ed. Health effects of synthetic silica particulates. (ASTM STP 732)*, edited by D.D. Dunnom, p. 118-143. Philadelphia, PA: American Society for Testing and Materials.
- Groth, D.H., L.E. Stettler, S.F. Platek, and et al. 1986. "Lung tumors in rats treated with quartz by instillation." In *Silica, Silicosis, and Cancer: Controversy in Occupational Medicine*, edited by D.R. Goldsmith, D.M. Winn and C.M. Shy, pp. 243–253. New York: Praeger.
- Guenel, P., G. Hojberg, and E. Lynge. 1989. "Cancer incidence among Danish stone workers." *Scand J Work Environ Health* 15 (4):265-70.
- Guichard, Y., J. Schmit, C. Darne, L. Gate, M. Goutet, D. Rousset, O. Rastoix, R. Wrobel, O. Witschger, A. Martin, V. Fierro, and S. Binet. 2012. "Cytotoxicity and genotoxicity of nanosized and microsized titanium dioxide and iron oxide particles in Syrian hamster embryo cells." *Ann Occup Hyg* 56 (5):631-44. doi: 10.1093/annhyg/mes006.
- Guidi, P., M. Nigro, M. Bernardeschi, P. Lucchesi, V. Scarcelli, and G. Frenzilli. 2015. "Does the crystal habit modulate the genotoxic potential of silica particles? A cytogenetic evaluation in human and murine cell lines." *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 792:46-52. doi: 10.1016/j.mrgentox.2015.07.005.

- Guillaumin, Colette. 1972. *L'idéologie raciste. Genèse et langage actuel*: Institut d'études et de recherches interethniques et interculturelles.
- Gulati, M., and C. A. Redlich. 2015. "Asbestosis and environmental causes of usual interstitial pneumonia." *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 21 (2):193-200. doi: 10.1097/MCP.000000000000144.
- Guldner, K. 1999. "Development of silicosis in the ceramics and glass industry." *Gefahrstoffe - Reinhalt. Luft* 59:189-191.
- Guthrie, G. D., Jr., and P. J. Heaney. 1995. "Mineralogical characteristics of silica polymorphs in relation to their biological activities." *Scand J Work Environ Health* 21 Suppl 2:5-8.
- Guyton, K. Z., I. Rusyn, W. A. Chiu, D. E. Corpet, M. van den Berg, M. K. Ross, D. C. Christiani, F. A. Beland, and M. T. Smith. 2018a. "Application of the key characteristics of carcinogens in cancer hazard identification." *Carcinogenesis* 39 (4):614-622. doi: 10.1093/carcin/bgy031.
- Guyton, K. Z., I. Rusyn, W. A. Chiu, D. E. Corpet, M. van den Berg, M. K. Ross, D. C. Christiani, F. A. Beland, and M. T. Smith. 2018b. "Re: 'Application of the key characteristics of carcinogens in cancer hazard evaluation': response to Goodman, Lynch and Rhomberg." *Carcinogenesis*. doi: 10.1093/carcin/bgy082.
- Halamoda Kenzaoui, B., C. Chapuis Bernasconi, and L. Juillerat-Jeanneret. 2013. "Stress reaction of kidney epithelial cells to inorganic solid-core nanoparticles." *Cell Biol Toxicol* 29 (1):39-58. doi: 10.1007/s10565-012-9236-8.
- Haldane, J.S. 1917 *trans. instn. min. engrs. lond.* 55:264.
- Hamilton, R. F., Jr., S. A. Thakur, and A. Holian. 2008. "Silica binding and toxicity in alveolar macrophages." *Free Radic Biol Med* 44 (7):1246-58. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.12.027.
- Hammond, D. R., S. A. Shulman, and A. S. Echt. 2016. "Respirable crystalline silica exposures during asphalt pavement milling at eleven highway construction sites." *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* 13 (7):538-548. doi: 10.1080/15459624.2016.1153803.
- Hanahan, D. 2014. "Rethinking the war on cancer." *Lancet* 383 (9916):558-63. doi: 10.1016/s0140-6736(13)62226-6.
- Hanahan, D., and R. A. Weinberg. 2011. "Hallmarks of cancer: the next generation." *Cell* 144 (5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- Hannon, J.W.G. 1944. "Aluminium Therapy in the United States." *Tr. Canad. Inst. Mining & Metallurgy* 47:180-184.
- Hansell, D.M., D.A. Lynch, H.P. McAdams, and A.A. Banker. 2010. *Imaging of diseases of the chest, 5th edn.* . St Louis, MO: Mosby Elsevier.
- Harik, V. M. 2017. "Geometry of carbon nanotubes and mechanisms of phagocytosis and toxic effects." *Toxicol Lett* 273:69-85. doi: 10.1016/j.toxlet.2017.03.016.
- Harrison, J., J. Q. Chen, W. Miller, W. Chen, E. Hnizdo, J. Lu, W. Chisholm, M. Keane, P. Gao, and W. Wallace. 2005. "Risk of silicosis in cohorts of Chinese tin and tungsten miners and pottery workers (II): Workplace-specific silica particle surface composition." *American Journal of Industrial Medicine* 48 (1):10-15. doi: 10.1002/ajim.20175.
- Hart, J. F., D. A. Autenrieth, E. Cauda, L. Chubb, T. M. Spear, S. Wock, and S. Rosenthal. 2018. "A comparison of respirable crystalline silica concentration measurements using a direct-on-filter Fourier transform infrared (FT-IR) transmission method vs. a traditional laboratory X-ray diffraction method." *J Occup Environ Hyg* 15 (10):743-754. doi: 10.1080/15459624.2018.1495334.
- HAS. 2007. Recommandations professionnelles - Polyarthrite rhumatoïde : aspects thérapeutiques hors médicaments et chirurgie - aspects médico-sociaux et organisationnels - Argumentaire. Disponible : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/argumentaire_pr_non_med_071018.pdf (consulté en 2018).
- Haustein, U. F., and U. Andereg. 1998. "Silica induced scleroderma--clinical and experimental aspects." *J Rheumatol* 25 (10):1917-26.
- He, Y., H. Hara, and G. Nunez. 2016. "Mechanism and Regulation of NLRP3 Inflammasome Activation." *Trends Biochem Sci* 41 (12):1012-1021. doi: 10.1016/j.tibs.2016.09.002.

- Healy, C. B., M. A. Coggins, M. Van Tongeren, L. Maccalman, and P. McGowan. 2014. "Determinants of respirable crystalline silica exposure among stoneworkers involved in stone restoration work." *Annals of Occupational Hygiene* 58 (1):6-18. doi: 10.1093/annhyg/met045.
- Hedges, K., S. Reed, R. Mulley, W. Djukic, and G. Tiernan. 2010. "Exposure, health effects and control of respirable crystalline silica in Queensland quarries." *Journal of Health, Safety and Environment* 26 (2):109-121.
- Hefland, R. B., P. E. Schwarzel, B. V. Johansen, T. Myran, N. Uthus, and M. Refsnes. 2001. "Silica-induced cytokine release from A549 cells: importance of surface area versus size." *Human & Experimental Toxicology* 20 (1):46-55. doi: 10.1191/096032701676225130.
- Hemenway, D. R., M. P. Absher, L. Trombley, and P. M. Vacek. 1990. "Comparative clearance of quartz and cristobalite from the lung." *Am Ind Hyg Assoc J* 51 (7):363-9. doi: 10.1080/15298669091369790.
- Hena, K. M., J. Yip, N. Jaber, D. Goldfarb, K. Fullam, K. Cleven, W. Moir, R. Zeig-Owens, M. P. Webber, D. M. Spevack, M. A. Judson, L. Maier, A. Krumerman, A. Aizer, S. D. Spivack, J. Berman, T. K. Aldrich, and D. J. Prezant. 2018. "Clinical Course of Sarcoidosis in World Trade Center-Exposed Firefighters." *Chest* 153 (1):114-123. doi: 10.1016/j.chest.2017.10.014.
- Hersterberg, T.W., M. Oshimura, A.R. Brody, and et al. 1986. "Asbestos and silica induce morphological transformation of mammalian cells in culture: a possible mechanism." In *Silica, Silicosis, and Cancer: Controversy in Occupational Medicine*, edited by D.R. Goldsmith, D.M. Winn and C.M. Shy, pp. 177–190. New York: Praeger.
- Hertzberg, V. S., K. D. Rosenman, M. J. Reilly, and C. H. Rice. 2002. "Effect of occupational silica exposure on pulmonary function." *Chest* 122 (2):721-8.
- Hessel, P. A., E. Hnizdo, B. Goldstein, and G. K. Sluis-Cremer. 1987. "Pathological findings in mine workers: II. Quality of the PATHAUT data." *Am J Ind Med* 12 (1):81-9.
- Hessel, P. A., G. K. Sluis-Cremer, E. Hnizdo, M. H. Faure, R. Glyn Thomas, and F. J. Wiles. 1988. "Progression of silicosis in relation to silica dust exposure." *Annals of Occupational Hygiene* 32 (inhaled_particles_VI):689-696. doi: 10.1093/annhyg/32.inhaled_particles_VI.689.
- Hicks, J., and J. Yager. 2006. "Airborne crystalline silica concentrations at coal-fired power plants associated with coal fly ash." *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* 3 (8):448-455. doi: 10.1080/15459620600802747.
- Hié, M. 2011. "Lupus systémique induit par la silice cristalline : analyse détaillée de la littérature illustrée de deux observations cliniques (sld Alexis Mathian) ", Paris: Université Pierre et Marie Curie (Paris 6).
- Hill, A. B. 2015. "The environment and disease: association or causation? 1965." *J R Soc Med* 108 (1):32-7. doi: 10.1177/0141076814562718.
- Hillegass, J. M., J. M. Miller, M. B. MacPherson, C. M. Westbom, M. Sayan, J. K. Thompson, S. L. Macura, T. N. Perkins, S. L. Beuschel, V. Alexeeva, H. I. Pass, C. Steele, B. T. Mossman, and A. Shukla. 2013. "Asbestos and erionite prime and activate the NLRP3 inflammasome that stimulates autocrine cytokine release in human mesothelial cells." *Part Fibre Toxicol* 10:39. doi: 10.1186/1743-8977-10-39.
- Hnizdo, E., and J. Murray. 1999. "Correction: Risk of pulmonary tuberculosis relative to silicosis and exposure to silica dust in South African gold miners (Occupational and Environmental Medicine (1998) 55 (496-502))." *Occupational and Environmental Medicine* 56 (3):215.
- Hnizdo, E., J. Murray, and A. Davison. 2000. "Correlation between autopsy findings for chronic obstructive airways disease and in-life disability in South African gold miners." *International Archives of Occupational and Environmental Health* 73 (4):235-244. doi: 10.1007/s004200050423.
- Hnizdo, E., J. Murray, and S. Klempman. 1997. "Lung cancer in relation to exposure to silica dust, silicosis and uranium production in South African gold miners." *Thorax* 52 (3):271-5.
- Hnizdo, E., J. Murray, G. K. Sluis-Cremer, and R. G. Thomas. 1993. "Correlation between radiological and pathological diagnosis of silicosis: an autopsy population based study." *Am J Ind Med* 24 (4):427-45.
- Hnizdo, E., and G. K. Sluis-Cremer. 1993. "Risk of silicosis in a cohort of white South African gold miners." *Am J Ind Med* 24 (4):447-57.

- Hnizdo, E., G. K. Sluis-Cremer, and J. A. Abramowitz. 1991. "Emphysema type in relation to silica dust exposure in South African gold miners." *Am Rev Respir Dis* 143 (6):1241-7. doi: 10.1164/ajrccm/143.6.1241.
- Hnizdo, E., G. K. Sluis-Cremer, E. Baskind, and J. Murray. 1994. "Emphysema and airway obstruction in non-smoking South African gold miners with long exposure to silica dust." *Occup Environ Med* 51 (8):557-63.
- Hnizdo, E., and V. Vallyathan. 2003. "Chronic obstructive pulmonary disease due to occupational exposure to silica dust: A review of epidemiological and pathological evidence." *Occupational and Environmental Medicine* 60 (4):237-243. doi: 10.1136/oem.60.4.237.
- Hnizdo, Eva. 1992. "Loss of Lung Function Associated with Exposure to Silica Dust and with Smoking and Its Relation to Disability and Mortality in South African Gold Miners." *British Journal of Industrial Medicine* 49 (7):472-479.
- Hnizdo, Eva, Eugene Baskind, and Gerhard K. Sluis-Cremer. 1990. "Combined effect of silica dust exposure and tobacco smoking on the prevalence of respiratory impairments among gold miners." *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 16 (6):411-422.
- Hoet, P., L. Desvallees, and D. Lison. 2017. "Do current OELs for silica protect from obstructive lung impairment? A critical review of epidemiological data." *Crit Rev Toxicol*:1-28. doi: 10.1080/10408444.2017.1315363.
- Hogan, S. L., G. S. Cooper, D. A. Savitz, L. A. Nylander-French, C. G. Parks, H. Chin, C. E. Jennette, S. Lionaki, J. C. Jennette, and R. J. Falk. 2007. "Association of silica exposure with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody small-vessel vasculitis: a population-based, case-control study." *Clin J Am Soc Nephrol* 2 (2):290-9. doi: 10.2215/cjn.03501006.
- Hogan, S. L., K. K. Satterly, M. A. Dooley, P. H. Nachman, J. C. Jennette, and R. J. Falk. 2001. "Silica exposure in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and lupus nephritis." *J Am Soc Nephrol* 12 (1):134-42.
- Holland, L., M. Gonzales, and J. Wilson. 1983. "Pulmonary effects of shale dusts in experimental animals." In *Health Issues Related to Metal and Nonmetallic Mining*, edited by W. Wagner, W. Rom and J. Merchand, pp. 485–496. Boston MA: Butterworths.
- Holland, L., J. M. Wilson, and M. Tillery. 1986. "Lung cancer in rats exposed to fibrogenic dusts. ." In *Silica, Silicosis, and Cancer: Controversy in Occupational Medicine*, edited by D.R. Goldsmith, D.M. Winn and C.M. Shy, pp. 267–279. New York: Praeger.
- Holman, C. D. J., P. Psaila-Savona, M. Roberts, and J. C. McNulty. 1987. "Determinants of Chronic Bronchitis and Lung Dysfunction in Western Australian Gold Miners." *British Journal of Industrial Medicine* 44 (12):810-818.
- Hornung, V., F. Bauernfeind, A. Halle, E. O. Samstad, H. Kono, K. L. Rock, K. A. Fitzgerald, and E. Latz. 2008. "Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization." *Nat Immunol* 9 (8):847-56. doi: 10.1038/ni.1631.
- Horton, R. 2017. "Offline: NCDs-why are we failing?" *Lancet* 390 (10092):346. doi: 10.1016/s0140-6736(17)31919-0.
- Hotz, P., J. Gonzalez-Lorenzo, E. Siles, G. Trujillano, R. Lauwerys, and A. Bernard. 1995. "Subclinical signs of kidney dysfunction following short exposure to silica in the absence of silicosis." *Nephron* 70 (4):438-42. doi: 10.1159/000188642.
- Hoy, R. F., T. Baird, G. Hammerschlag, D. Hart, A. R. Johnson, P. King, M. Putt, and D. H. Yates. 2018. "Artificial stone-associated silicosis: a rapidly emerging occupational lung disease." *Occup Environ Med* 75 (1):3-5. doi: 10.1136/oemed-2017-104428.
- HSE. 2002. Respirable crystalline silica – Phase 1. Variability in fibrogenic potency and exposure-response relationships for silicosis. Hazard Assessment Document EH75/4. Health and Safety Executive.
- Hsieh, H. J., and G. Peng. 2017. "Cellular responses to replication stress: Implications in cancer biology and therapy." *DNA Repair (Amst)* 49:9-20. doi: 10.1016/j.dnarep.2016.11.002.
- Hubbard, R., S. Lewis, K. Richards, I. Johnston, and J. Britton. 1996. "Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis." *Lancet* 347 (8997):284-9.

- Hughes, J. M., R. N. Jones, J. C. Gilson, Y. Y. Hammad, B. Samimi, D. J. Hendrick, M. Turner-Warwick, N. J. Doll, and H. Weill. 1982. "Determinants of progression in sandblasters' silicosis." *Ann Occup Hyg* 26 (1-4):701-12.
- Hughes, J. M., H. Weill, H. Checkoway, R. N. Jones, M. M. Henry, N. J. Heyer, N. S. Seixas, and P. A. Demers. 1998. "Radiographic evidence of silicosis risk in the diatomaceous earth industry." *Am J Respir Crit Care Med* 158 (3):807-14. doi: 10.1164/ajrccm.158.3.9709103.
- Hughes, J. M., H. Weill, R. J. Rando, R. Shi, A. D. McDonald, and J. C. McDonald. 2001. "Cohort mortality study of North American industrial sand workers. II. Case-referent analysis of lung cancer and silicosis deaths." *Ann Occup Hyg* 45 (3):201-7.
- Humerfelt, S., G. E. Eide, and A. Gulsvik. 1998. "Association of years of occupational quartz exposure with spirometric airflow limitation in Norwegian men aged 30-46 years." *Thorax* 53 (8):649-55.
- Hwang, J., G. Ramachandran, P. C. Raynor, B. H. Alexander, and J. H. Mandel. 2017. "A comprehensive assessment of exposures to respirable dust and silica in the taconite mining industry." *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* 14 (5):377-388. doi: 10.1080/15459624.2016.1263392.
- IA, E. L-Safty, M. Gadallah, A. E. Shouman, and D. E. Nessim. 2003. "Subclinical nephrotoxicity caused by smoking and occupational silica exposure among Egyptian industrial workers." *Arch Med Res* 34 (5):415-21. doi: 10.1016/s0188-4409(03)00077-8.
- Iavicoli, I., L. Fontana, and G. Nordberg. 2016. "The effects of nanoparticles on the renal system." *Crit Rev Toxicol* 46 (6):490-560. doi: 10.1080/10408444.2016.1181047.
- Ibrahim, K. S., S. B. Ahmed, and N. M. Amer. 2011. "Study of kidney dysfunction in non-silicotic Egyptian workers." *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 214 (1):53-58. doi: 10.1016/j.ijheh.2010.08.012.
- IDPA. 2017. A Guide to Safety Handling of Diatomaceous Earth Products - European Version. edited by International Diatomite Producers Association. Brussels, Belgium: IMA-Europe AISBL.
- IEDOM. 2017. (*Institut d'Emission des Départements d'Outre-Mer*). *Guyane - Rapport annuel 2016*. Paris.
- ILO. 1930. Silicosis. Records of the International Conference held at Johannesburg (13-27 August 1930). Studies and Reports, Series F, Industrial Hygiene 13. Geneva: ILO.
- ILSI. 2000. "Risk Science Institute Workshop Participants. The relevance of the rat lung response to particle overload for human risk assessment: a workshop consensus report." *Inhal Toxicol* 12 (1-2):1-17. doi: 10.1080/08958370050164833.
- IMA-Europe. 2016a. "Feldspath (fiche technique) (http://www.mifrance.fr/doc/01_FR_Feldspath_fact_sheet.pdf, consulté le 21/10/2016))."
- IMA-Europe. 2016b. "Les argiles fines (fiche technique) (http://www.mifrance.fr/doc/01_FR_Argiles_fact_sheet.pdf, consulté le 21/10/2016))."
- IMA-Europe. 2016c. "Mica (fiche technique) (http://www.mifrance.fr/doc/01_EN_Mica_fact_sheet.pdf), consulté le 21/10/2016))."
- IMA-Europe. 2016d. "Talc (fiche technique) (http://www.mifrance.fr/doc/01_FR_Talc_fact_sheet.pdf, consulté le 21/10/2016))."
- Infante-Rivard, C., A. Dufresne, B. Armstrong, P. Bouchard, and G. Theriault. 1994. "Cohort study of silicon carbide production workers." *Am J Epidemiol* 140 (11):1009-15.
- Infociment. 2016. Compositions, types et propriétés des bétons. En ligne au <http://www.infociments.fr/betons/types>. Consulté en septembre 2016.
- INRS. 2007. *ED 5033 - Point des connaissances sur les silices amorphes*. Paris: INRS.
- INRS. 2015a. *ED 835 - Les maladies professionnelles - Guide d'accès aux tableaux du régime général et du régime agricole de la Sécurité Sociale*. 10ème édition ed. Paris: INRS.
- INRS. 2015b. Guide Méthodologique MétroPol – Prélèvement des aérosols – Généralités. Version 1. Octobre 2015 ; 13p. <http://www.inrs.fr/dms/inrs/PDF/metropol-prelevement-generalite-aerosol/metropol-prelevement-generalite-aerosol.pdf>.
- INRS. 2016a. ED 984. Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France. Aide-mémoire technique. Paris: INRS.
- INRS. 2016b. MétroPol M-158. Silice Cristalline – Prélèvement par cyclone et analyse par DRX. (16/01/2019): 8. Accessed 16/01/2019.

- INRS. 2017. *ED 6263 - Poussières - Guide de bonnes pratiques en démolition*. Paris: INRS. Disponible : <http://www.inrs.fr/dms/inrs/CataloguePapier/ED/TI-ED-6263/ed6263.pdf>.
- INRS. 2018a. MétroPol - M-176-Silice cristalline - Prélèvement sur CIP10-A et analyse par gravimétrie et diffraction des rayons X. (V02): 7. Accessed 16/01/2019.
- INRS. 2018b. "Silice cristalline et santé au travail." Last Modified 03/09/2018. <http://www.inrs.fr/risques/silice-cristalline/ce-qu-il-faut-retenir.html>.
- INSHT. 2010. NTP 890 - Aglomerados de cuarzo: medidas preventivas en operaciones de mecanizado.
- INVS. 2010. Éléments techniques sur l'exposition professionnelle aux poussières alvéolaires de silice cristalline libre – Présentation d'une matrice emplois-expositions aux poussières alvéolaires de silice cristalline libre. Saint Maurice (Fra): Institut de Veille Sanitaire.
- IOM. 2011. Health, socio-economic and environmental aspects of possible amendments to the EU Directive on the protection of workers from the risks related to exposure to carcinogens and mutagens at work - Respirable crystalline silica - IOM Research Project P937/8.
- IRSST. 2013. Exposition des travailleurs de la construction à la silice cristalline - Bilan et analyse de la littérature (version corrigée) - rapport R-692. Montréal (Québec): IRSST.
- IRSST, and CSST. 2010. Guide de bonnes pratiques - Prévention de l'exposition des travailleurs à la silice - A l'intention des entreprises du secteur de la transformation du granit et autres matériaux contenant du quartz.
- Irwig, L. M., and P. Rocks. 1978. "Lung function and respiratory symptoms in silicotic and nonsilicotic gold miners." *Am Rev Respir Dis* 117 (3):429-35. doi: 10.1164/arrd.1978.117.3.429.
- Ishihara, Y., H. Iijima, K. Matsunaga, T. Fukushima, T. Nishikawa, and S. Takenoshita. 2002. "Expression and mutation of p53 gene in the lung of mice intratracheal injected with crystalline silica." *Cancer Lett* 177 (2):125-8.
- Izbicki, G., R. Chavko, G. I. Banauch, M. D. Weiden, K. I. Berger, T. K. Aldrich, C. Hall, K. J. Kelly, and D. J. Prezant. 2007. "World Trade Center "sarcoid-like" granulomatous pulmonary disease in New York City Fire Department rescue workers." *Chest* 131 (5):1414-23. doi: 10.1378/chest.06-2114.
- Jabbour, N., E. Rohan Jayaratne, G. R. Johnson, J. Alroe, E. Uhde, T. Salthammer, L. Cravigan, E. M. Faghihi, P. Kumar, and L. Morawska. 2017. "A mechanism for the production of ultrafine particles from concrete fracture." *Environ Pollut* 222:175-181. doi: 10.1016/j.envpol.2016.12.059.
- Jalloul, A., and D. E. Banks. 2010. "Can we translate our understanding of the pathogenic mechanisms of silicosis into a therapeutic plan?" *Clinical Pulmonary Medicine* 17 (6):266-275. doi: 10.1097/CPM.0b013e3181fa13b5.
- Jas, Nathalie. 2015. "Agnologie." In *Dictionnaire critique de l'expertise - Santé, travail, environnement*, edited by Emmanuel Henry Claude Gilbert, Jean-Noël Jouzel, Pascal Marichalar, 33-40. Paris: Presses de Sciences Po.
- Jaurand, M. C., A. Renier, and J. Daubriac. 2009. "Mesothelioma: Do asbestos and carbon nanotubes pose the same health risk?" *Part Fibre Toxicol* 6:16. doi: 10.1186/1743-8977-6-16.
- Jaurand, M.C., H. Kaplan, J. Thiollet, M.C. Pinchon, J.F. Bernaudin, and J. Bignon. 1979. "Phagocytosis of chrysotile fibers by pleural mesothelial cells in culture." *Am J Pathol* 94:529-538.
- Johnson, D. L., M. L. Phillips, C. Qi, A. T. Van, and D. A. Hawley. 2017. "Experimental evaluation of respirable dust and crystalline silica controls during simulated performance of stone countertop fabrication tasks with powered hand tools." *Annals of Work Exposures and Health* 61 (6):711-723. doi: 10.1093/annweh/wxx040.
- Johnson, N. F., D. M. Smith, R. Sebring, and L. M. Holland. 1987. "Silica-induced alveolar cell tumors in rats." *American Journal of Industrial Medicine* 11 (1):93-107. doi: 10.1002/ajim.4700110110.
- Johnston, C. J., K. E. Driscoll, J. N. Finkelstein, R. Baggs, M. A. O'Reilly, J. Carter, R. Gelein, and G. Oberdorster. 2000. "Pulmonary chemokine and mutagenic responses in rats after subchronic inhalation of amorphous and crystalline silica." *Toxicol Sci* 56 (2):405-13.

- Jorna, T. H., P. J. Borm, K. D. Koiter, J. J. Slangen, P. T. Henderson, and E. F. Wouters. 1994. "Respiratory effects and serum type III procollagen in potato sorters exposed to diatomaceous earth." *Int Arch Occup Environ Health* 66 (4):217-22.
- Kachuri, L., P. J. Villeneuve, M. E. Parent, K. C. Johnson, and S. A. Harris. 2014. "Occupational exposure to crystalline silica and the risk of lung cancer in Canadian men." *Int J Cancer* 135 (1):138-48. doi: 10.1002/ijc.28629.
- Kane, Agnes B, Didier Jean, Sakari Knuutila, and Marie-Claude Jaurand. 2014. "Malignant mesothelioma: mechanism of carcinogenesis." In *Occupational Cancers*, 299-319. Springer.
- Karlsson, H. L., J. Gustafsson, P. Cronholm, and L. Moller. 2009. "Size-dependent toxicity of metal oxide particles—a comparison between nano- and micrometer size." *Toxicol Lett* 188 (2):112-8. doi: 10.1016/j.toxlet.2009.03.014.
- Katabami, M., H. Dosaka-Akita, K. Honma, Y. Saitoh, K. Kimura, Y. Uchida, H. Mikami, Y. Ohsaki, Y. Kawakami, and K. Kikuchi. 2000. "Pneumoconiosis-related lung cancers: preferential occurrence from diffuse interstitial fibrosis-type pneumoconiosis." *Am J Respir Crit Care Med* 162 (1):295-300. doi: 10.1164/ajrccm.162.1.9906138.
- Kauffer, E., A. Masson, J. C. Moulut, T. Lecaque, and J. C. Protois. 2005. "Comparison of direct (X-ray diffraction and infrared spectrophotometry) and indirect (infrared spectrophotometry) methods for the analysis of alpha-quartz in airborne dusts." *Ann Occup Hyg* 49 (8):661-71. doi: 10.1093/annhyg/mei024.
- Kauppinen, T., T. Partanen, R. Degerth, and A. Ojajarvi. 1995. "Pancreatic cancer and occupational exposures." *Epidemiology* 6 (5):498-502.
- Kauppinen, T., J. Toikkanen, and E. Pukkala. 1998. "From cross-tabulations to multipurpose exposure information systems: a new job-exposure matrix." *Am J Ind Med* 33 (4):409-17.
- Kauppinen, T., S. Uuskulainen, A. Saalo, I. Makinen, and E. Pukkala. 2014. "Use of the Finnish Information System on Occupational Exposure (FINJEM) in epidemiologic, surveillance, and other applications." *Ann Occup Hyg* 58 (3):380-96. doi: 10.1093/annhyg/met074.
- Kauppinen, T., R. Vincent, T. Liukkonen, M. Grzebyk, A. Kauppinen, I. Welling, P. Arezes, N. Black, F. Bochmann, F. Campelo, M. Costa, G. Elsigan, R. Goerens, A. Kikemenis, H. Kromhout, S. Miguel, D. Mirabelli, R. McEneaney, B. Pesch, N. Plato, V. Schlünssen, J. Schulze, R. Sonntag, V. Verougstraete, M. A. De Vicente, J. Wolf, M. Zimmermann, K. Husgafvel-Pursiainen, and K. Savolainen. 2006. "Occupational exposure to inhalable wood dust in the member states of the European Union." *Annals of Occupational Hygiene* 50 (6):549-561. doi: 10.1093/annhyg/mel013.
- Kauppinen, Timo, Jouni Toikkanen, David Pedersen, Randy Young, Wolfgang Ahrens, Paolo Boffetta, Johnni Hansen, Hans Kromhout, Jeronimo Maqueda Blasco, Dario Mirabelli, Victoria de la Orden-Rivera, Brian Pannett, Nils Plato, Anja Savela, Raymond Vincent, and Manolis Kogevinas. 2000. "Occupational exposure to carcinogens in the European Union." *Occupational and Environmental Medicine* 57 (1):10. doi: 10.1136/oem.57.1.10.
- Khamis, W., O. Freynet, L. Sese, J. F. Bernaudin, and H. Nunes. 2019. "Prognostic Impact of Mediastinal Lymph Nodes in Interstitial Lung Diseases: Is Environmental Exposure the Offender?" *Am J Respir Crit Care Med* 199 (8):1040-1041. doi: 10.1164/rccm.201811-2209LE.
- Khuder, S. A., A. Z. Peshimam, and S. Agraharam. 2002. "Environmental risk factors for rheumatoid arthritis." *Rev Environ Health* 17 (4):307-15.
- King, E. J., G. P. Mohanty, C. V. Harrison, and G. Nagelschmidt. 1953. "The action of different forms of pure silica on the lungs of rats." *Br J Ind Med* 10 (1):9-17.
- Kirkeskov, L., D. J. A. Hanskov, and C. Brauer. 2016. "Total and respirable dust exposures among carpenters and demolition workers during indoor work in Denmark." *Journal of Occupational Medicine and Toxicology* 11 (1). doi: 10.1186/s12995-016-0134-5.
- Klockars, M., R. S. Koskela, E. Jarvinen, P. J. Kolari, and A. Rossi. 1987. "Silica exposure and rheumatoid arthritis: a follow up study of granite workers 1940-81." *Br Med J (Clin Res Ed)* 294 (6578):997-1000.
- Knaapen, A. M., C. Albrecht, A. Becker, D. Hohr, A. Winzer, G. R. Haenen, P. J. Borm, and R. P. Schins. 2002. "DNA damage in lung epithelial cells isolated from rats exposed to quartz: role of surface reactivity and neutrophilic inflammation." *Carcinogenesis* 23 (7):1111-20.

- Knaapen, A. M., P. J. Borm, C. Albrecht, and R. P. Schins. 2004. "Inhaled particles and lung cancer. Part A: Mechanisms." *Int J Cancer* 109 (6):799-809. doi: 10.1002/ijc.11708.
- Knight, D., R. Ehrlich, K. Fielding, H. Jeffery, A. Grant, and G. Churchyard. 2015. "Trends in silicosis prevalence and the healthy worker effect among gold miners in South Africa: a prevalence study with follow up of employment status Environmental health." *BMC Public Health* 15 (1). doi: 10.1186/s12889-015-2566-8.
- Koskela, R. S., M. Klockars, E. Jarvinen, P. J. Kolari, and A. Rossi. 1987. "Mortality and disability among granite workers." *Scand J Work Environ Health* 13 (1):18-25.
- Koskela, Riitta-Sisko, Matti Klockars, H. Laurent, and M. Holopainen. 1994. "Silica dust exposure and lung cancer." *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 20 (6):407-416.
- Kramer, M. R., P. D. Blanc, E. Fireman, A. Amital, A. Guber, N. A. Rhahman, and D. Shitrit. 2012a. "Artificial stone silicosis [corrected]: disease resurgence among artificial stone workers." *Chest* 142 (2):419-424. doi: 10.1378/chest.11-1321.
- Kramer, M. R., P. D. Blanc, E. Fireman, A. Amital, A. Guber, N. A. Rhahman, and D. Shitrit. 2012b. "Artificial stone silicosis [corrected]: disease resurgence among artificial stone workers." *Chest* 142 (2):419-24. doi: 10.1378/chest.11-1321.
- Kreiss, K., L. M. Greenberg, S. J. Kogut, D. C. Lezotte, C. G. Irvin, and R. M. Cherniack. 1989. "Hard-rock mining exposures affect smokers and nonsmokers differently. Results of a community prevalence study." *Am Rev Respir Dis* 139 (6):1487-93. doi: 10.1164/ajrccm/139.6.1487.
- Kreiss, K., and B. Zhen. 1996. "Risk of silicosis in a Colorado mining community." *Am J Ind Med* 30 (5):529-39. doi: 10.1002/(sici)1097-0274(199611)30:5<529::Aid-ajim2>3.0.Co;2-o.
- Kriegseis, W., A. Scharmann, and J. Serafin. 1987. "Investigations of surface properties of silica dusts with regard to their cytotoxicity." *Ann Occup Hyg* 31 (4a):417-27.
- Kumar, K. C. H., N. Mallikarjuna Reddy, S. B. Singh M, B. Krishna, P. Sasikala, G. ShravyaKeerthi, A. V. Siva Kumar, and S. K. Kareem. 2014. "Deterioration of pulmonary function in stone quarry workers." *Biomedical Research (India)* 25 (2):261-268.
- Kumar, P., and L. Morawska. 2014. "Recycling concrete: An undiscovered source of ultrafine particles." *Atmos Environ* 90:51-58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2014.03.035>.
- Kumar, P., M. Mulheron, and C. Som. 2012. "Release of ultrafine particles from three simulated building processes." *J Nanopart Res.* 14 (4):771. doi: 10.1007/s11051-012-0771-2.
- Kung, J., F. Chiappelli, O. O. Cajulis, R. Avezova, G. Kossan, L. Chew, and C. A. Maida. 2010. "From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-Based Health Care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance." *Open Dent J* 4:84-91. doi: 10.2174/1874210601004020084.
- Kurihara, N., and O. Wada. 2004. "Silicosis and smoking strongly increase lung cancer risk in silica-exposed workers." *Ind Health* 42 (3):303-14.
- Kurppa, K., H. Gudbergsson, I. Hannunkari, H. Koskinen, S. Hernberg, R.-S. Koskela, and K. Ahlman. 1986. "Lung cancer among silicotics in Finland." In *Silica, silicosis, and cancer: Controversy in occupational medicine. Cancer Research Monographs. Vol. 2*, edited by D.F. Goldsmith, D.M. Winn and C.M. Shy, pp. 311–319. New York: Praeger.
- Lacasse, Y., S. Martin, D. Gagne, and L. Lakhali. 2009. "Dose-response meta-analysis of silica and lung cancer." *Cancer Causes Control* 20 (6):925-33. doi: 10.1007/s10552-009-9296-0.
- Lacasse, Y., S. Martin, S. Simard, and M. Desmeules. 2005. "Meta-analysis of silicosis and lung cancer." *Scand J Work Environ Health* 31 (6):450-8.
- Lageat, Yannick. 1978. "L'or en République Sud-Africaine." *Les Cahiers d'Outre-Mer*:105-151.
- Lagorio, S., F. Forastiere, P. Michelozzi, F. Cavariani, C.A. Perucchi, and O. Axelson. 1990. "A case-referent study on lung cancer mortality among ceramic workers." *IARC Sci Publ* 97:21–8.
- Lai, H., Y. Liu, M. Zhou, T. Shi, Y. Zhou, S. Weng, and W. Chen. 2018. "Combined effect of silica dust exposure and cigarette smoking on total and cause-specific mortality in iron miners: a cohort study." *Environ Health* 17 (1):46. doi: 10.1186/s12940-018-0391-0.
- Lamers, R. J., R. P. Schins, E. F. Wouters, and J. M. van Engelshoven. 1994. "High-resolution computed tomography of the lungs in coal miners with a normal chest radiograph." *Exp Lung Res* 20 (5):411-9.
- Laux, P., C. Riebeling, A. M. Booth, J. D. Brain, J. Brunner, C. Cerrillo, O. Creutzenberg, I. Estrela-Lopis, T. Gebel, G. Johanson, H. Jungnickel, H. Kock, J. Tentschert, A. Tlili, A. Schaffer,

- Ajam Sips, R. A. Yokel, and A. Luch. 2017. "Biokinetics of Nanomaterials: the Role of Biopersistence." *NanoImpact* 6:69-80. doi: 10.1016/j.impact.2017.03.003.
- Le Blond, J. S., C. J. Horwell, B. J. Williamson, and C. Oppenheimer. 2010. "Generation of crystalline silica from sugarcane burning." *J Environ Monit* 12 (7):1459-70. doi: 10.1039/c0em00020e.
- Le Blond, J. S., B. J. Williamson, C. J. Horwell, A. K. Monro, C. A. Kirk, and C. Oppenheimer. 2008. "Production of potentially hazardous respirable silica airborne particulate from the burning of sugarcane." *Atmospheric Environment* 42 (22):5558-5568. doi: 10.1016/j.atmosenv.2008.03.018.
- Le Bouffant, L., H. Daniel, and J. C. Martin. 1977. "The therapeutic action of aluminium compounds on the development of experimental lesions produced by pure quartz or mixed dust." In *Inhaled particles IV, Part I*, edited by W.H. Walton, pp. 389-401. Oxford: Pergamon Press.
- Le Bouffant, L., H. Daniel, J. C. Martin, and S. Bruyere. 1982. "Effect of impurities and associated minerals on quartz toxicity." *Ann Occup Hyg* 26 (1-4):625-34.
- Lee, K., R. J. Lawson, S. A. Olenchock, V. Vallyathan, R. J. Southard, P. S. Thorne, C. Saiki, and M. B. Schenker. 2004. "Personal exposures to inorganic and organic dust in manual harvest of California citrus and table grapes." *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* 1 (8):505-514. doi: 10.1080/15459620490471616.
- Lee, T., M. Harper, M. Kashon, L. A. Lee, C. B. Healy, M. A. Coggins, P. Susi, and A. O'Brien. 2016. "Silica Measurement with High Flow Rate Respirable Size Selective Samplers: A Field Study." *Annals of Occupational Hygiene* 60 (3):334-347. doi: 10.1093/annhyg/mev081.
- Lee, T., E. G. Lee, S. W. Kim, W. P. Chisholm, M. Kashon, and M. Harper. 2012. "Quartz measurement in coal dust with high-flow rate samplers: Laboratory study." *Annals of Occupational Hygiene* 56 (4):413-425. doi: 10.1093/annhyg/mer111.
- Lee, W., Y. S. Ahn, S. Lee, B. M. Song, S. Hong, and J. H. Yoon. 2016. "Occupational exposure to crystalline silica and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis." *Occup Environ Med* 73 (11):794-801. doi: 10.1136/oemed-2016-103552.
- Lee, Y. K., E. J. Choi, T. J. Webster, S. H. Kim, and D. Khang. 2015. "Effect of the protein corona on nanoparticles for modulating cytotoxicity and immunotoxicity." *Int J Nanomedicine* 10:97-113. doi: 10.2147/ijn.s72998.
- Leese, E., J. F. Staff, V. A. Carolan, and J. Morton. 2017. "Exhaled Breath Condensate: A Novel Matrix for Biological Monitoring to Assess Occupational Exposure to Respirable Crystalline Silica." *Annals of Work Exposures and Health* 61 (7):902-906. doi: 10.1093/annweh/wxx047.
- Legrand-Cattan, K., M. Vuillaume, Y. Iwatsubo, J. Ameille, P. Brochard, M. Letourneux, B. Housset, J. Laureillard, and J. Pairon. 1998. "Silicosis in the ceramic industry: dose-response relationship." In *Advances in the Prevention of Occupational Respiratory Disease*, edited by K. Chiyotani, Y. Hosoda and Y. Aizawa, pp. 113-117. Amsterdam: Elsevier.
- Leigh, J., H. Wang, A. Bonin, and M. Peters. 1998. "In vivo genotoxicity of silica evidenced by progressive development of micronuclei in alveolar macrophages." In *Advances in the prevention of occupational respiratory diseases*, edited by K. Chiyotani and Y. Hosoda, pp. 520-525. Amsterdam: Elsevier Science.
- Lengwiler, M., and J. Moses. 2017. "The Politics of Recognition and Its Limitations. A Transnational Process? ." In *Silicosis. A World History*, edited by Rosental Paul-André, 105-39. Baltimore: Johns Hopkins.
- Leung, C. C., I. T. Yu, and W. Chen. 2012. "Silicosis." *Lancet* 379 (9830):2008-18. doi: 10.1016/s0140-6736(12)60235-9.
- Levey, A. S., J. P. Bosch, J. B. Lewis, T. Greene, N. Rogers, and D. Roth. 1999. "A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group." *Ann Intern Med* 130 (6):461-70.
- Levey, A. S., L. A. Stevens, C. H. Schmid, Y. L. Zhang, A. F. Castro, 3rd, H. I. Feldman, J. W. Kusek, P. Eggers, F. Van Lente, T. Greene, and J. Coresh. 2009. "A new equation to estimate glomerular filtration rate." *Ann Intern Med* 150 (9):604-12.
- Lewinson, J., W. Mayr, and H. Wagner. 1994. "Characterization and toxicological behavior of synthetic amorphous hydrophobic silica." *Regul Toxicol Pharmacol* 20 (1 Pt 1):37-57. doi: 10.1006/rtph.1994.1035.

- Li, H., P. Haberzettl, C. Albrecht, D. Hohr, A. M. Knaapen, P. J. Borm, and R. P. Schins. 2007. "Inhibition of the mitochondrial respiratory chain function abrogates quartz induced DNA damage in lung epithelial cells." *Mutat Res* 617 (1-2):46-57. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2006.12.001.
- Linch, K. D. 2002. "Respirable concrete dust--silicosis hazard in the construction industry." *Appl Occup Environ Hyg* 17 (3):209-21. doi: 10.1080/104732202753438298.
- Lindholm, C., A. Acheva, and S. Salomaa. 2010. "Clastogenic plasma factors: a short overview." *Radiat Environ Biophys* 49 (2):133-8. doi: 10.1007/s00411-009-0259-3.
- Liu, J., and J. I. Shapiro. 2003. "Endocytosis and signal transduction: basic science update." *Biol Res Nurs* 5 (2):117-28. doi: 10.1177/1099800403256860.
- Liu, W., J.D. Ernst, and V.C. Broaddus. 2000. "Phagocytosis of crocidolite asbestos induces oxidative stress, DNA damage, and apoptosis in mesothelial cells." *Am J Respir Cell Mol Biol* 23:371-378.
- Liu, X., and Z. Chen. 2017. "The pathophysiological role of mitochondrial oxidative stress in lung diseases." *J Transl Med* 15 (1):207. doi: 10.1186/s12967-017-1306-5.
- Liu, X. H., S. G. Lee, D. Pisaniello, G. Jankewicz, and B. Sanderson. 2010. "Measurement of fine and ultrafine dust exposure in an iron foundry in South Australia." *Journal of Health, Safety and Environment* 26 (2):135-152.
- Liu, X., M. J. Keane, B. Z. Zhong, T. M. Ong, and W. E. Wallace. 1996. "Micronucleus formation in V79 cells treated with respirable silica dispersed in medium and in simulated pulmonary surfactant." *Mutat Res* 361 (2-3):89-94.
- Liu, Y., Y. Rong, K. Steenland, D. C. Christiani, X. Huang, T. Wu, and W. Chen. 2014. "Long-term exposure to crystalline silica and risk of heart disease mortality." *Epidemiology* 25 (5):689-96. doi: 10.1097/ede.000000000000143.
- Liu, Y., K. Steenland, Y. Rong, E. Hnizdo, X. Huang, H. Zhang, T. Shi, Y. Sun, T. Wu, and W. Chen. 2013. "Exposure-response analysis and risk assessment for lung cancer in relationship to silica exposure: a 44-year cohort study of 34,018 workers." *Am J Epidemiol* 178 (9):1424-33. doi: 10.1093/aje/kwt139.
- Liu, Y., Y. Zhou, E. Hnizdo, T. Shi, K. Steenland, X. He, and W. Chen. 2017. "Total and Cause-Specific Mortality Risk Associated With Low-Level Exposure to Crystalline Silica: A 44-Year Cohort Study From China." *Am J Epidemiol* 186 (4):481-490. doi: 10.1093/aje/kwx124.
- Lopes, A. J., R. Mogami, D. Capone, B. Tessarollo, P. L. de Melo, and J. M. Jansen. 2008. "High-resolution computed tomography in silicosis: correlation with chest radiography and pulmonary function tests." *J Bras Pneumol* 34 (5):264-72.
- Łukaszewska-Kuska, M., B. Dorocka-Bobkowska, J. Skrzypczak, and B. Leda. 2014. "Assessment of physical and biological properties of machined and modified titanium alloy Ti6Al4V surfaces. Part 2. Biological analysis." *Dental and Medical Problems* 51 (2):212-217.
- Lumens, M. E. G. L., and T. Spee. 2001a. "Determinants of exposure to respirable quartz dust in the construction industry." *Annals of Occupational Hygiene* 45 (7):585-595. doi: 10.1016/S0003-4878(01)00025-4.
- Lumens, M. E., and T. Spee. 2001b. "Determinants of exposure to respirable quartz dust in the construction industry." *Ann Occup Hyg* 45 (7):585-95.
- Maciejewska, A. 2014. "Health effects of occupational exposure to crystalline silica in the light of current research results." *Med Pr* 65 (6):799-818.
- Makol, A., M. J. Reilly, and K. D. Rosenman. 2011. "Prevalence of connective tissue disease in silicosis (1985-2006)-a report from the state of michigan surveillance system for silicosis." *American Journal of Industrial Medicine* 54 (4):255-262. doi: 10.1002/ajim.20917.
- Malmberg, P., H. Hedenstrom, and B. M. Sundblad. 1993. "Changes in lung function of granite crushers exposed to moderately high silica concentrations: a 12 year follow up." *Br J Ind Med* 50 (8):726-31.
- Malmstrom, V., A. I. Catrina, and L. Klareskog. 2017. "The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: from triggering to targeting." *Nat Rev Immunol* 17 (1):60-75. doi: 10.1038/nri.2016.124.

- Manfreda, J., G. Sidwall, K. Maini, P. West, and R. M. Cherniack. 1982. "Respiratory abnormalities in employees of the hard rock mining industry." *Am Rev Respir Dis* 126 (4):629-34. doi: 10.1164/arrd.1982.126.4.629.
- Mannetje, A., K. Steenland, M. Attfield, P. Boffetta, H. Checkoway, N. DeKlerk, and R. S. Koskela. 2002. "Exposure-response analysis and risk assessment for silica and silicosis mortality in a pooled analysis of six cohorts." *Occup Environ Med* 59 (11):723-8.
- Mannetje, A., K. Steenland, H. Checkoway, R. S. Koskela, M. Koponen, M. Attfield, J. Chen, E. Hnizdo, N. DeKlerk, and M. Dosemeci. 2002. "Development of quantitative exposure data for a pooled exposure-response analysis of 10 silica cohorts." *Am J Ind Med* 42 (2):73-86. doi: 10.1002/ajim.10097.
- Marchiori, E., C. A. Souza, T. G. Barbassa, D. L. Escuissato, E. L. Gasparetto, and A. S. Souza, Jr. 2007. "Silicoproteinosis: high-resolution CT findings in 13 patients." *AJR Am J Roentgenol* 189 (6):1402-6. doi: 10.2214/ajr.07.2402.
- Marie, I., and J. F. Gehanno. 2015. "Environmental risk factors of systemic sclerosis." *Seminars in Immunopathology* 37 (5):463-473. doi: 10.1007/s00281-015-0507-3.
- Marinaccio, A., A. Scarselli, G. Gorini, E. Chellini, M. Mastrantonio, R. Uccelli, P. Altavista, R. Pirastu, D. F. Merlo, and M. Nesti. 2006. "Retrospective mortality cohort study of Italian workers compensated for silicosis." *Occup Environ Med* 63 (11):762-5. doi: 10.1136/oem.2006.027854.
- Markowitz, G., and D. Rosner. 2017. "Why is Silicosis So Important ?" In *Silicosis. A World History*, edited by Rosental Paul-André, 14-29. Baltimore: Johns Hopkins.
- Martin, J. C., H. Daniel-Moussard, L. Le Bouffant, and A. Policard. 1972. "The role of quartz in the development of coal workers' pneumoconiosis." *Ann N Y Acad Sci* 200:127-41.
- Martínez, C., A. Prieto, L. García, A. Quero, S. González, and P. Casan. 2010. "Silicosis: a Disease With an Active Present." *Archivos de Bronconeumologia* 46 (2):97-100. doi: 10.1016/j.arbres.2009.07.008.
- Maruyama, K., H. Haniu, N. Saito, Y. Matsuda, T. Tsukahara, S. Kobayashi, M. Tanaka, K. Aoki, S. Takanashi, M. Okamoto, and H. Kato. 2015. "Endocytosis of Multiwalled Carbon Nanotubes in Bronchial Epithelial and Mesothelial Cells." *Biomed Res Int* 2015:793186. doi: 10.1155/2015/793186.
- Mater, G., C. Paris, and J. Lavoue. 2016. "Descriptive analysis and comparison of two French occupational exposure databases: COLCHIC and SCOLA." *Am J Ind Med* 59 (5):379-91. doi: 10.1002/ajim.22569.
- Mathai, S. K., C. A. Newton, D. A. Schwartz, and C. K. Garcia. 2016. "Pulmonary fibrosis in the era of stratified medicine." *Thorax* 71 (12):1154-1160. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-209172.
- Maxim, L. D., P. Boymel, G. R. Chase, and D. M. Bernstein. 2002. "Indices of Fiber Biopersistence and Carcinogen Classification for Synthetic Vitreous Fibers (SVFs)." *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 35 (3):357-378. doi: <https://doi.org/10.1006/rtph.2002.1552>.
- Maynard, AD, and AT Zimmer. 2002. "Evaluation of grinding aerosols in terms of alveolar dose: the significance of using mass, surface area and number metrics." *Annals of Occupational Hygiene* 46 (suppl_1):315-319.
- Mazurek, J. M., and M. D. Attfield. 2008. "Silicosis mortality among young adults in the United States, 1968-2004." *Am J Ind Med* 51 (8):568-78. doi: 10.1002/ajim.20597.
- McCord, C. P. 1940. "Grindstones " *Hygeia* 18 (8):744.
- McCormic, Z. D., S. S. Khuder, B. K. Aryal, A. L. Ames, and S. A. Khuder. 2010. "Occupational silica exposure as a risk factor for scleroderma: a meta-analysis." *Int Arch Occup Environ Health* 83 (7):763-9. doi: 10.1007/s00420-009-0505-7.
- McDonald, A. D., J. C. McDonald, R. J. Rando, J. M. Hughes, and H. Weill. 2001. "Cohort mortality study of North American industrial sand workers. I. Mortality from lung cancer, silicosis and other causes." *Ann Occup Hyg* 45 (3):193-9.
- McDonald, J. C., A. D. McDonald, J. M. Hughes, R. J. Rando, and H. Weill. 2005. "Mortality from lung and kidney disease in a cohort of North American industrial sand workers: an update." *Ann Occup Hyg* 49 (5):367-73. doi: 10.1093/annhyg/mei001.
- McDonald, J.C., and D. Oakes. 1984. "Exposure-response in miners exposed to silica." In *Bergbau-Berufsgenossenschaft (Ed) Sixth international pneumoconiosis conference 1983, Bochum*,

- Germany, 20-23.9.1983, Meeting Report, pp. 114-123 Wirtschaftsverlag NW, : Verlag für neue Wissenschaft, Bremerhaven.
- McDonald, JC, GL Burgess, S Turner, and NM Cherry. 1997. "Cohort study of Staffordshire pottery workers:(III) lung cancer, radiographic changes, silica exposure and smoking habit." *The Annals of Occupational Hygiene* 41:412-414.
- McIntosh, J. R. 2016. "Mitosis." *Cold Spring Harb Perspect Biol* 8 (9). doi: 10.1101/cshperspect.a023218.
- McLaughlin, A. I., G. Kazantzis, E. King, Teared, R. J. Porter, and R. Owen. 1962. "Pulmonary fibrosis and encephalopathy associated with the inhalation of aluminium dust." *Br J Ind Med* 19:253-63.
- McLaughlin, J. K., J. Q. Chen, M. Dosemeci, R. A. Chen, S. H. Rexing, Z. Wu, F. J. Hearl, M. A. McCawley, and W. J. Blot. 1992. "A nested case-control study of lung cancer among silica exposed workers in China." *Br J Ind Med* 49 (3):167-71.
- McLaughlin, J. K., W. H. Chow, and L. S. Levy. 1997. "Amorphous silica: a review of health effects from inhalation exposure with particular reference to cancer." *J Toxicol Environ Health* 50 (6):553-66. doi: 10.1080/15287399709532054.
- McLean, D., B. Glass, A. 't Mannetje, and J. Douwes. 2017. "Exposure to respirable crystalline silica in the construction industry—do we have a problem?" *New Zealand Medical Journal* 130 (1466):78-82.
- McLean, D., B. Glass, A. t Mannetje, and J. Douwes. 2017. "Exposure to respirable crystalline silica in the construction industry-do we have a problem?" *N Z Med J* 130 (1466):78-82.
- McNeill, D. A., C. E. Chrisp, and G. L. Fisher. 1990. "Pulmonary adenomas in A/J mice treated with silica." *Drug Chem Toxicol* 13 (1):87-92. doi: 10.3109/01480549009011071.
- Meijer, E., H. Kromhout, and D. Heederik. 2001. "Respiratory effects of exposure to low levels of concrete dust containing crystalline silica." *American Journal of Industrial Medicine* 40 (2):133-140. doi: 10.1002/ajim.1080.
- Meijer, E., E. Tjoe Nij, T. Kraus, J. S. van der Zee, O. van Delden, M. van Leeuwen, J. W. Lammers, and D. Heederik. 2011. "Pneumoconiosis and emphysema in construction workers: results of HRCT and lung function findings." *Occup Environ Med* 68 (7):542-6. doi: 10.1136/oem.2010.055616.
- Meijers, J. M. M., G. M. H. Swaden, A. Volovics, J. J. M. Slangen, and K. Van Vliet. 1990. "Silica Exposure and Lung Cancer in Ceramic Workers: A Case-Control Study." *International Journal of Epidemiology* 19 (1):19-25. doi: 10.1093/ije/19.1.19.
- Melling, J. 2010. "Beyond a shadow of a doubt? Experts, lay knowledge, and the role of radiography in the diagnosis of silicosis in Britain, c. 1919-1945." *Bull Hist Med* 84 (3):424-66. doi: 10.1353/bhm.2010.0006.
- Melling, J., and C. Sellers. 2012. "Objective Collectives? Transnationalism and "Invisible Colleges" in Occupational and Environmental Health from Collis to Selikoff " In *Dangerous Trade: Histories of Industrial Hazard across a Globalizing World*, edited by Sellers Christopher Melling Joseph, 113-25. Philadelphia: Temple University Press.
- Melo, V., L. Baia, A. Rita Gaio, and R. Duarte. 2016. "Silicosis, tuberculosis time bomb?" *Rev Port Pneumol (2006)* 22 (6):355-357. doi: 10.1016/j.rppnen.2016.07.005.
- Merget, R., T. Bauer, H. Küpper, S. Philippou, H. Bauer, R. Breitstadt, and T. Bruening. 2002. "Health hazards due to the inhalation of amorphous silica." *Archives of Toxicology* 75 (11):625-634.
- Merlo, F., M. Costantini, G. Reggiardo, M. Ceppi, and R. Puntoni. 1991. "Lung cancer risk among refractory brick workers exposed to crystalline silica: a retrospective cohort study." *Epidemiology* 2 (4):299-305.
- Meyer, A., H. Chiffot, E. Chatelus, J. F. Kleinmann, C. Ronde-Ousteau, D. Klein, J. Jegu, B. Geny, S. Hirshi, M. Canuet, G. Blaison, P. Kieffer, D. Lipsker, T. Martin, E. Sauleau, M. Velten, and J. Sibilia. 2016. "Brief Report: Spatial Heterogeneity of Systemic Sclerosis in France: High Prevalence in the Northeast Region." *Arthritis Rheumatol* 68 (7):1731-7. doi: 10.1002/art.39613.
- Miall, W. E., A. Caplan, A. L. Cochrane, G. S. Kilpatrick, and P. D. Oldham. 1953. "An epidemiological study of rheumatoid arthritis associated with characteristic chest x-ray appearances in coal-workers." *Br Med J* 2 (4848):1231-6.

- Middaugh, B., B. Hubbard, N. Zimmerman, and J. McGlothlin. 2012. "Evaluation of cut-off saw exposure control methods for respirable dust and crystalline silica in roadway construction." *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* 9 (3):157-165. doi: 10.1080/15459624.2012.658265.
- Mielke, S., D. Taeger, K. Weitmann, T. Bruning, and W. Hoffmann. 2018. "Influence of quartz exposure on lung cancer types in cases of lymph node-only silicosis and lung silicosis in German uranium miners." *Arch Environ Occup Health* 73 (3):140-153. doi: 10.1080/19338244.2017.1322933.
- MIF, SFIC, and UNPG. 2017. "Prévention des risques liés aux émissions de poussières en carrières - Guide méthodologique pour les industries extractives." Last Modified mars 2017. http://plateforme-unpg.fr/mediatheque/media/pdf_guide-poussiere-carrieres.pdf.
- Miller, B. G., S. Hagen, R. G. Love, C. A. Soutar, H. A. Cowie, M. W. Kidd, and A. Robertson. 1998. "Risks of silicosis in coalworkers exposed to unusual concentrations of respirable quartz." *Occupational and Environmental Medicine* 55 (1):52. doi: 10.1136/oem.55.1.52.
- Miller, F. W., L. Alfredsson, K. H. Costenbader, D. L. Kamen, L. M. Nelson, J. M. Norris, and A. J. De Roos. 2012. "Epidemiology of environmental exposures and human autoimmune diseases: Findings from a National Institute of Environmental Health Sciences Expert Panel Workshop." *Journal of Autoimmunity* 39 (4):259-271. doi: 10.1016/j.jaut.2012.05.002.
- Millerick-May, M. L., S. Schrauben, M. J. Reilly, and K. D. Rosenman. 2015. "Silicosis and chronic renal disease." *American Journal of Industrial Medicine* 58 (7):730-736. doi: 10.1002/ajim.22465.
- Mitchell, John, G. B. Manning, M. Molyneux, and Ronald E. Lane. 1961. "Pulmonary Fibrosis in Workers Exposed to Finely Powdered Aluminium." *British Journal of Industrial Medicine* 18 (1):10. doi: 10.1136/oem.18.1.10.
- Mohammadyan, M., M. Rokni, and R. Yosefinejad. 2013. "Occupational exposure to respirable crystalline silica in the Iranian mazandaran province industry workers." *Arhiv za Higijenu Rada i Toksikologiju* 64 (1):139-143. doi: 10.2478/10004-1254-64-2013-2284.
- Mohner, M., N. Kersten, and J. Gellissen. 2013a. "Chronic obstructive pulmonary disease and longitudinal changes in pulmonary function due to occupational exposure to respirable quartz." *Occup Environ Med* 70 (1):9-14. doi: 10.1136/oemed-2012-100775.
- Mohner, M., N. Kersten, and J. Gellissen. 2013b. "Re: Clinically significant lung function impairment due to current levels of respirable quartz? (authors' response)." *Occup Environ Med* 70 (12):893-4. doi: 10.1136/oemed-2013-101808.
- Mohner, M., A. Pohrt, and J. Gellissen. 2017. "Occupational exposure to respirable crystalline silica and chronic non-malignant renal disease: systematic review and meta-analysis." *Int Arch Occup Environ Health*. doi: 10.1007/s00420-017-1219-x.
- Moller, P., P. H. Danielsen, K. Jantzen, M. Roursgaard, and S. Loft. 2013. "Oxidatively damaged DNA in animals exposed to particles." *Crit Rev Toxicol* 43 (2):96-118. doi: 10.3109/10408444.2012.756456.
- Monso, E., A. Carreres, J. M. Tura, J. Ruiz, J. Fiz, C. Xaus, M. Llatjos, and J. Morera. 1997. "Electron microscopic microanalysis of bronchoalveolar lavage: a way to identify exposure to silica and silicate dust." *Occup Environ Med* 54 (8):560-5.
- Monso, E., J. M. Tura, M. Marsal, F. Morell, J. Pujadas, and J. Morera. 1990. "Mineralogical microanalysis of idiopathic pulmonary fibrosis." *Arch Environ Health* 45 (3):185-8. doi: 10.1080/00039896.1990.9936714.
- Montes, I.I., G. Rego Fernandez, J. Reguero, M. A. Cosio Mir, E. Garcia-Ordas, J. L. Anton Martinez, and C. Martinez Gonzalez. 2004. "Respiratory disease in a cohort of 2,579 coal miners followed up over a 20-year period." *Chest* 126 (2):622-9. doi: 10.1378/chest.126.2.622.
- Montes, I.I., G. Rego, C. Cambor, A. Quero, A. Gonzalez, and C. Rodriguez. 2004. "Respiratory disease in aggregate quarry workers related to risk factors and Pi phenotype." *J Occup Environ Med* 46 (11):1150-7.
- Moore, Martin. 1999. "Crystalline Silica: Occurrence and Use." *Indoor and Built Environment* 8 (2):82-88. doi: 10.1177/1420326X9900800202.
- Moshhammer, H., and M. Neuberger. 2004. "Lung cancer and dust exposure: results of a prospective cohort study following 3260 workers for 50 years." *Occup Environ Med* 61 (2):157-62.

- Mossman, B. T., and R. E. Glenn. 2013. "Bioreactivity of the crystalline silica polymorphs, quartz and cristobalite, and implications for occupational exposure limits (OELs)." *Critical Reviews in Toxicology* 43 (8):632-660. doi: 10.3109/10408444.2013.818617.
- MPCA. 2015a. Shakopee Sand (previously Great Plains Sand) ambient air monitoring Jordan, Minnesota July 2012–June 2015. g-70-03. <https://www.pca.state.mn.us/sites/default/files/g-70-03.pdf>. Accessed January 18, 2017.
- MPCA. 2015b. Titan Lansing Transload ambient air monitoring data report North Branch, Minnesota November 2012–September 2015. g-13-03. <https://www.pca.state.mn.us/sites/default/files/g-13-03.pdf>. Accessed January 17, 2017.
- MPCA. 2015c. Winona -Community ambient air monitoring Winona, Minnesota January 2014–December 2014. g-85-03. <https://www.pca.state.mn.us/sites/default/files/g-85-03.pdf>. Accessed January 17, 2017.
- Muhle, H., B. Bellmann, O. Creutzenberg, C. Dasenbrock, H. Ernst, R. Kilpper, J. C. MacKenzie, P. Morrow, U. Mohr, S. Takenaka, and et al. 1991. "Pulmonary response to toner upon chronic inhalation exposure in rats." *Fundam Appl Toxicol* 17 (2):280-99.
- Muhle, H., B. Bellmann, O. Creutzenberg, W. Koch, C. Dasenbrock, H. Ernst, U. Mohr, P. Morrow, and R. Mermelstein. 1998. "Pulmonary response to toner TiO(2) and crystalline silica upon chronic inhalation exposure in syrian golden hamsters." *Inhalation Toxicology* 10 (7):699-729. doi: 10.1080/089583798197510.
- Muhle, H., B. Kittel, H. Ernst, U. Mohr, and R. Mermelstein. 1995. "Neoplastic lung lesions in rat after chronic exposure to crystalline silica." *Scand J Work Environ Health* 21 Suppl 2:27-9.
- Muhle, H., S. Takenaka, U. Mohr, C. Dasenbrock, and R. Mermelstein. 1989. "Lung tumor induction upon long-term low-level inhalation of crystalline silica." *Am J Ind Med* 15 (3):343-6.
- Muir, D. C., J. A. Julian, H. S. Shannon, D. K. Verma, A. Sebestyen, and C. D. Bernholz. 1989. "Silica exposure and silicosis among Ontario hardrock miners: III. Analysis and risk estimates." *Am J Ind Med* 16 (1):29-43.
- Muir, D. C., H. S. Shannon, J. A. Julian, D. K. Verma, A. Sebestyen, and C. D. Bernholz. 1989. "Silica exposure and silicosis among Ontario hardrock miners: I. Methodology." *Am J Ind Med* 16 (1):5-11.
- Mukherjee, S. 2013. *L'empereur de toutes les maladies. Un biographie du cancer*. Paris: Flammarion.
- Mundt, K. A., T. Birk, W. Parsons, E. Borsch-Galetke, K. Siegmund, K. Heavner, and K. Guldner. 2011. "Respirable crystalline silica exposure-response evaluation of silicosis morbidity and lung cancer mortality in the german porcelain industry cohort." *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 53 (3):282-289. doi: 10.1097/JOM.0b013e31820c2b0f.
- Murphy, Dan, Katy Bellis, and David Hutchinson. 2018. "Occupational dust and cigarette smoke exposure might link rheumatoid arthritis to COPD." *The Lancet Respiratory Medicine* 6 (8):e36. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30188-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30188-7).
- Murray, D. K., J. C. Harrison, and W. E. Wallace. 2005. "A 13C CP/MAS and 31P NMR study of the interactions of dipalmitoylphosphatidylcholine with respirable silica and kaolin." *J Colloid Interface Sci* 288 (1):166-70. doi: 10.1016/j.jcis.2005.02.065.
- Murray, J., D. Kielkowski, and P. Reid. 1996. "Occupational disease trends in black South African gold miners. An autopsy-based study." *Am J Respir Crit Care Med* 153 (2):706-10. doi: 10.1164/ajrccm.153.2.8564121.
- Murray, J., I. Webster, G. Reid, and D. Kielkowski. 1991. "The relation between fibrosis of hilar lymph glands and the development of parenchymal silicosis." *Br J Ind Med* 48 (4):267-9.
- Murugadoss, S., D. Lison, L. Godderis, S. Van Den Brule, J. Mast, F. Brassinne, N. Sebaihi, and P. H. Hoet. 2017. "Toxicology of silica nanoparticles: an update." *Arch Toxicol*. doi: 10.1007/s00204-017-1993-y.
- Murugan, K., Y. E. Choonara, P. Kumar, D. Bijukumar, L. C. du Toit, and V. Pillay. 2015. "Parameters and characteristics governing cellular internalization and trans-barrier trafficking of nanostructures." *Int J Nanomedicine* 10:2191-206. doi: 10.2147/ijn.s75615.
- Musk, A. W., J. M. Peters, D. H. Wegman, and L. J. Fine. 1977. "Pulmonary function in granite dust exposure: a four-year follow-up." *Am Rev Respir Dis* 115 (5):769-76. doi: 10.1164/arrd.1977.115.5.769.

- Musu, Tony. 2007. "Face à la silice cristalline, négociateur ou légiférer ?" *Le Journal des professionnels de la Santé au Travail* no 26 (mars):4.
- Musu, Tony, and Marc Sapir. 2006. "Will the Silica Agreement foil EU legislation? ." *HESA Newsletter* no 30-31:1-5.
- Nagelschmidt, G. 1960. "The relation between lung dust and lung pathology in pneumoconiosis." *Br J Ind Med* 17:247-59.
- Napierska, D., L. C. Thomassen, D. Lison, J. A. Martens, and P. H. Hoet. 2010. "The nanosilica hazard: another variable entity." *Part Fibre Toxicol* 7 (1):39. doi: 10.1186/1743-8977-7-39.
- Nasrullah, M., J. M. Mazurek, J. M. Wood, K. M. Bang, and K. Kreiss. 2011. "Silicosis mortality with respiratory tuberculosis in the united states, 1968-2006." *American Journal of Epidemiology* 174 (7):839-848. doi: 10.1093/aje/kwr159.
- Nemmar, A., P. Yuvaraju, S. Beegam, J. Yasin, E. E. Kazzam, and B. H. Ali. 2016. "Oxidative stress, inflammation, and DNA damage in multiple organs of mice acutely exposed to amorphous silica nanoparticles." *International Journal of Nanomedicine* 11:919-928. doi: 10.2147/IJN.S92278.
- Neukirch, F., J. Cooreman, M. Korobaeff, and R. Pariente. 1994. "Silica exposure and chronic airflow limitation in pottery workers." *Arch Environ Health* 49 (6):459-64. doi: 10.1080/00039896.1994.9955001.
- Newman, K. L., and L. S. Newman. 2012. "Occupational causes of sarcoidosis." *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 12 (2):145-50. doi: 10.1097/ACI.0b013e3283515173.
- Newman, T. A., P. Cullinan, P. Blanc, and A. Pickering, eds. 2016. *Parkes' Occupational Lung Disorders, Fourth Edition*. Boca Raton: CRC Press.
- Ng, T. P., and S. L. Chan. 1992. "Lung function in relation to silicosis and silica exposure in granite workers." *European Respiratory Journal* 5 (8):986.
- Ng, T. P., and S. L. Chan. 1994. "Quantitative Relations Between Silica Exposure and Development of Radiological Small Opacities in Granite Workers." *The Annals of Occupational Hygiene* 38 (inhaled_particles_VII):857-863. doi: 10.1093/annhyg/38.inhaled_particles_VII.857.
- Ng, T. P., S. L. Chan, and K. P. Lam. 1987. "Radiological progression and lung function in silicosis: a ten year follow up study." *British medical journal (Clinical research ed.)* 295 (6591):164-168.
- Ng, T. P., H. S. Lee, and W. H. Phoon. 1993. "Further evidence of human silica nephrotoxicity in occupationally exposed workers." *British journal of industrial medicine* 50 (10):907-912.
- Ng, T. P., Y. L. Ng, H. S. Lee, K. S. Chia, and H. Y. Ong. 1992. "A Study of Silica Nephrotoxicity in Exposed Silicotic and Non-Silicotic Workers." *British Journal of Industrial Medicine* 49 (1):35-37.
- Ng, T. P., W. H. Phoon, H. S. Lee, Y. L. Ng, and K. T. Tan. 1992. "An epidemiological survey of respiratory morbidity among granite quarry workers in Singapore: chronic bronchitis and lung function impairment." *Annals of the Academy of Medicine, Singapore* 21 (3):312-317.
- Ng, T. P., T. W. Tsin, F. J. O'Kelly, and S. L. Chan. 1987. "A survey of the respiratory health of silica-exposed gemstone workers in Hong Kong." *Am Rev Respir Dis* 135 (6):1249-54.
- Ngosa, K., and R. N. Naidoo. 2016. "The risk of pulmonary tuberculosis in underground copper miners in Zambia exposed to respirable silica: A cross-sectional study." *BMC Public Health* 16 (1). doi: 10.1186/s12889-016-3547-2.
- Niemeier, R., L.T. Mulligan, and J. Rowland. 1986. "Cocarcinogenicity of foundry silica sand in hamsters." In *Silica, Silicosis, and Cancer: Controversy in Occupational Medicine*, edited by D.R. Goldsmith, D.M. Winn and C.M. Shy, pp. 215–227. New York: Praeger.
- Nij, E. T., P. Borm, D. Höhr, and D. Heederik. 2002. "Pneumoconiosis and exposure to quartz-containing dust in the construction industry." *Annals of Occupational Hygiene* 46:71-75. doi: 10.1093/annhyg/46.suppl-1.71.
- NIOSH. 1974. Criteria for a Recommended Standard: Occupational Exposure to Crystalline Silica. DHHS (NIOSH) Publication Number 75-120. Washington, D.C. U.S. Department of Health Education, and Welfare - Public Health Service, Center for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health. Available <https://www.cdc.gov/niosh/docs/75-120/default.html>.

- NIOSH. 1983. Review of the literature on crystalline silica. Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health, NTIS PB83-238-733.
- NIOSH. 2002. Hazard Review. Health Effects of Occupational Exposure to Respirable Crystalline Silica. Publication No. 2002-129. Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health. Available <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2002-129/pdfs/2002-129.pdf>.
- NIOSH. 2003a. "NIOSH 7500. Silica, crystalline, by XRD (filter redeposition). Issue 4: 15 March 2003. NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4th Edition." NIOSH Accessed 16/01/2019. <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/7500.pdf>.
- NIOSH. 2003b. "NIOSH 7602. Silica, crystalline, by IR (KBr pellet). NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4th Edition." NIOSH Accessed 16/01/2019. <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/7602.pdf>.
- NIOSH. 2017. Current intelligence bulletin 68: NIOSH chemical carcinogen policy. By Whittaker C, Rice F, McKernan L, Dankovic D, Lentz TJ, MacMahon K, Kuempel E, Zumwalde R, Schulte P, on behalf of the NIOSH Carcinogen and RELs Policy Update Committee. Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2017-100. Available : <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2017-100/pdf/2017-100.pdf>.
- NIOSH. 2018. DRAFT - Current Intelligence Bulletin: NIOSH Practices in Occupational Risk Assessment - External Review Draft. . Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health. Available [:https://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket316/pdfs/Draft-Document-NIOSH-Practices-in-Occupational-Risk-Assessment-6-19-18.pdf](https://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket316/pdfs/Draft-Document-NIOSH-Practices-in-Occupational-Risk-Assessment-6-19-18.pdf).
- Nolan, R. P., A. M. Langer, J. S. Harington, G. Oster, and I. J. Selikoff. 1981. "Quartz hemolysis as related to its surface functionalities." *Environ Res* 26 (2):503-20.
- Norboo, T., P. T. Angchuk, M. Yahya, S. R. Kamat, F. D. Pooley, B. Corrin, I. H. Kerr, N. Bruce, and K. P. Ball. 1991. "Silicosis in a Himalayan village population: role of environmental dust." *Thorax* 46 (5):341-3.
- NTP. 2000. Silica, crystalline (respirable size). Report on carcinogens. 9th edition. Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
- NTP. 2014. Silica, crystalline (respirable size). Report on carcinogens. Thirteenth edition. Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. <http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/profiles/silica.pdf>.
- Nuyts, G. D., E. Van Vlem, A. De Vos, R. A. Daelemans, G. Rorive, M. M. Elseviers, M. Schurgers, M. Segaeert, P. C. D'Haese, and M. E. De Broe. 1995. "Wegener granulomatosis is associated to exposure to silicon compounds: a case-control study." *Nephrol Dial Transplant* 10 (7):1162-5.
- Oberdorster, G. 1996. "Significance of particle parameters in the evaluation of exposure-dose-response relationships of inhaled particles." *Inhal Toxicol* 8 Suppl:73-89.
- Oberdorster, G., and U. Graham. 2018. "Predicting EMP hazard: Lessons from studies with inhaled fibrous and non-fibrous nano- and micro-particles." *Toxicol Appl Pharmacol* 361:50-61. doi: 10.1016/j.taap.2018.05.004.
- Oberdorster, G., E. Oberdorster, and J. Oberdorster. 2005. "Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles." *Environ Health Perspect* 113 (7):823-39. doi: 10.1289/ehp.7339.
- Oberdörster, Günter. 2002. "Toxicokinetics and effects of fibrous and nonfibrous particles." *Inhalation Toxicology* 14 (1):29-56. doi: 10.1080/089583701753338622.
- OEHHA. 1999. Supporting Materials for a Safe Use Determination for Crystalline Silica in Sorptive Mineral-Based Pet Litter. May, 1999. Office of Environmental Health Hazard Assessment
- OEHHA. 2005. Chronic toxicity summary. Silica (crystalline, respirable). (silicon dioxide, quartz, tridymite, cristobalite). Available online :

- <https://oehha.ca.gov/media/downloads/air/document/silicacrelfinal.pdf> (accessed 21/01/2016).
- Ogawa, S., H. Imai, and M. Ikeda. 2003. "A 40-year follow-up of whetstone cutters on silicosis." *Ind Health* 41 (2):69-76.
- Olsen, G. W., K. L. Andres, R. A. Johnson, B. D. Buehrer, B. M. Holen, S. Z. Morey, P. W. Logan, and P. Hewett. 2012. "Cohort mortality study of roofing granule mine and mill workers. Part II. Epidemiologic analysis, 1945-2004." *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* 9 (4):257-268. doi: 10.1080/15459624.2012.667349.
- Omar, S., M. Feki, and N. Kaabachi. 2006. "[Iron metabolism, overview and recent insights]." *Ann Biol Clin (Paris)* 64 (6):523-34.
- Omidianidost, A., M. Ghasemkhani, H. Kakooei, S. J. Shahtaheri, and M. Ghanbari. 2016. "Risk assessment of occupational exposure to crystalline silica in small foundries in Pakdasht, Iran." *Iranian Journal of Public Health* 45 (1):70-75.
- Omran, A. R. 1971. "The epidemiologic transition. A theory of the epidemiology of population change." *Milbank Mem Fund Q* 49 (4):509-38.
- OSHA. 2013. Occupational exposure to respirable crystalline silica - Review of health effects literature and preliminary quantitative risk assessment + supplemental literature review of epidemiological studies on lung cancer associated with exposure to respirable crystalline silica- Docket OSHA-2010-0034.
- OSHA. 2015. "OSHA ID-142. Crystalline Silica - Quartz and Cristobalite. OSHA Sampling and Analytical Methods." OSHA Accessed 16/01/2019. <https://www.osha.gov/dts/sltc/methods/inorganic/id142/id142.pdf>.
- OSHA. 2016. "Final rule on occupational exposure to crystalline silica." *Federal register* 81 (58):16286-16890.
- OSHA, and NIOSH. 2015. Hazard Alert - Worker Exposure to Silica during Countertop Manufacturing, Finishing and Installation - 8p. <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2015-106/pdfs/2015-106.pdf?id=10.26616/NIOSH PUB2015106>.
- OSHA, EU. 2014. *Exposure to carcinogens and work-related cancer: A review of assessment methods*. Luxembourg: Publications Office of the European Union.
- Otsuki, T., H. Matsuzaki, S. Lee, N. Kumagai-Takei, S. Yamamoto, T. Hatayama, K. Yoshitome, and Y. Nishimura. 2016. "Environmental factors and human health: fibrous and particulate substance-induced immunological disorders and construction of a health-promoting living environment." *Environmental Health and Preventive Medicine* 21 (2):71-81. doi: 10.1007/s12199-015-0499-6.
- Ozmen, C. A., H. Nazaroglu, T. Yildiz, A. H. Bayrak, S. Senturk, G. Ates, and L. Akyildiz. 2010. "MDCT findings of denim-sandblasting-induced silicosis: a cross-sectional study." *Environ Health* 9:17. doi: 10.1186/1476-069x-9-17.
- Pairon, J. C., M. A. Billon-Galland, Y. Iwatsubo, M. Bernstein, A. Gaudichet, J. Bignon, and P. Brochard. 1994. "Biopersistence of nonfibrous mineral particles in the respiratory tracts of subjects following occupational exposure." *Environ Health Perspect* 102 Suppl 5:269-75. doi: 10.1289/ehp.94102s5269.
- Palekar, L.D., J.F. Eyre, B.M. Most, and D.L. Coffin. 1987. "Metaphase and anaphase analysis of V79 cells exposed to erionite, UICC chrysotile and UICC crocidolite." *Carcinogenesis* 8 (4):553-560.
- Pan, G., K. Takahashi, Y. Feng, L. Liu, T. Liu, S. Zhang, N. Liu, T. Okubo, and D. F. Goldsmith. 1999. "Nested case-control study of esophageal cancer in relation to occupational exposure to silica and other dusts." *Am J Ind Med* 35 (3):272-80.
- Paolucci, V., R. Romeo, A. G. Sisinni, D. Bartoli, M. A. Mazzei, and P. Sartorelli. 2015. "Silicosis in Workers Exposed to Artificial Quartz Conglomerates: Does It Differ From Chronic Simple Silicosis?" *Arch Bronconeumol* 51 (12):e57-60. doi: 10.1016/j.arbres.2014.12.010.
- Parascandola, M., and D. L. Weed. 2001. "Causation in epidemiology." *J Epidemiol Community Health* 55 (12):905-12.
- Parascandola, Mark. 2011. "The epidemiologic transition and changing concepts of causation and causal inference " *Revue d'histoire des sciences* 64 (2):243-262. doi: 10.3917/rhs.642.0243.

- Paris, C., J. C. Pairon, M. A. Billon-Galland, H. Vanoni-Espiand, B. Godbert, Y. Martinet, F. Chabot, B. Aymard, and J. M. Vignaud. 2011. "Giant cell interstitial pneumonia: report of two cases with high titanium concentration in the lung." *Am J Respir Crit Care Med* 184 (11):1315-7. doi: 10.1164/ajrccm.184.11.1315a.
- Park, H. H., B. V. Girdler-Brown, G. J. Churchyard, N. W. White, and R. I. Ehrlich. 2009. "Incidence of tuberculosis and HIV and progression of silicosis and lung function impairment among former Basotho gold miners." *Am J Ind Med* 52 (12):901-8. doi: 10.1002/ajim.20767.
- Park, R., F. Rice, L. Stayner, R. Smith, S. Gilbert, and H. Checkoway. 2002. "Exposure to crystalline silica, silicosis, and lung disease other than cancer in diatomaceous earth industry workers: a quantitative risk assessment." *Occup Environ Med* 59 (1):36-43.
- Parks, C. G., K. Conrad, and G. S. Cooper. 1999. "Occupational exposure to crystalline silica and autoimmune disease." *Environ Health Perspect* 107 Suppl 5:793-802. doi: 10.1289/ehp.99107s5793.
- Parks, C. G., and G. S. Cooper. 2006. "Occupational exposures and risk of systemic lupus erythematosus: A review of the evidence and exposure assessment methods in population- and clinic-based studies." *Lupus* 15 (11):728-736. doi: 10.1177/0961203306069346.
- Parks, C. G., G. S. Cooper, L. A. Nylander-French, W. T. Sanderson, J. M. Dement, P. L. Cohen, M. A. Dooley, E. L. Treadwell, E. W. St Clair, G. S. Gilkeson, J. A. Hoppin, and D. A. Savitz. 2002. "Occupational exposure to crystalline silica and risk of systemic lupus erythematosus: a population-based, case-control study in the southeastern United States." *Arthritis Rheum* 46 (7):1840-50. doi: 10.1002/art.10368.
- Parks, C. G., G. S. Cooper, L. A. Nylander-French, J. F. Storm, and J. D. Archer. 2003. "Assessing exposure to crystalline silica from farm work: a population-based study in the Southeastern United States." *Ann Epidemiol* 13 (5):385-92.
- Parks, C. G., and A. J. De Roos. 2014. "Pesticides, chemical and industrial exposures in relation to systemic lupus erythematosus." *Lupus* 23 (6):527-536. doi: 10.1177/0961203313511680.
- Partanen, T., E. Pukkala, H. Vainio, K. Kurppa, and H. Koskinen. 1994. "Increased incidence of lung and skin cancer in Finnish silicotic patients." *J Occup Med* 36 (6):616-22.
- Pavan, C. 2016. "On the Variability of Silica Toxicity: Role of Surface Reactivity in Membranolysis and in the Activation of Inflammatory Pathways." Ph.D. Thesis, University of Torino, University of Torino.
- Pavan, C., and B. Fubini. 2017. "Unveiling the Variability of "Quartz Hazard" in Light of Recent Toxicological Findings." *Chem Res Toxicol* 30 (1):469-485. doi: 10.1021/acs.chemrestox.6b00409.
- Pavan, C., M. Polimeni, M. Tomatis, I. Corazzari, F. Turci, D. Ghigo, and B. Fubini. 2016. "Editor's Highlight: Abrasion of Artificial Stones as a New Cause of an Ancient Disease. Physicochemical Features and Cellular Responses." *Toxicol Sci* 153 (1):4-17. doi: 10.1093/toxsci/kfw101.
- Pavan, C., V. Rabolli, M. Tomatis, B. Fubini, and D. Lison. 2014. "Why does the hemolytic activity of silica predict its pro-inflammatory activity?" *Part Fibre Toxicol* 11:76. doi: 10.1186/s12989-014-0076-y.
- Pavan, C., M. Tomatis, M. Ghiazza, V. Rabolli, V. Bolis, D. Lison, and B. Fubini. 2013. "In search of the chemical basis of the hemolytic potential of silicas." *Chem Res Toxicol* 26 (8):1188-98. doi: 10.1021/tx400105f.
- Pavan, C., F. Turci, M. Tomatis, M. Ghiazza, D. Lison, and B. Fubini. 2017. "Z potential evidences silanol heterogeneity induced by metal contaminants at the quartz surface: Implications in membrane damage." *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 157:449-455. doi: 10.1016/j.colsurfb.2017.06.012.
- Payne, C. M., R. H. Thomas, and M. M. Black. 1983. "From silica granuloma to scar sarcoidosis." *Clin Exp Dermatol* 8 (2):171-5.
- Peckham, D., T. Scambler, S. Savic, and M. F. McDermott. 2017. "The burgeoning field of innate immune-mediated disease and autoinflammation." *J Pathol* 241 (2):123-139. doi: 10.1002/path.4812.

- Peeters, P. M., I. M. Eurlings, T. N. Perkins, E. F. Wouters, R. P. Schins, P. J. Borm, W. Drommer, N. L. Reynaert, and C. Albrecht. 2014. "Silica-induced NLRP3 inflammasome activation in vitro and in rat lungs." *Part Fibre Toxicol* 11:58. doi: 10.1186/s12989-014-0058-0.
- Pelucchi, C., E. Pira, G. Piolatto, M. Coggiola, P. Carta, and C. La Vecchia. 2006. "Occupational silica exposure and lung cancer risk: a review of epidemiological studies 1996-2005." *Ann Oncol* 17 (7):1039-50. doi: 10.1093/annonc/mdj125.
- Penrose, Beris. 2007. "'So Now They Have Some Human Guinea Pigs': Aluminium Therapy and Occupational Silicosis." *Health and History* 9 (1):56-79. doi: 10.2307/40111558.
- Pérez-Alonso, A., J. A. Córdoba-Doña, J. L. Millares-Lorenzo, E. Figueroa-Murillo, C. García-Vadillo, and J. Romero-Morillo. 2014. "Outbreak of silicosis in Spanish quartz conglomerate workers." *International Journal of Occupational and Environmental Health* 20 (1):26-32. doi: 10.1179/2049396713Y.0000000049.
- Perkins, T. N., P. M. Peeters, A. Shukla, I. Arijs, J. Dragon, E. F. Wouters, N. L. Reynaert, and B. T. Mossman. 2015. "Indications for distinct pathogenic mechanisms of asbestos and silica through gene expression profiling of the response of lung epithelial cells." *Hum Mol Genet* 24 (5):1374-89. doi: 10.1093/hmg/ddu551.
- Peters, C. E., C. B. Ge, A. L. Hall, H. W. Davies, and P. A. Demers. 2015. "CAREX Canada: an enhanced model for assessing occupational carcinogen exposure." *Occup Environ Med* 72 (1):64-71. doi: 10.1136/oemed-2014-102286.
- Peters, S., R. Vermeulen, L. Portengen, A. Olsson, B. Kendzia, R. Vincent, B. Savary, J. D. S. LavouCrossed Sign, D. Cavallo, A. Cattaneo, D. Mirabelli, N. Plato, J. Fevotte, B. Pesch, T. Brüning, K. Straif, and H. Kromhout. 2016. "SYN-JEM: A Quantitative Job-Exposure Matrix for Five Lung Carcinogens." *Annals of Occupational Hygiene* 60 (7):795-811. doi: 10.1093/annhyg/mew034.
- Peters, T. M., P. T. O'Shaughnessy, R. Grant, R. Altmaier, E. Swanton, J. Falk, D. Osterberg, E. Parker, N. G. Wyland, S. Sousan, A. L. Stark, and P. S. Thorne. 2017. "Community airborne particulate matter from mining for sand used as hydraulic fracturing proppant." *Science of the Total Environment* 609:1475-1482. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.08.006.
- Petsonk, E. L., C. Rose, and R. Cohen. 2013. "Coal mine dust lung disease. New lessons from old exposure." *Am J Respir Crit Care Med* 187 (11):1178-85. doi: 10.1164/rccm.201301-0042CI.
- Pfau, J. C., J. M. Brown, and A. Holian. 2004. "Silica-exposed mice generate autoantibodies to apoptotic cells." *Toxicology* 195 (2-3):167-76.
- Phillips, M. L., D. L. Johnson, and A. C. Johnson. 2013. "Determinants of respirable silica exposure in stone countertop fabrication: A preliminary study." *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* 10 (7):368-373. doi: 10.1080/15459624.2013.789706.
- Poinen-Rughooputh, S., M. S. Rughooputh, Y. Guo, Y. Rong, and W. Chen. 2016. "Occupational exposure to silica dust and risk of lung cancer: an updated meta-analysis of epidemiological studies." *BMC Public Health* 16 (1):1137. doi: 10.1186/s12889-016-3791-5.
- Polimeni, M., E. Gazzano, M. Ghiazza, I. Fenoglio, A. Bosia, B. Fubini, and D. Ghigo. 2008. "Quartz inhibits glucose 6-phosphate dehydrogenase in murine alveolar macrophages." *Chem Res Toxicol* 21 (4):888-94. doi: 10.1021/tx7003213.
- Popendorf, W.J., Pryor A., and H.R. Wenk. 1982. "Mineral dust in manual harvest operations. ." *Ann. Am. Conf. Gov. ind. Hyg.* 2:101-115.
- Pott, F., D. L. Dungworth, U. Heinrich, H. Muhle, K. Kamino, P.-G. Germann, M. Roller, R. M. Rippe, and U. Mohr. 1994. "Lung Tumours in Rats after Intratracheal Instillation of Dusts." *The Annals of Occupational Hygiene* 38 (inhaled_particles_VII):357-363. doi: 10.1093/annhyg/38.inhaled_particles_VII.357.
- Preller, L., L. M. van den Bosch, P. A. van den Brandt, T. Kauppinen, and A. Goldbohm. 2010. "Occupational exposure to silica and lung cancer risk in the Netherlands." *Occup Environ Med* 67 (10):657-63. doi: 10.1136/oem.2009.046326.
- Proctor, Robert N. 2012. *Golden Holocaust - Origins of the Cigarette Catastrophe and the Case for Abolition*. Berkeley, Ca.: University of California Press.
- Proctor, Robert N., and Londa Schiebinger. 2008. *Agnology: The Making and Unmaking of Ignorance*. Stanford University Press Stanford, California.

- Proquin, H., C. Rodriguez-Ibarra, C. G. Moonen, I. M. Urrutia Ortega, J. J. Briede, T. M. de Kok, H. van Loveren, and Y. I. Chirino. 2017. "Titanium dioxide food additive (E171) induces ROS formation and genotoxicity: contribution of micro and nano-sized fractions." *Mutagenesis* 32 (1):139-149. doi: 10.1093/mutage/gew051.
- Prüss-Üstün, A., J. Wolf, C. Corvalán, R. Bos, and M. Neira. 2016. *Preventing disease through healthy environments: a global assessment of the burden of disease from environmental risks*. Available from: http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/preventing-disease/en/. Geneva: World Health Organization.
- Pukkala, E., J. Guo, P. Kyyronen, M. L. Lindbohm, M. Sallmen, and T. Kauppinen. 2005. "National job-exposure matrix in analyses of census-based estimates of occupational cancer risk." *Scand J Work Environ Health* 31 (2):97-107.
- Puledda, S., L. Paoletti, and M. Ferdinandi. 1999. "Airborne quartz concentration in an urban site." *Environmental Pollution* 104 (3):441-448. doi: 10.1016/S0269-7491(98)00175-4.
- Puntoni, R., D. F. Goldsmith, F. Valerio, M. Vercelli, S. Bonassi, F. Di Giorgio, M. Ceppi, E. Stagnaro, R. Filiberti, L. Santi, and et al. 1988. "A cohort study of workers employed in a refractory brick plant." *Tumori* 74 (1):27-33.
- Pylev, L. N. 1980. "[Role of silicon dioxide in the development of lung tumors induced in rats by intratracheal administration of benz(a)pyrene]." *Gig Tr Prof Zabol* (4):33-6.
- Qaseem, A., T. J. Wilt, S. E. Weinberger, N. A. Hanania, G. Criner, T. van der Molen, D. D. Marciniuk, T. Denberg, H. Schunemann, W. Wedzicha, R. MacDonald, and P. Shekelle. 2011. "Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society." *Ann Intern Med* 155 (3):179-91. doi: 10.7326/0003-4819-155-3-201108020-00008.
- Qi, C., and A. Echt. 2016. *Engineering Control of Silica Dust from Stone Countertop Fabrication and Installation*. HCincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, EPHB 375-11a This report is available at <https://www.cdc.gov/niosh/surveyreports/pdfs/375-11a.pdf>.
- Qi, C., and L. M Lo. 2016. *Engineering Control of Silica Dust from Stone Countertop Fabrication and Installation*. HCincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, EPHB 375-12a This report is available at <https://www.cdc.gov/niosh/surveyreports/pdfs/375-12a.pdf>.
- Quero, A., C. Urrutia, C. Martinez, and G. Rego. 2002. "[Silicosis and sarcoid pulmonary granulomas, silicosarcoidosis?]." *Med Clin (Barc)* 118 (2):79.
- Rabolli, V., D. Lison, and F. Huaux. 2016. "The complex cascade of cellular events governing inflammasome activation and IL-1beta processing in response to inhaled particles." *Part Fibre Toxicol* 13 (1):40. doi: 10.1186/s12989-016-0150-8.
- Rada, B. 2017. "Neutrophil Extracellular Traps and Microcrystals." *J Immunol Res* 2017:2896380. doi: 10.1155/2017/2896380.
- Radnoff, D. L., and M. K. Kutz. 2014. "Exposure to crystalline silica in abrasive blasting operations where silica and non-silica abrasives are used." *Annals of Occupational Hygiene* 58 (1):19-27. doi: 10.1093/annhyg/met065.
- Radnoff, D., M. S. Todor, and J. Beach. 2014. "Occupational exposure to crystalline silica at Alberta work sites." *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* 11 (9):557-570. doi: 10.1080/15459624.2014.887205.
- Rafnsson, V., and H. Gunnarsdottir. 1997. "Lung cancer incidence among an Icelandic cohort exposed to diatomaceous earth and cristobalite." *Scand J Work Environ Health* 23 (3):187-92.
- Rafnsson, V., O. Ingimarsson, I. Hjalmarsson, and H. Gunnarsdottir. 1998. "Association between exposure to crystalline silica and risk of sarcoidosis." *Occup Environ Med* 55 (10):657-60.
- Raghu, G., H. R. Collard, J. J. Egan, F. J. Martinez, J. Behr, K. K. Brown, T. V. Colby, J. F. Cordier, K. R. Flaherty, J. A. Lasky, D. A. Lynch, J. H. Ryu, J. J. Swigris, A. U. Wells, J. Ancochea, D. Bouros, C. Carvalho, U. Costabel, M. Ebina, D. M. Hansell, T. Johkoh, D. S. Kim, T. E. King,

- Jr., Y. Kondoh, J. Myers, N. L. Muller, A. G. Nicholson, L. Richeldi, M. Selman, R. F. Dudden, B. S. Griss, S. L. Protzko, and H. J. Schunemann. 2011. "An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management." *Am J Respir Crit Care Med* 183 (6):788-824. doi: 10.1164/rccm.2009-040GL.
- Rando, R. J., R. Shi, J. M. Hughes, H. Weill, A. D. McDonald, and J. C. McDonald. 2001. "Cohort mortality study of North American industrial sand workers. III. Estimation of past and present exposures to respirable crystalline silica." *Annals of Occupational Hygiene* 45 (3):209-216.
- Rapiti, E., A. Sperati, M. Miceli, F. Forastiere, D. Di Lallo, F. Cavariani, D. F. Goldsmith, and C. A. Perucci. 1999. "End stage renal disease among ceramic workers exposed to silica." *Occup Environ Med* 56 (8):559-61.
- Rappaport, S. M., M. Goldberg, P. Susi, and R. F. Herrick. 2003. "Excessive exposure to silica in the US construction industry." *Annals of Occupational Hygiene* 47 (2):111-122. doi: 10.1093/annhyg/meg025.
- Rastogi, S. K., B. N. Gupta, H. Chandra, N. Mathur, P. N. Mahendra, and T. Husain. 1991. "A study of the prevalence of respiratory morbidity among agate workers." *Int Arch Occup Environ Health* 63 (1):21-6.
- Raymond, L. W., and S. Wintermeyer. 2006. "Medical surveillance of workers exposed to crystalline silica." *J Occup Environ Med* 48 (1):95-101.
- Redmond, C.K., H.S. Weiland, H.E. Rockette, R. Sass, and G. Weinberg. 1981. Long-term mortality experience of steelworkers. Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH Publication No. 81-120.
- Rees, D., and J. Murray. 2007. "Silica, silicosis and tuberculosis." *Int J Tuberc Lung Dis* 11 (5):474-84.
- Rees, D., and J. Murray. 2016. "Silica." In *Parkes' Occupational Lung Disorders, Fourth Edition*, edited by T. A. Newman, P. Cullinan, P. Blanc and A. Pickering, pp 187-205. Boca Raton: CRC Press.
- Rego, G., A. Pichel, A. Quero, A. Dubois, C. Martinez, I. Isidro, M. Gil, V. Cuervo, and A. Gonzalez. 2008. "High prevalence and advanced silicosis in active granite workers: a dose-response analysis including FEV1." *J Occup Environ Med* 50 (7):827-33. doi: 10.1097/JOM.0b013e31816a9e77.
- Remy-Jardin, M., J. M. Degreef, R. Beuscart, C. Voisin, and J. Remy. 1990. "Coal worker's pneumoconiosis: CT assessment in exposed workers and correlation with radiographic findings." *Radiology* 177 (2):363-71. doi: 10.1148/radiology.177.2.2217770.
- Renne, R. A., S. R. Eldridge, T. R. Lewis, and D. L. Stevens. 1985. "Fibrogenic potential of intratracheally instilled quartz, ferric oxide, fibrous glass, and hydrated alumina in hamsters." *Toxicol Pathol* 13 (4):306-14. doi: 10.1177/019262338501300407.
- Reuzel, P. G., J. P. Bruijntjes, V. J. Feron, and R. A. Woutersen. 1991. "Subchronic inhalation toxicity of amorphous silicas and quartz dust in rats." *Food Chem Toxicol* 29 (5):341-54.
- Reynolds, C. J., S. J. MacNeill, J. Williams, N. G. Hodges, M. J. Campbell, A. J. Newman Taylor, and P. Cullinan. 2017. "Chronic obstructive pulmonary disease in Welsh slate miners." *Occup Med (Lond)* 67 (1):20-25. doi: 10.1093/occmed/kqw147.
- Richards, J., and T. Brozell. 2015. "Assessment of Community Exposure to Ambient Respirable Crystalline Silica near Frac Sand Processing Facilities." *Atmosphere* 6 (8):960-982. doi: 10.3390/atmos6080960.
- Richards, J. R., T. T. Brozell, C. Rea, G. Boraston, and J. Hayden. 2009. "PM4 crystalline silica emission factors and ambient concentrations at aggregate-producing sources in California." *J Air Waste Manag Assoc* 59 (11):1287-95.
- Rifat, S. L., M. R. Eastwood, D. R. McLachlan, and P. N. Corey. 1990. "Effect of exposure of miners to aluminium powder." *Lancet* 336 (8724):1162-5.
- Rimola, A., D. Costa, M. Sodupe, J. F. Lambert, and P. Ugliengo. 2013. "Silica surface features and their role in the adsorption of biomolecules: computational modeling and experiments." *Chem Rev* 113 (6):4216-313. doi: 10.1021/cr3003054.
- Ringshausen, F. C., A. Nienhaus, A. Schablon, J. Torres Costa, H. Knoop, F. Hoffmeyer, J. Bünger, R. Merget, V. Harth, G. Schultze-Werninghaus, and G. Rohde. 2013. "Frequent detection of

- latent tuberculosis infection among aged underground hard coal miners in the absence of recent tuberculosis exposure." *PloS one* 8 (12):e82005-e82005. doi: 10.1371/journal.pone.0082005.
- Rokni, M., M. Mohammadyan, S. T. Hashemi, S. M. Asadi, P. J. Boogaard, B. Heibati, K. Yetilmezsoy, and S. A. Abdul-Wahab. 2016. "Risk assessment of workers exposed to crystalline silica aerosols." *Human and Ecological Risk Assessment* 22 (8):1678-1686. doi: 10.1080/10807039.2016.1217391.
- Roller, M. 2011. "In vitro genotoxicity data of nanomaterials compared to carcinogenic potency of inorganic substances after inhalational exposure." *Mutation Research - Reviews in Mutation Research* 727 (3):72-85. doi: 10.1016/j.mrrev.2011.03.002.
- Roncati, L., A. Manenti, and F. Pisciolli. 2018. "Upgrading the Diagnostic Assessment in Primary Pulmonary Carcinoids." *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials* 41 (12):1288-1289. doi: 10.1097/COC.0000000000000457.
- Rosenman, K. D., M. Moore-Fuller, and M. J. Reilly. 2000. "Kidney disease and silicosis." *Nephron* 85 (1):14-9. doi: 10.1159/000045624.
- Rosenman, K. D., M. J. Reilly, C. Rice, V. Hertzberg, C. Y. Tseng, and H. A. Anderson. 1996. "Silicosis among foundry workers. Implication for the need to revise the OSHA standard." *Am J Epidemiol* 144 (9):890-900.
- Rosenman, K. D., and Z. Zhu. 1995. "Pneumoconiosis and associated medical conditions." *Am J Ind Med* 27 (1):107-13.
- Rosental, P. A. 2015. "Truncating a disease. The reduction of silica hazards to silicosis at the 1930 international labor office conference on silicosis in Johannesburg." *American Journal of Industrial Medicine* 58 (S1):6-14. doi: 10.1002/ajim.22517.
- Rosental, P. A. 2016. "The History of Occupational Lung Diseases. A Long View " In *Occupational Lung Disorders, introduction à Anthony Newman Taylor, Paul Cullinan, Paul Blanc and Anthony Pickering (eds), W. Raymond Parkes, , 1-11. Boca Raton (Fl.): Taylor & Francis, .*
- Rosental, P. A., D. Rosner, and P. D. Blanc. 2015. "From silicosis to silica hazards: An experiment in medicine, history, and the social sciences." *Am J Ind Med* 58 Suppl 1:S3-5. doi: 10.1002/ajim.22501.
- Rosental, P.A., C. Cavalin, and M. Vincent. 2014. "Contextualiser la reconnaissance internationale de la « silicose » dans les années 1930 pour mesurer les effets de la silice dans le monde contemporain. Une hybridation historico-médicale. ." In *Des contextes en histoire sous la direction de Florent Brayard*, 181-205.
- . Paris Jouve: La Bibliothèque du Centre de recherches historiques.
- Rosental, Paul-André. 2008. "La silicose comme maladie professionnelle transnationale." *Revue française des affaires sociales* (2-3):255-277.
- Rosental, Paul-André. 2009. "De la silicose et des ambiguïtés de la notion de « maladie professionnelle »." *Revue d'histoire moderne & contemporaine* 56-1 (1):83-98. doi: 10.3917/rhmc.561.0083.
- Rosental, Paul-André, and Jean-Claude Devincq. 2007. "Statistique et mort industrielle. La fabrication du nombre de victimes de la silicose dans les houillères en France de 1946 à nos jours." *Vingtième Siècle. Revue d'histoire* 95 (3):75-91. doi: 10.3917/ving.095.0075.
- Rosmanith, J., M. T. Reisner, D. Prajsnar, H. Breining, and W. Ehm. 1982. "Specific harmfulness of respirable dusts from West German coal mines. II: Results of intratracheal tests on rats." *Ann Occup Hyg* 26 (1-4):481-90.
- Rubio-Rivas, M., R. Moreno, and X. Corbella. 2017. "Occupational and environmental scleroderma. Systematic review and meta-analysis." *Clin Rheumatol* 36 (3):569-582. doi: 10.1007/s10067-016-3533-1.
- Sacks, M., J. Gordon, J. Bylander, D. Porter, X. L. Shi, V. Castranova, W. Kaczmarczyk, K. Van Dyke, and M. J. Reasor. 1998. "Silica-Induced Pulmonary Inflammation in Rats: Activation of NF- κ B and Its Suppression by Dexamethasone." *Biochem Biophys Res Commun* 253 (1):181-184. doi: <https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.9763>.

- Saffiotti, U. . 1990. "Lung cancer induction by silica in rats, but not in mice and hamsters: species differences in epithelial and granulomatous reactions." In *Environmental Hygiene II*, edited by N.H. Seemayer and W. Hadnagy, pp. 235–238. New York: Springer Verlag.
- Saffiotti, U. . 1992. "Lung cancer induction by crystalline silica." In *Relevance of Animal Studies to the Evaluation of Human Cancer Risk*, edited by R. D'Amato, T.J. Slaga, W.H. Farland and C. Henry, pp. 51–69. New York: Wiley-Liss.
- Saffiotti, U., and N. Ahmed. 1995. "Neoplastic transformation by quartz in the BALB/3T3/A31-1-1 cell line and the effects of associated minerals." *Teratog Carcinog Mutagen* 15 (6):339-56. doi: 10.1002/(sici)1520-6866(1996)15:6<339::Aid-tcm8>3.0.Co;2-j.
- Saffiotti, U., A.G. Williams, L.N. Daniel, and et al. 1996. "Carcinogenesis by crystalline silica: animal, cellular, and molecular studies." In *Silica and Silica-induced Lung Diseases*, edited by V. Castranova, V. Vallyathan and W.E. Wallace, pp. 345–381. Boca Raton: CRC Press.
- Saidi, M. N., V. Songmene, J. Kouam, and A. Bahloul. 2018. "Rotational and translation-free polishing of granite: surface quality and dust particles emission and dispersion." *International Journal of Advanced Manufacturing Technology*:1-15. doi: 10.1007/s00170-018-2247-8.
- Saiyed, H. N., and B. B. Chatterjee. 1985. "Rapid progression of silicosis in slate pencil workers: II. A follow-up study." *Am J Ind Med* 8 (2):135-42.
- Saiyed, H. N., D. J. Parikh, N. B. Ghodasara, Y. K. Sharma, G. C. Patel, S. K. Chatterjee, and B. B. Chatterjee. 1985. "Silicosis in slate pencil workers: I. An environmental and medical study." *Am J Ind Med* 8 (2):127-33.
- Samet, J. M., R. A. Young, M. V. Morgan, C. G. Humble, G. R. Epler, and T. C. McCloud. 1984. "Prevalence survey of respiratory abnormalities in New Mexico uranium miners." *Health Phys* 46 (2):361-70.
- Sanjel, S., S. N. Khanal, S. M. Thygerson, W. Carter, J. D. Johnston, and S. K. Joshi. 2017. "Exposure to respirable silica among clay brick workers in Kathmandu valley, Nepal." *Arch Environ Occup Health*:0. doi: 10.1080/19338244.2017.1420031.
- Sankila, R., S. Karjalainen, E. Pukkala, H. Oksanen, T. Hakulinen, L. Teppo, and M. Hakama. 1990. "Cancer risk among glass factory workers: an excess of lung cancer?" *Occupational and Environmental Medicine* 47 (12):815-818.
- Sargent, L. M., A. F. Hubbs, S. H. Young, M. L. Kashon, C. Z. Dinu, J. L. Salisbury, S. A. Benkovic, D. T. Lowry, A. R. Murray, E. R. Kisin, K. J. Siegrist, L. Battelli, J. Mastovich, J. L. Sturgeon, K. L. Bunker, A. A. Shvedova, and S. H. Reynolds. 2012. "Single-walled carbon nanotube-induced mitotic disruption." *Mutat Res* 745 (1-2):28-37.
- Sargent, L. M., S. H. Reynolds, and V. Castranova. 2010. "Potential pulmonary effects of engineered carbon nanotubes: in vitro genotoxic effects." *Nanotoxicology* 4:396-408.
- Sargent, L. M., A. A. Shvedova, A. F. Hubbs, J. L. Salisbury, S. A. Benkovic, M. L. Kashon, D. T. Lowry, A. R. Murray, E. R. Kisin, S. Friend, K. T. McKinstry, L. Battelli, and S. H. Reynolds. 2009. "Induction of aneuploidy by single-walled carbon nanotubes." *Environ Mol Mutagen* 50 (8):708-17.
- Sartor, S. G., J. Eluf-Neto, N. Travier, V. Wünsch Filho, A.S.A.I Arcuri, L. P. Kowalski, and P. Boffetta. 2007. "Riscos ocupacionais para o câncer de laringe: um estudo caso-controle." *Cadernos de Saúde Pública* 23:1473-1481.
- Sauni, R., P. Oksa, L. Lehtimäki, P. Toivio, P. Palmroos, R. Nieminen, E. Moilanen, and J. Uitti. 2012. "Increased alveolar nitric oxide and systemic inflammation markers in silica-exposed workers." *Occup Environ Med* 69 (4):256-60. doi: 10.1136/oemed-2011-100347.
- Sauvain, J. J., G. Suarez, J. L. Edme, O. M. Bezerra, K. G. Silveira, L. S. Amaral, A. P. Carneiro, N. Cherot-Kornobis, A. Sobaszek, and S. Hulo. 2017. "Method validation of nanoparticle tracking analysis to measure pulmonary nanoparticle content: the size distribution in exhaled breath condensate depends on occupational exposure." *J Breath Res* 11 (1):016010. doi: 10.1088/1752-7163/aa56dd.
- Sauvé, J. F., C. Beaudry, D. Bégin, C. Dion, M. Gérin, and J. Lavoué. 2012. "Statistical modeling of crystalline silica exposure by trade in the construction industry using a database compiled from the literature." *Journal of Environmental Monitoring* 14 (9):2512-2520. doi: 10.1039/c2em30443k.

- Sauvé, J. F., C. Beaudry, D. Bégin, C. Dion, M. Gérin, and J. Lavoué. 2013. "Silica exposure during construction activities: Statistical modeling of task-based measurements from the literature." *Annals of Occupational Hygiene* 57 (4):432-443. doi: 10.1093/annhyg/mes089.
- Sauvé, J. F., C. Beaudry, D. Bégin, C. Dion, M. Gérin, and J. Lavoué. 2014. "Correction: Statistical modeling of crystalline silica exposure by trade in the construction industry using a database compiled from the literature." *Environmental Science: Processes & Impacts* 16 (12):2814-2815. doi: 10.1039/C4EM90040E.
- Savranlar, A., R. Altin, K. Mahmutyazicioglu, H. Ozdemir, L. Kart, T. Ozer, and S. Gundogdu. 2004. "Comparison of chest radiography and high-resolution computed tomography findings in early and low-grade coal worker's pneumoconiosis." *Eur J Radiol* 51 (2):175-80. doi: 10.1016/j.ejrad.2003.10.017.
- Sayan, M., and B. T. Mossman. 2016. "The NLRP3 inflammasome in pathogenic particle and fibre-associated lung inflammation and diseases." *Part Fibre Toxicol* 13 (1):51. doi: 10.1186/s12989-016-0162-4.
- Scarselli, A., A. Binazzi, F. Forastiere, F. Cavariani, and A. Marinaccio. 2011. "Industry and job-specific mortality after occupational exposure to silica dust." *Occup Med (Lond)* 61 (6):422-9. doi: 10.1093/occmed/kqr060.
- Schenker, M. 2000. "Exposures and health effects from inorganic agricultural dusts." *Environmental Health Perspectives* 108 (SUPPL. 4):661-664.
- Schepers, G. W. H. 1981. *Biological Action of Precipitation-Process Submicron Amorphous Silica (HI-SIL 233)*. West Conshohocken, PA: ASTM International.
- Schins, R. P. 2002. "Mechanisms of genotoxicity of particles and fibers." *Inhal Toxicol* 14 (1):57-78. doi: 10.1080/089583701753338631.
- Schins, R. P., R. Duffin, D. Hohr, A. M. Knaapen, T. Shi, C. Weishaupt, V. Stone, K. Donaldson, and P. J. Borm. 2002. "Surface modification of quartz inhibits toxicity, particle uptake, and oxidative DNA damage in human lung epithelial cells." *Chem Res Toxicol* 15 (9):1166-73.
- Schins, R. P., A. M. Knaapen, G. D. Cakmak, T. Shi, C. Weishaupt, and P. J. Borm. 2002. "Oxidant-induced DNA damage by quartz in alveolar epithelial cells." *Mutat Res* 517 (1-2):77-86.
- Schins, R. P., A. McAlinden, W. MacNee, L. A. Jimenez, J. A. Ross, K. Guy, S. P. Faux, and K. Donaldson. 2000. "Persistent depletion of I kappa B alpha and interleukin-8 expression in human pulmonary epithelial cells exposed to quartz particles." *Toxicol Appl Pharmacol* 167 (2):107-17. doi: 10.1006/taap.2000.8982.
- SCOEL. 2003. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Silica, Crystalline (respirable dust) - SCOEL/SUM/94 - <http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=3858&langId=en>.
- Seaton, A., and J. W. Cherrie. 1998. "Quartz exposures and severe silicosis: a role for the hilar nodes." *Occup Environ Med* 55 (6):383-6.
- Seidel, C., A. Kirsch, C. Fontana, A. Visvikis, A. Remy, L. Gate, C. Darne, and Y. Guichard. 2017. "Epigenetic changes in the early stage of silica-induced cell transformation." *Nanotoxicology* 11 (7):923-935. doi: 10.1080/17435390.2017.1382599.
- Selikoff, I.J. 1978. "Carcinogenic potential of silica compounds." In *Biochemistry of silicon and related problems*, edited by G. Bendzn and I. Lindqvist, p. 311-336. New York: Plenum Press.
- Senier, L., P. Brown, S. Shostak, and B. Hanna. 2017. "The Socio-Exposome: Advancing Exposure Science and Environmental Justice in a Post-Genomic Era." *Environ Sociol* 3 (2):107-121. doi: 10.1080/23251042.2016.1220848.
- Servettaz, A., C. Goulvestre, N. Kavian, C. Nicco, P. Guilpain, C. Chereau, V. Vuiblet, L. Guillevin, L. Mouthon, B. Weill, and F. Batteux. 2009. "Selective oxidation of DNA topoisomerase 1 induces systemic sclerosis in the mouse." *J Immunol* 182 (9):5855-64. doi: 10.4049/jimmunol.0803705.
- Shangina, O., P. Brennan, N. Szeszenia-Dabrowska, D. Mates, E. Fabianova, T. Fletcher, A. t'Mannetje, P. Boffetta, and D. Zaridze. 2006. "Occupational exposure and laryngeal and hypopharyngeal cancer risk in central and eastern Europe." *Am J Epidemiol* 164 (4):367-75. doi: 10.1093/aje/kwj208.

- Shapouri-Moghaddam, Abbas, Saeed Mohammadian, Hossein Vazini, Mahdi Taghadosi, Seyed-Alireza Esmaeili, Fatemeh Mardani, Bitia Seifi, Asadollah Mohammadi, Jalil T. Afshari, and Amirhossein Sahebkar. 2018. "Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease." *Journal of Cellular Physiology* 233 (9):6425-6440. doi: 10.1002/jcp.26429.
- Shen, H. H., Y. X. Yang, X. Meng, X. Y. Luo, X. M. Li, Z. W. Shuai, D. Q. Ye, and H. F. Pan. 2018. "NLRP3: A promising therapeutic target for autoimmune diseases." *Autoimmun Rev* 17 (7):694-702. doi: 10.1016/j.autrev.2018.01.020.
- Shepherd, S., S. R. Woskie, C. Holcroft, and M. Ellenbecker. 2009. "Reducing silica and dust exposures in construction during use of powered concrete-cutting hand tools: efficacy of local exhaust ventilation on hammer drills." *Journal of occupational and environmental hygiene* 6 (1):42-51.
- Sherson, D., O. Svane, and E. Lynge. 1991. "Cancer incidence among foundry workers in Denmark." *Arch Environ Health* 46 (2):75-81. doi: 10.1080/00039896.1991.9937432.
- Shi, X., M. Ding, F. Chen, L. Wang, Y. Rojanasakul, V. Vallyathan, and V. Castranova. 2001. "Reactive oxygen species and molecular mechanism of silica-induced lung injury." *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 20 Suppl 1:85-93.
- Shi, X. L., N. S. Dalal, X. N. Hu, and V. Vallyathan. 1989. "The chemical properties of silica particle surface in relation to silica-cell interactions." *J Toxicol Environ Health* 27 (4):435-54. doi: 10.1080/15287398909531314.
- Shi, X. L., N. S. Dalal, and V. Vallyathan. 1988. "ESR evidence for the hydroxyl radical formation in aqueous suspension of quartz particles and its possible significance to lipid peroxidation in silicosis." *J Toxicol Environ Health* 25 (2):237-45. doi: 10.1080/15287398809531205.
- Shida, H., K. Chiyotani, K. Honma, Y. Hosoda, T. Nobechi, H. Morikubo, and J. F. Wiot. 1996. "Radiologic and pathologic characteristics of mixed dust pneumoconiosis." *Radiographics* 16 (3):483-98. doi: 10.1148/radiographics.16.3.8897618.
- Shimkin, M. B., and J. Leiter. 1940. "Induced pulmonary tumors in mice. III. The role of chronic irritation in the production of pulmonary tumors in strain A mice." *Journal of the National Cancer Institute* 1 (2):241-254.
- Shiraki, R., and B. A. Holmén. 2002. "Airborne respirable silica near a sand and gravel facility in Central California: XRD and elemental analysis to distinguish source and background quartz." *Environmental Science and Technology* 36 (23):4956-4961. doi: 10.1021/es0257265.
- Shtraichman, O., P. D. Blanc, J. E. Ollech, L. Fridel, L. Fuks, E. Fireman, and M. R. Kramer. 2015. "Outbreak of autoimmune disease in silicosis linked to artificial stone." *Occup Med (Lond)* 65 (6):444-50. doi: 10.1093/occmed/kqv073.
- Siegrist, K. J., S. H. Reynolds, M. L. Kashon, D. T. Lowry, C. Dong, A. F. Hubbs, S. H. Young, J. L. Salisbury, D. W. Porter, S. A. Benkovic, M. McCawley, M. J. Keane, J. T. Mastovich, K. L. Bunker, L. G. Cena, M. C. Sparrow, J. L. Sturgeon, C. Z. Dinu, and L. M. Sargent. 2014. "Genotoxicity of multi-walled carbon nanotubes at occupationally relevant doses." *Part Fibre Toxicol* 11:6. doi: 10.1186/1743-8977-11-6.
- Silverstein, M., N. Maizlish, R. Park, B. Silverstein, L. Brodsky, and F. Mirer. 1986. "Mortality among ferrous foundry workers." *Am J Ind Med* 10 (1):27-43.
- Simcox, Nancy J., Don Lofgren, Jeff Leons, and Janice Camp. 1999. "Silica Exposure During Granite Countertop Fabrication." *Applied Occupational and Environmental Hygiene* 14 (9):577-582. doi: 10.1080/104732299302350.
- Sivakumar, S., and G. J. Gorbsky. 2015. "Spatiotemporal regulation of the anaphase-promoting complex in mitosis." *Nat Rev Mol Cell Biol* 16 (2):82-94. doi: 10.1038/nrm3934.
- Sluis-Cremer, G. K., P. A. Hessel, E. H. Nizdo, A. R. Churchill, and E. A. Zeiss. 1985. "Silica, silicosis, and progressive systemic sclerosis." *Br J Ind Med* 42 (12):838-43.
- Sluis-Cremer, G. K., L. G. Walters, and H. S. Sichel. 1967. "Chronic bronchitis in miners and non-miners: an epidemiological survey of a community in the gold-mining area in the Transvaal." *Br J Ind Med* 24 (1):1-12.
- Smith, Allan H., Peggy A. Lopipero, and Veronica R. Barroga. 1995. "Meta-Analysis of Studies of Lung Cancer among Silicotics." *Epidemiology* 6 (6):617-624.

- Smith, M. T., K. Z. Guyton, C. F. Gibbons, J. M. Fritz, C. J. Portier, I. Rusyn, D. M. DeMarini, J. C. Caldwell, R. J. Kavlock, P. F. Lambert, S. S. Hecht, J. R. Bucher, B. W. Stewart, R. A. Baan, V. J. Coglianò, and K. Straif. 2016. "Key Characteristics of Carcinogens as a Basis for Organizing Data on Mechanisms of Carcinogenesis." *Environ Health Perspect* 124 (6):713-21. doi: 10.1289/ehp.1509912.
- Songmene, V., J. Kouam, and A. Balhoul. 2018. "Effect of minimum quantity lubrication (MQL) on fine and ultrafine particle emission and distribution during polishing of granite." *Measurement* 114:398-408. doi: <https://doi.org/10.1016/j.measurement.2017.10.012>.
- Soo, J. C., T. Lee, M. Kashon, M. Kusti, and M. Harper. 2014. "Analytical performance issues: Quartz in coal dust deposited on internal surface of respirable size selective samplers." *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* 11 (12):D215-D219. doi: 10.1080/15459624.2014.960575.
- Sousa, B. C., A. R. Pitt, and C. M. Spickett. 2017. "Chemistry and analysis of HNE and other prominent carbonyl-containing lipid oxidation compounds." *Free Radic Biol Med* 111:294-308. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.02.003.
- Soutar, C. A., A. Robertson, B. G. Miller, A. Searl, and J. Bignon. 2000. "Epidemiological evidence on the carcinogenicity of silica: factors in scientific judgement." *Ann Occup Hyg* 44 (1):3-14.
- Spiethoff, A., H. Wesch, K. Wegener, and H. J. Klimisch. 1992. "The effects of Thorotrast and quartz on the induction of lung tumors in rats." *Health Phys* 63 (1):101-10.
- Stacey, P., E. Kauffer, J. C. Moulut, C. Dion, M. Beauparlant, P. Fernandez, R. Key-Schwartz, B. Friede, and D. Wake. 2009. "An international comparison of the crystallinity of calibration materials for the analysis of respirable α -quartz using X-ray diffraction and a comparison with results from the infrared KBr disc method." *Annals of Occupational Hygiene* 53 (6):639-649. doi: 10.1093/annhyg/mep038.
- Stacey, P., T. Lee, A. Thorpe, P. Roberts, G. Frost, and M. Harper. 2014. "Collection efficiencies of high flow rate personal respirable samplers when measuring Arizona road dust and analysis of quartz by X-ray diffraction." *Annals of Occupational Hygiene* 58 (4):512-523. doi: 10.1093/annhyg/met075.
- Stacey, P., K. T. Mader, and C. Sammon. 2017. "Feasibility of the quantification of respirable crystalline silica by mass on aerosol sampling filters using raman microscopy." *Journal of Raman Spectroscopy* 48 (5):720-725. doi: 10.1002/jrs.5113.
- Stacey, P., M. Mecchia, S. Verpaele, C. Pretorius, R. Key-Schwartz, M. Mattenklott, C. Eypert-Blaison, A. Thorpe, P. Roberts, and G. Frost. 2013. "Differences Between Samplers for Respirable Dust and the Analysis of Quartz—An International Study." *ASTM Spec. Tech. Publ. STP 1565 - Silica and Associated Respirable Mineral Particles*. doi: 10.1520/STP156520120188.
- Stacey, P., A. Thorpe, and P. Roberts. 2011. "Levels of respirable dust and respirable crystalline silica at construction sites. Research Report 878." In: Crown. United Kingdom: Health and Safety Executive (HSE). <http://www.hse.gov.uk/research/rrpdf/rr878.pdf> (accessed 17/01/2018).
- Stacey, P., A. Thorpe, P. Roberts, and O. Butler. 2018. "Determination of respirable-sized crystalline silica in different ambient environments in the United Kingdom with a mobile high flow rate sampler utilising porous foams to achieve the required particle size selection." *Atmospheric Environment* 182:51-57. doi: 10.1016/j.atmosenv.2018.03.032.
- Steenland, K. 2005. "One agent, many diseases: exposure-response data and comparative risks of different outcomes following silica exposure." *Am J Ind Med* 48 (1):16-23. doi: 10.1002/ajim.20181.
- Steenland, K., M. Attfield, and A. Mannejte. 2002. "Pooled analyses of renal disease mortality and crystalline silica exposure in three cohorts." *Annals of Occupational Hygiene* 46:4-9. doi: 10.1093/annhyg/46.suppl_1.4.
- Steenland, K., and J. Beaumont. 1986. "A proportionate mortality study of granite cutters." *Am J Ind Med* 9 (2):189-201.
- Steenland, K., and D. Brown. 1995a. "Mortality study of gold miners exposed to silica and nonasbestiform amphibole minerals: an update with 14 more years of follow-up." *Am J Ind Med* 27 (2):217-29.

- Steenland, K., and D. Brown. 1995b. "Silicosis among gold miners: exposure--response analyses and risk assessment." *Am J Public Health* 85 (10):1372-7.
- Steenland, K., A. Mannetje, P. Boffetta, L. Stayner, M. Attfield, J. Chen, M. Dosemeci, N. DeKlerk, E. Hnizdo, R. Koskela, and H. Checkoway. 2001. "Pooled exposure-response analyses and risk assessment for lung cancer in 10 cohorts of silica-exposed workers: An IARC multicentre study." *Cancer Causes and Control* 12 (9):773-784. doi: 10.1023/A:1012214102061.
- Steenland, K., S. Nowlin, B. Ryan, and S. Adams. 1992. "Use of multiple-cause mortality data in epidemiologic analyses: US rate and proportion files developed by the National Institute for Occupational Safety and Health and the National Cancer Institute." *Am J Epidemiol* 136 (7):855-62.
- Steenland, K., K. Rosenman, E. Socie, and D. Valiante. 2002. "Silicosis and end-stage renal disease." *Scand J Work Environ Health* 28 (6):439-42.
- Steenland, K., and W. Sanderson. 2001. "Lung cancer among industrial sand workers exposed to crystalline silica." *Am J Epidemiol* 153 (7):695-703.
- Steenland, K., W. Sanderson, and G. M. Calvert. 2001. "Kidney disease and arthritis in a cohort study of workers exposed to silica." *Epidemiology* 12 (4):405-12.
- Steenland, K., and L. Stayner. 1997. "Silica, asbestos, man-made mineral fibers, and cancer." *Cancer Causes Control* 8 (3):491-503.
- Steenland, K., and E. Ward. 2014. "Silica: a lung carcinogen." *CA Cancer J Clin* 64 (1):63-9. doi: 10.3322/caac.21214.
- Steenland, N. K., M. J. Thun, C. W. Ferguson, and F. K. Port. 1990. "Occupational and other exposures associated with male end-stage renal disease: a case/control study." *American journal of public health* 80 (2):153-157.
- Steenland, N.K. . 2002. Personal Communication.
- Stern, F., E. Lehman, and A. Ruder. 2001. "Mortality among unionized construction plasterers and cement masons." *Am J Ind Med* 39 (4):373-88.
- Stern, S. T., P. P. Adisheshaiah, and R. M. Crist. 2012. "Autophagy and lysosomal dysfunction as emerging mechanisms of nanomaterial toxicity." *Part Fibre Toxicol* 9:20. doi: 10.1186/1743-8977-9-20.
- Stolt, P., A. Yahya, C. Bengtsson, H. Kallberg, J. Ronnelid, I. Lundberg, L. Klareskog, and L. Alfredsson. 2010. "Silica exposure among male current smokers is associated with a high risk of developing ACPA-positive rheumatoid arthritis." *Ann Rheum Dis* 69 (6):1072-6. doi: 10.1136/ard.2009.114694.
- Stone, V., M. R. Miller, M. J. D. Clift, A. Elder, N. L. Mills, P. Moller, R. P. F. Schins, U. Vogel, W. G. Kreyling, K. Alstrup Jensen, T. A. J. Kuhlbusch, P. E. Schwarze, P. Hoet, A. Pietroiusti, A. De Vizcaya-Ruiz, A. Baeza-Squiban, J. P. Teixeira, C. L. Tran, and F. R. Cassee. 2017. "Nanomaterials Versus Ambient Ultrafine Particles: An Opportunity to Exchange Toxicology Knowledge." *Environ Health Perspect* 125 (10):106002. doi: 10.1289/ehp424.
- Stuart, B. O. 1984. "Deposition and clearance of inhaled particles." *Environ Health Perspect* 55:369-90. doi: 10.1289/ehp.8455369.
- Suhr, H., B. Bang, and B. E. Moen. 2003. "Respiratory health among quartz-exposed slate workers--a problem even today." *Occup Med (Lond)* 53 (6):406-7.
- Sun, J., D. Weng, C. Jin, B. Yan, G. Xu, B. Jin, S. Xia, and J. Chen. 2008. "The value of high resolution computed tomography in the diagnostics of small opacities and complications of silicosis in mine machinery manufacturing workers, compared to radiography." *J Occup Health* 50 (5):400-5.
- Swanepoel, A. J., H. Kromhout, Z. A. Jinnah, L. Portengen, K. Renton, K. Gardiner, and D. Rees. 2011. "Respirable dust and quartz exposure from three south African farms with sandy, sandy loam, and clay soils." *Annals of Occupational Hygiene* 55 (6):634-643. doi: 10.1093/annhyg/mer025.
- Swanepoel, A. J., D. Rees, K. Renton, C. Swanepoel, H. Kromhout, and K. Gardiner. 2010. "Quartz exposure in agriculture: Literature review and South African survey." *Annals of Occupational Hygiene* 54 (3):281-292. doi: 10.1093/annhyg/meq003.

- Swanepoel, A., D. Rees, K. Renton, and H. Kromhout. 2009. "Exposure to respirable crystalline silica in South African farm workers." *Journal of Physics: Conference Series* 151. doi: 10.1088/1742-6596/151/1/012005.
- Swanepoel, A., C. Swanepoel, and D. Rees. 2018. "Determinants of respirable quartz exposure in farming." *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* 15 (1):71-79. doi: 10.1080/15459624.2017.1388513.
- SWEA. 2014. "Consensus Report for Crystalline Silica, Quartz." In *Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XXXIII - N-Methyl-2-pyrrolidone - Crystalline Silica, Quartz - Epichlorohydrin*, edited by Swedish Work Environment Authority, 25-76. Gothenburg: Occupational and Environmental Medicine at Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg.
- Szymczykiwicz, K. E. 1982. "The influence of dust originated in different coal mines on pneumoconiotic changes in white rats." *Med Pr* 33 (4):171-81.
- Ta, H. T., N. P. Truong, A. K. Whittaker, T. P. Davis, and K. Peter. 2018. "The effects of particle size, shape, density and flow characteristics on particle margination to vascular walls in cardiovascular diseases." *Expert Opin Drug Deliv* 15 (1):33-45. doi: 10.1080/17425247.2017.1316262.
- Taeger, D., T. Bruning, B. Pesch, K. M. Muller, T. Wiethage, G. Johnen, H. Wesch, D. Dahmann, and W. Hoffmann. 2011. "Association between lymph node silicosis and lung silicosis in 4,384 German uranium miners with lung cancer." *Arch Environ Occup Health* 66 (1):34-42. doi: 10.1080/19338244.2010.506494.
- Takizawa, H., T. Ohtoshi, S. Kawasaki, S. Abe, I. Sugawara, K. Nakahara, K. Matsushima, and S. Kudoh. 2000. "Diesel exhaust particles activate human bronchial epithelial cells to express inflammatory mediators in the airways: a review." *Respirology* 5 (2):197-203.
- teWaternaude, J. M., R. I. Ehrlich, G. J. Churchyard, L. Pemba, K. Dekker, M. Vermeis, N. W. White, M. L. Thompson, and J. E. Myers. 2006. "Tuberculosis and silica exposure in South African gold miners." *Occup Environ Med* 63 (3):187-92. doi: 10.1136/oem.2004.018614.
- Theriault, G. P., W. A. Burgess, L. J. DiBerardinis, and J. M. Peters. 1974. "Dust exposure in the Vermont granite sheds." *Arch Environ Health* 28 (1):12-7.
- Theriault, G. P., J. M. Peters, and L. J. Fine. 1974. "Pulmonary function in granite shed workers of Vermont." *Arch Environ Health* 28 (1):18-22.
- Thun, M., L. Stayner, D. Brown, and R. Waxweiler. 1982. "Mining and deaths from chronic renal failure." *Lancet* 2 (8298):606.
- Tiwari, R. R. 2016. "Silica Exposure and Effect on Peak Expiratory Flow: Slate Pencil Workers Study." *Respiratory Care* 61 (12):1659. doi: 10.4187/respcare.04903.
- Tjoe Nij, E., D. Höhr, P. Borm, I. Burstyn, J. Spierings, F. Steffens, M. Lumens, T. Spee, and D. Heederik. 2004. "Variability in quartz exposure in the construction industry: implications for assessing exposure-response relations." *J Occup Environ Hyg* 1 (3):191-8. doi: 10.1080/15459620490424528.
- Tjoe Nij, E., D. Höhr, P. Borm, I. Burstyn, J. Spierings, F. Steffens, M. Lumens, T. Spee, and D. Heederik. 2004. "Variability in Quartz Exposure in the Construction Industry: Implications for Assessing Exposure-Response Relations." *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* 1 (3):191-198. doi: 10.1080/15459620490424528.
- Torralba, B. 2017. "Élaboration du Guide Sables de Fonderie : Comment capitaliser sur les retours d'expériences des guides précédents ?" Les guides d'acceptabilité environnementale des matériaux alternatifs en technique routière : frein ou moteur pour leur utilisation ?, Paris, 18 mai 2017.
- Trompf, P., and J. Oosthuizen. 2015. "Crystalline silica exposure of workers using autoclaved aerated concrete (AAC) products." *Journal of Health, Safety and Environment* 31 (1).
- Tse, L. A., Z. M. Li, T. W. Wong, Z. M. Fu, and I. T. Yu. 2007. "High prevalence of accelerated silicosis among gold miners in Jiangxi, China." *Am J Ind Med* 50 (12):876-80. doi: 10.1002/ajim.20510.
- Tse, L. A., I. T. Yu, H. Qiu, J. S. Au, and X. R. Wang. 2012. "Occupational risks and lung cancer burden for Chinese men: a population-based case-referent study." *Cancer Causes Control* 23 (1):121-31. doi: 10.1007/s10552-011-9861-1.

- Tse, L. A., I. T. Yu, H. Qiu, and C. C. Leung. 2014. "Joint effects of smoking and silicosis on diseases to the lungs." *PLoS One* 9 (8):e104494. doi: 10.1371/journal.pone.0104494.
- Tsuda, T., A. Babazono, E. Yamamoto, Y. Mino, and H. Matsuoka. 1997. "A Meta-Analysis on the Relationship between Pneumoconiosis and Lung Cancer." *Journal of Occupational Health* 39 (4):285-294. doi: 10.1539/joh.39.285.
- Tsuda, T., Y. Mino, A. Babazono, J. Shigemi, T. Otsu, and E. Yamamoto. 2001. "A case-control study of the relationships among silica exposure, gastric cancer, and esophageal cancer." *American Journal of Industrial Medicine* 39 (1):52-57. doi: 10.1002/1097-0274(200101)39:1<52::Aid-ajim5>3.0.Co;2-c.
- Tuomi, T., M. Linnainmaa, V. Väänänen, and K. Reijula. 2014. "Application of good practices as described by the nepsi agreement coincides with a strong decline in the exposure to respiratory crystalline silica in finnish workplaces." *Annals of Occupational Hygiene* 58 (7):806-817. doi: 10.1093/annhyg/meu035.
- Turci, F., C. Pavan, R. Leinardi, M. Tomatis, L. Pastoro, D. Garry, S. Anguissola, D. Lison, and B. Fubini. 2016. "Revisiting the paradigm of silica pathogenicity with synthetic quartz crystals: The role of crystallinity and surface disorder." *Particle and Fibre Toxicology* 13 (1). doi: 10.1186/s12989-016-0136-6.
- Ulm, K., B. Waschulzik, H. Ehnes, K. Guldner, B. Thomasson, A. Schwegig, and H. Nuss. 1999. "Silica dust and lung cancer in the German stone, quarrying, and ceramics industries: results of a case-control study." *Thorax* 54 (4):347-51.
- Ulvestad, B., B. Bakke, W. Eduard, J. Kongerud, and M. B. Lund. 2001. "Cumulative exposure to dust causes accelerated decline in lung function in tunnel workers." *Occupational and Environmental Medicine* 58 (10):663-669. doi: 10.1136/oem.58.10.663.
- Ulvestad, B., B. Bakke, E. Melbostad, P. Fuglerud, J. Kongerud, and M. B. Lund. 2000. "Increased risk of obstructive pulmonary disease in tunnel workers." *Thorax* 55 (4):277-82.
- UNICEM, and SNROC. 2018. L'industrie française des roches ornementales et de construction édition 2017/2018 (données 2016). UNICEM.
- UNICEM, and UNPG. 2016. L'industrie française des granulats 2014. UNICEM.
- UNICEM, and UNPG. 2017. L'industrie française des granulats 2015. UNICEM.
- UNICEM, and UNPG. 2018. L'industrie française des granulats édition 2017/2018 (données 2016). UNICEM.
- USIRF. 2015. L'état de la route 2016. 22 p. Consultable en ligne : http://www.usirf.com/wp-content/uploads/USIRF_EDLR2016_BD.pdf.
- Utembe, W., E. M. Faustman, P. Matatiele, and M. Gulumian. 2015. "Hazards identified and the need for health risk assessment in the South African mining industry." *Human and Experimental Toxicology* 34 (12):1212-1221. doi: 10.1177/0960327115600370.
- Utembe, W., K. Potgieter, A. B. Stefaniak, and M. Gulumian. 2015. "Dissolution and biodegradability: Important parameters needed for risk assessment of nanomaterials." *Part Fibre Toxicol* 12:11. doi: 10.1186/s12989-015-0088-2.
- Vacek, P. M., D. K. Verma, W. G. Graham, P. W. Callas, and G. W. Gibbs. 2011. "Mortality in Vermont granite workers and its association with silica exposure." *Occupational and Environmental Medicine* 68 (5):312-318. doi: 10.1136/oem.2009.054452.
- Valeyre, D., A. Prasse, H. Nunes, Y. Uzunhan, P. Y. Brillet, and J. Muller-Quernheim. 2014. "Sarcoidosis." *Lancet* 383 (9923):1155-67. doi: 10.1016/s0140-6736(13)60680-7.
- Vallin, J., and F. Meslé. 2010. "De la transition épidémiologique à la transition sanitaire : l'improbable convergence générale " *Chaire Quételet, Ralentissements, résistances, ruptures dans les transitions démographiques, Louvain-la-Neuve. Disponible* : https://cdn.uclouvain.be/public/Exports%20reddot/demo/documents/jVallin_Mesle.pdf.
- Vallyathan, V. 1994. "Generation of oxygen radicals by minerals and its correlation to cytotoxicity." *Environ Health Perspect* 102 Suppl 10:111-5. doi: 10.1289/ehp.94102s10111.
- Vallyathan, V., V. Castranova, D. Pack, S. Leonard, J. Shumaker, A. F. Hubbs, D. A. Shoemaker, D. M. Ramsey, J. R. Pretty, J. L. McLaurin, and et al. 1995. "Freshly fractured quartz inhalation leads to enhanced lung injury and inflammation. Potential role of free radicals." *Am J Respir Crit Care Med* 152 (3):1003-9. doi: 10.1164/ajrccm.152.3.7663775.

- Vallyathan, V., J. H. Kang, K. Van Dyke, N. S. Dalal, and V. Castranova. 1991. "Response of alveolar macrophages to in vitro exposure to freshly fractured versus aged silica dust: the ability of Prosil 28, an organosilane material, to coat silica and reduce its biological reactivity." *J Toxicol Environ Health* 33 (3):303-15. doi: 10.1080/15287399109531529.
- Vallyathan, V., X. L. Shi, N. S. Dalal, W. Irr, and V. Castranova. 1988. "Generation of free radicals from freshly fractured silica dust. Potential role in acute silica-induced lung injury." *Am Rev Respir Dis* 138 (5):1213-9. doi: 10.1164/ajrccm/138.5.1213.
- van den Hoogen, F., D. Khanna, J. Fransen, S. R. Johnson, M. Baron, A. Tyndall, M. Matucci-Cerinic, R. P. Naden, T. A. Medsger, Jr., P. E. Carreira, G. Riemekasten, P. J. Clements, C. P. Denton, O. Distler, Y. Allanore, D. E. Furst, A. Gabrielli, M. D. Mayes, J. M. van Laar, J. R. Seibold, L. Czirjak, V. D. Steen, M. Inanc, O. Kowal-Bielecka, U. Muller-Ladner, G. Valentini, D. J. Veale, M. C. Vonk, U. A. Walker, L. Chung, D. H. Collier, M. Ellen Csuka, B. J. Fessler, S. Guiducci, A. Herrick, V. M. Hsu, S. Jimenez, B. Kahaleh, P. A. Merkel, S. Sierakowski, R. M. Silver, R. W. Simms, J. Varga, and J. E. Pope. 2013. "2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative." *Ann Rheum Dis* 72 (11):1747-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424.
- Van Deurssen, E., A. Pronk, S. Spaan, H. Goede, E. Tielemans, D. Heederik, and T. Meijster. 2014. "Quartz and respirable dust in the Dutch construction industry: A baseline exposure assessment as part of a multidimensional intervention approach." *Annals of Occupational Hygiene* 58 (6):724-738. doi: 10.1093/annhyg/meu021.
- Verma, D. K., A. C. Ritchie, and D. C. Muir. 2008. "Dust content of lungs and its relationships to pathology, radiology and occupational exposure in Ontario hardrock miners." *Am J Ind Med* 51 (7):524-31. doi: 10.1002/ajim.20589.
- Verma, D. K., P. M. Vacek, K. Des Tombe, M. Finkelstein, B. Branch, G. W. Gibbs, and W. G. Graham. 2011. "Silica exposure assessment in a mortality study of Vermont granite workers." *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* 8 (2):71-79. doi: 10.1080/15459624.2011.543409.
- Verpaele, S., and J. Jouret. 2013. "A comparison of the performance of samplers for respirable dust in workplaces and laboratory analysis for respirable quartz." *Annals of Occupational Hygiene* 57 (1):54-62. doi: 10.1093/annhyg/mes038.
- Vida, S., J. Pintos, M. E. Parent, J. Lavoue, and J. Siemiatycki. 2010. "Occupational exposure to silica and lung cancer: pooled analysis of two case-control studies in Montreal, Canada." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19 (6):1602-11. doi: 10.1158/1055-9965.Epi-10-0015.
- Vincent, M., C. Chemarin, S. Peyrol, F. Thivolet, and B. Champagnon. 2004. "[Use of talc and sarcoidosis - pathogenic role of cutaneous talc exposure in sarcoidosis]." *Rev Mal Respir* 21 (4 Pt 1):811-4.
- Vincent, M., and M. Lievre. 2002. "[Sarcoidosis and pulmonary dust exposure, a plausible pathogenic link]." *Rev Mal Respir* 19 (1):103-4.
- Vincent, R., T. Kauppinen, J. Toikkanen, D. Pedersen, R. Young, M. Kogevinas, F. I. N. Finnish Institute of Occupational Health. Helsinki, Safety National Institute for Occupational, and U. S. A. Health. Cincinnati. 1999. "CAREX : Système international d'information sur l'exposition professionnelle aux agents cancérigènes en Europe : Résultats des estimations pour la France pendant les années 1990-1993." *CAHIERS DE NOTES DOCUMENTAIRES* (176):49-58.
- Vupputuri, S., C. G. Parks, L. A. Nylander-French, A. Owen-Smith, S. L. Hogan, and D. P. Sandler. 2012. "Occupational silica exposure and chronic kidney disease." *Renal Failure* 34 (1):40-46. doi: 10.3109/0886022X.2011.623496.
- Wagner, G. R., M. D. Attfield, and J. E. Parker. 1993. "Chest radiography in dust-exposed miners: promise and problems, potential and imperfections." *Occup Med* 8 (1):127-41.
- Wagner, G., and S. Wintermeyer. 1996. *Screening and surveillance of workers exposed to mineral dust*. Available : <http://www.who.int/iris/handle/10665/41876>. Geneva: World Health Organization.
- Wagner, J. C., and G. Berry. 1969. "Mesotheliomas in rats following inoculation with asbestos." *Br J Cancer* 23 (3):567-81.

- Wagner, J.C. 1970. "The pathogenesis of tumors following the intrapleural injection of asbestos and silica." In *Morphology of Experimental Respiratory Carcinogenesis*, edited by P. Nettesheim, M.J. Hanna and J.W. Deatherage, pp. 347–358. Oak Ridge, TN: US Atomic Energy Commission.
- Wagner, M. F., and J. C. Wagner. 1972. "Lymphomas in the Wistar rat after intrapleural inoculation of silica." *J Natl Cancer Inst* 49 (1):81-91.
- Wagner, M. M. 1976. "Pathogenesis of malignant histiocytic lymphoma induced by silica in a colony of specificpathogen-free Wistar rats." *J Natl Cancer Inst* 57 (3):509-18.
- Wagner, M. M., J. C. Wagner, R. Davies, and D. M. Griffiths. 1980. "Silica-induced malignant histiocytic lymphoma: incidence linked with strain of rat and type of silica." *Br J Cancer* 41 (6):908-17.
- Waldron, T. 2017. "Edgar Leigh Collis: Industrial lung disease and ergonomics." *J Med Biogr*:967772017735716. doi: 10.1177/0967772017735716.
- Wang, F., L. Yu, M. P. Monopoli, P. Sandin, E. Mahon, A. Salvati, and K. A. Dawson. 2013. "The biomolecular corona is retained during nanoparticle uptake and protects the cells from the damage induced by cationic nanoparticles until degraded in the lysosomes." *Nanomedicine* 9 (8):1159-68. doi: 10.1016/j.nano.2013.04.010.
- Wang, H., J. Leigh, A. Bonin, and M. Peters. 1997. "Silica induced micronuclei in pulmonary alveolar macrophages In vivo." *The Annals of Occupational Hygiene* 41:434-439.
- Wang, X., E. Yano, K. Nonaka, M. Wang, and Z. Wang. 1997. "Respiratory impairments due to dust exposure: a comparative study among workers exposed to silica, asbestos, and coalmine dust." *Am J Ind Med* 31 (5):495-502.
- Warheit, D. B., T. A. McHugh, and M. A. Hartsky. 1995. "Differential pulmonary responses in rats inhaling crystalline, colloidal or amorphous silica dusts." *Scand J Work Environ Health* 21 Suppl 2:19-21.
- Watts Jr, W. F., T. B. Huynh, and G. Ramachandran. 2012. "Quartz concentration trends in metal and nonmetal mining." *Journal of occupational and environmental hygiene* 9 (12):720-732.
- Webber, M. P., W. Moir, C. S. Crowson, H. W. Cohen, R. Zeig-Owens, C. B. Hall, J. Berman, B. Qayyum, N. Jaber, E. L. Matteson, Y. Liu, K. Kelly, and D. J. Prezant. 2016. "Post-September 11, 2001, Incidence of Systemic Autoimmune Diseases in World Trade Center-Exposed Firefighters and Emergency Medical Service Workers." *Mayo Clin Proc* 91 (1):23-32. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.09.019.
- Webber, M. P., W. Moir, R. Zeig-Owens, M. S. Glaser, N. Jaber, C. Hall, J. Berman, B. Qayyum, K. Loupasakis, K. Kelly, and D. J. Prezant. 2015. "Nested case-control study of selected systemic autoimmune diseases in World Trade Center rescue/recovery workers." *Arthritis Rheumatol* 67 (5):1369-76. doi: 10.1002/art.39059.
- Wei, S., P. Kulkarni, K. Ashley, and L. Zheng. 2017. "Measurement of Crystalline Silica Aerosol Using Quantum Cascade Laser-Based Infrared Spectroscopy." *Scientific Reports* 7 (1). doi: 10.1038/s41598-017-14363-3.
- Wernli, K. J., E. D. Fitzgibbons, R. M. Ray, D. L. Gao, W. Li, N. S. Seixas, J. E. Camp, G. Astrakianakis, Z. Feng, D. B. Thomas, and H. Checkoway. 2006. "Occupational risk factors for esophageal and stomach cancers among female textile workers in Shanghai, China." *Am J Epidemiol* 163 (8):717-25. doi: 10.1093/aje/kwj091.
- Westberg, H., L. Andersson, I. L. Bryngelsson, Y. Ngo, and C. G. Ohlson. 2013. "Cancer morbidity and quartz exposure in Swedish iron foundries." *International Archives of Occupational and Environmental Health* 86 (5):499-507. doi: 10.1007/s00420-012-0782-4.
- WHO. 1986. Recommended health-based limits in occupational exposure to selected mineral dusts (silica, coal). Technical Report Series 734. Geneva: WHO.
- WHO. 2000. Concise International Chemical Assessment Document 24- Crystalline silica, quartz. disponible : <https://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad24.pdf?ua=1>. Geneva: World Health Organization.
- WHO. 2007. The Global Occupational Health Network (GOHNET) Newsletter - Elimination of silicosis - 20p. https://www.who.int/occupational_health/publications/newsletter/gohnet12e.pdf?ua=1.

- Wickman, A.R., and P.J. Middendorf. 2002. "An Evaluation of Compliance with Occupational Exposure Limits for Crystalline Silica (Quartz) in Ten Georgia Granite Sheds." *Applied Occupational and Environmental Hygiene* 17 (6):424-429. doi: 10.1080/10473220290035444.
- Wild, C. P. 2005. "Complementing the genome with an "exposome": the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14 (8):1847-50. doi: 10.1158/1055-9965.Epi-05-0456.
- Wild, C. P. 2012. "The exposome: from concept to utility." *Int J Epidemiol* 41 (1):24-32. doi: 10.1093/ije/dyr236.
- Wiles, F. J., and M. H. Faure. 1977. "Chronic obstructive lung disease in gold miners." In *Inhaled Particles IV, Part 2*, edited by W.H. Walton, p.727-35. Oxford: Pergamon Press.
- Wilson, T., W. J. Scheuchzuber, M. L. Eskew, and A. Zarkower. 1986. "Comparative pathological aspects of chronic olivine and silica inhalation in mice." *Environ Res* 39 (2):331-44.
- Winter, P. D., M. J. Gardner, A. C. Fletcher, and R. D. Jones. 1990. "A mortality follow-up study of pottery workers: preliminary findings on lung cancer." *IARC Sci Publ* (97):83-94.
- Winterbourn, C. C., A. J. Kettle, and M. B. Hampton. 2016. "Reactive Oxygen Species and Neutrophil Function." *Annu Rev Biochem* 85:765-92. doi: 10.1146/annurev-biochem-060815-014442.
- Wright, J. L., N. Harrison, B. Wiggs, and A. Churg. 1988. "Quartz but not iron oxide causes air-flow obstruction, emphysema, and small airways lesions in the rat." *Am Rev Respir Dis* 138 (1):129-35. doi: 10.1164/ajrccm/138.1.129.
- Wu, F., Y. Qu, Y. Tang, D. Cao, P. Sun, and Z. Xia. 2008. "Lack of association between cytokine gene polymorphisms and silicosis and pulmonary tuberculosis in Chinese iron miners." *J Occup Health* 50 (6):445-54.
- Wyndham, C. H., B. N. Bezuidenhout, M. J. Greenacre, and G. K. Sluis-Cremer. 1986. "Mortality of middle aged white South African gold miners." *Br J Ind Med* 43 (10):677-84.
- Xu, Z., G. W. Pan, L. M. Liu, L. M. Brown, D. X. Guan, Q. Xiu, J. H. Sheng, B. J. Stone, M. Dosemeci, J. F. Fraumeni, Jr., and W. J. Blot. 1996. "Cancer risks among iron and steel workers in Anshan, China, Part I: Proportional mortality ratio analysis." *Am J Ind Med* 30 (1):1-6. doi: 10.1002/(sici)1097-0274(199607)30:1<1::Aid-ajim1>3.0.Co;2-5.
- Yang, H., L. Yang, J. Zhang, and J. Chen. 2006. "Natural course of silicosis in dust-exposed workers." *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 26 (2):257-60.
- Yarahmadi, A., M. M. Zahmatkesh, M. Ghaffari, S. Mohammadi, Y. Labbafinejad, S. M. Seyedmehdi, M. Nojomi, and M. Attarchi. 2013. "Correlation between Silica Exposure and Risk of Tuberculosis in Lorestan Province of Iran." *Tanaffos* 12 (2):34-40.
- Yassin, A., F. Yebesi, and R. Tingle. 2005. "Occupational exposure to crystalline silica dust in the United States, 1988-2003." *Environ Health Perspect* 113 (3):255-60.
- Yates, F. 1952. "George Udny Yule 1871-1951." *Obituary Notices of Fellows of the Royal Society* 8 (21):308-323. doi: 10.1098/rsbm.1952.0020.
- Yegles, M., X. Janson, H.Y. Dong, A. Renier, and M.C. Jaurand. 1995. "Role of fibre characteristics on cytotoxicity and induction of anaphase/telophase aberrations in rat pleural mesothelial cells in vitro. Correlations with in vivo animal findings." *Carcinogenesis* 16 (11):2751-2758.
- Yu, I. T., and L. A. Tse. 2007. "Exploring the joint effects of silicosis and smoking on lung cancer risks." *Int J Cancer* 120 (1):133-9. doi: 10.1002/ijc.22133.
- Yu, I. T., L. A. Tse, C. C. Leung, T. W. Wong, C. M. Tam, and A. C. Chan. 2007. "Lung cancer mortality among silicotic workers in Hong Kong--no evidence for a link." *Ann Oncol* 18 (6):1056-63. doi: 10.1093/annonc/mdm089.
- Yu, I. T., L. A. Tse, T. W. Wong, C. C. Leung, C. M. Tam, and A. C. Chan. 2005. "Further evidence for a link between silica dust and esophageal cancer." *Int J Cancer* 114 (3):479-83. doi: 10.1002/ijc.20764.
- Yu, I.T., L. A. Tse, C.-L. Chi, W.-W. Tze, M.-T. Cheuk, and C.-C. Alan. 2008. "[A retrospective cohort study on mortality among silicotic workers in Hong Kong with emphasis on lung cancer]." *Zhonghua lao dong wei sheng zhi ye bing za zhi = Zhonghua laodong weisheng zhiyebing zazhi = Chinese journal of industrial hygiene and occupational diseases* 26 (1):29-33.

- Yu, Y., J. Duan, W. Geng, Q. Li, L. Jiang, Y. Li, Y. Yu, and Z. Sun. 2015. "Aberrant cytokinesis and cell fusion result in multinucleation in HepG2 cells exposed to silica nanoparticles." *Chem Res Toxicol* 28 (3):490-500. doi: 10.1021/tx500473h.
- Zaidi, S. H., E. J. King, C. V. Harrison, and G. Nagelschmidt. 1956. "Fibrogenic activity of different forms of free silica; the action of fused silica, quartz, cristobalite, and tridymite on the livers of mice." *AMA Arch Ind Health* 13 (2):112-21.
- Zhang, X., H. Wang, X. Zhu, Y. Liu, L. Wang, Q. Dai, N. Cai, T. Wu, and W. Chen. 2008. "Cohort mortality study in three ceramic factories in Jingdezhen in China." *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 28 (4):386-90. doi: 10.1007/s11596-008-0404-2.
- Zheng, L., P. Kulkarni, M. E. Birch, K. Ashley, and S. Wei. 2018. "Analysis of Crystalline Silica Aerosol Using Portable Raman Spectrometry: Feasibility of Near Real-Time Measurement." *Anal Chem* 90 (10):6229-6239. doi: 10.1021/acs.analchem.8b00830.
- Zheng, W., X. O. Shu, B. T. Ji, and Y. T. Gao. 1996. "Diet and other risk factors for cancer of the salivary glands: a population-based case-control study." *Int J Cancer* 67 (2):194-8. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19960717)67:2<194::Aid-ijc8>3.0.Co;2-o.
- Ziemann, C., A. Escrig, G. Bonvicini, M. J. Ibanez, E. Monfort, A. Salomoni, and O. Creutzenberg. 2017. "Organosilane-Based Coating of Quartz Species from the Traditional Ceramics Industry: Evidence of Hazard Reduction Using In Vitro and In Vivo Tests." *Ann Work Expo Health* 61 (4):468-480. doi: 10.1093/annweh/wxx014.
- Zilaout, H., J. Vlaanderen, R. Houba, and H. Kromhout. 2017. "15 years of monitoring occupational exposure to respirable dust and quartz within the European industrial minerals sector." *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 220 (5):810-819. doi: 10.1016/j.ijheh.2017.03.010.
- Zwack, L. M., K. R. Victory, S. E Brueck, and C. Qi. 2016. Evaluation of Crystalline Silica Exposure during Fabrication of Natural and Engineered Stone Countertops . Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH HHE Report No. 2014-0215-3250. This report is available at <http://www.cdc.gov/niosh/hhe/reports/pdfs/2014-0215-3250.pdf>.

ANNEXES

Annexe 1 : Lettre de saisine



2015 -SA- 0 2 3 6

Décision n° 2015-11-415

AUTOSAISINE

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses),

Vu le code de la santé publique, et notamment son article L. 1313-3 conférant à l'Anses la prérogative de se saisir de toute question en vue de l'accomplissement de ses missions,

Décide :

Article 1^{er}.- L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail se saisit afin de réaliser une expertise dont les caractéristiques sont listées ci-dessous.

1.1 Thématiques et objectifs de l'expertise

Mise à jour des connaissances concernant les dangers, expositions et risques relatifs à la silice cristalline. Propositions de mesures de réduction des risques et de prévention.

1.2 Contexte de l'autosaisine

Dans le cadre des travaux du groupe « Emergence » du RNV3P, un signalement de risque de silicoses graves liées à l'usage de pierres reconstituées contenant de forts pourcentages de silice cristalline ($\geq 85\%$), a été transmis aux ministères concernés (référence : 2015-mv3p-016).

En effet, plusieurs publications décrivent dans différents pays, et notamment en Israël, en Espagne, en Italie et aux Etats-Unis des cas de silicoses graves liées à l'usage de pierres reconstituées (quartz + résine) utilisées pour la fabrication de plans de travail de cuisine et revêtements de salles de bains (« artificial stone »). Les travailleurs concernés sont ceux qui découpent le matériel et/ou le produisent et/ou l'installent chez des particuliers, particulièrement quand la découpe se fait à sec. Ces silicoses peuvent concerner des travailleurs très jeunes et les temps de latence peuvent être plus courts que ceux qui sont couramment observés pour une silicose.

Aux Etats-Unis, le NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) et OSHA (Occupational Safety and Health Administration) ont publié en Février 2015 un bulletin d'« alerte » concernant l'exposition à la silice des travailleurs durant la découpe de plans de travail manufacturés, suite à l'identification de plusieurs cas de silicoses concernant ces travailleurs¹.

¹ Worker Exposure to Silica during Countertop Manufacturing, Finishing and Installation; <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2015-106/pdfs/2015-106.pdf>

2015-24-0320

Bien que les principales pathologies liées aux expositions professionnelles à la silice soient connues² et indemnisées au titre de la reconnaissance en pathologie professionnelle, ces cas de silicozes (dont certaines ayant justifié des greffes pulmonaires) constituent un signal qui doit interroger les nouvelles expositions liés à l'utilisation de nouveaux matériaux, de nouveaux produits et en particulier ceux **contenant des taux importants de silice**. L'Anses a récemment été interrogée sur le développement croissant de l'utilisation de litières pour chat contenant de la silice et les risques associés pour les particuliers mais également et surtout pour les professionnels qui les fabriquent ou les utilisent dans le cadre de leur activité professionnelle.

La silice cristalline a été classée en tant que substance cancérigène avérée pour l'homme (groupe 1 du CIRC) pour les cancers broncho-pulmonaires. A ce jour, elle n'a pas été classée au niveau européen (règlement CE n° 1278/2008, Classification, Labelling and Packaging « CLP »).

Les données de l'enquête Sumer indiquent que l'exposition à la silice cristalline concerne, en France, environ 294 900 salariés.

Des valeurs limites d'exposition professionnelle réglementaires sur 8h (VLEP 8h) sont fixées par le Code du travail (article R. 4412-149) : pour le quartz à 0,1 mg/m³, pour la cristobalite et la tridymite à 0,05 mg/m³.

Les silicozes liées aux travaux exposant à l'inhalation des poussières renfermant de la silice cristalline peuvent être reconnues en tant que maladie professionnelle au titre du régime général (tableau n° 25) ou du régime agricole (tableau n° 22).

Enfin, des travaux récents³ semblent indiquer que les particules de silice pourraient être impliquées dans le déclenchement d'autres affections que la silicose et les cancers broncho-pulmonaires, à savoir : des maladies inflammatoires systémiques (sarcoïdose, lupus érythémateux disséminé, sclérodermie systémique progressive, polyarthrite rhumatoïde, etc.) ou d'autres pathologies (broncho-pneumopathie chronique obstructive, insuffisance rénale, etc.).

1.3 Questions sur lesquelles portent les travaux d'expertise à mener

- 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.
- 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

² Les tableaux des maladies professionnelles n° 25 du régime général et n°22 et 22bis du régime agricole prévoient une indemnisation des patients atteints de silicose et de cancers broncho-pulmonaires ayant été exposés à la silice cristalline durant leur activité professionnelle.

³ Risques liés à la silice cristalline : avérés ou non encore connus ? Doutes et recherche de preuves sur des maladies professionnelles et environnementales ; C. Cavalin, PA. Rosental, M. Vincent ; Environ Risque Santé – Vol. 12, n°4, Juillet-Août 2013

- 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
- Evaluer les expositions aux différentes formes de silice cristalline en réalisant une étude bibliographique des études disponibles
- 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.
- 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.
- 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.

1.4 Durée prévisionnelle de l'expertise

La durée prévisionnelle de l'expertise est estimée à 2 ans à compter du démarrage des travaux.

Article 2.- Un avis sera émis et publié par l'Agence à l'issue des travaux.

Fait à Maisons-Alfort, le **16 NOV. 2015**



Marc MORTUREUX
Directeur général

Annexe 2 : Questionnaire des auditions

AUDITIONS – LISTE DES QUESTIONS

SILICE CRISTALLINE

Objet : Ce document présente les différents points à aborder lors de l'audition.

Objectifs : L'Anses s'est autosaisie afin de mettre à jour les connaissances concernant les dangers, expositions et risques relatifs à la silice cristalline.

Pour ce faire, l'Anses devra répondre à plusieurs questions et devra notamment :

- 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.
- Identifier les pratiques/usages les plus exposants pour les professionnels.

Par souci de simplification de lecture, le terme « silice » désigne dans la suite du document la « silice cristalline ».

Secteurs producteurs/extracteurs de silice

1. Questions relatives aux usages de la silice

- ✓ Quelle est la répartition géographique des carrières d'extraction de silice en France ? En Europe ?
- ✓ Quelles sont les activités de ces carrières ? Quelle est la répartition de ces différentes activités par rapport au nombre total de carrières d'exploitation de silice en France ? En Europe ?
- ✓ Sous quelle forme et quelle granulométrie la silice cristalline est-elle extraite/produite pour chaque activité ?
- ✓ Quels sont les secteurs d'activité de vos clients ? Comment sont utilisés vos produits ?
- ✓ Quels sont les volumes de vente ? sur les 5 dernières années ? Par zone géographique (France, Europe, autre) ?

2. Questions relatives aux expositions des travailleurs

- ✓ Quels sont les postes de travail exposés à la silice cristalline (types de poste, types de process, postes exposés à la silice fraîchement fracturée, etc.) ? Parmi les différentes opérations, lesquelles considérez-vous les plus exposantes ?
- ✓ Combien de travailleurs sont exposés à la silice ?

- ✓ Quelles sont les mesures de prévention et protection mises en œuvre (collectives et individuelles) ?
- ✓ Disposez-vous de données de mesures d'exposition ? Si oui pouvez-vous les transmettre ?
- ✓ Quel type de surveillance médicale est mise en place ? Quels sont les effets sanitaires observés chez vos salariés ? Peut-on disposer du rapport annuel du médecin du travail ? Combien y'a-t-il eu de déclaration de maladies professionnelles les 5 dernières années ?

Secteurs utilisateurs / transformateur de silice cristalline

1. Questions relatives aux usages de la silice cristalline

- ✓ Pour quels usages utilisez / transformez-vous la silice ?
 - ➔ Usages « anciens » : quelles l'évolution du marché ? Marchés stables ou décroissants ?
 - ➔ Nouveaux usages : quels sont les marchés récents ? Comment sont apparus ces marchés ?
 - ➔ En quoi sont différents les nouveaux usages ?
- ✓ Quelle est la forme de la silice approvisionnée ?
- ✓ Quelle est la granulométrie de la silice approvisionnée ?
- ✓ Quelle est la granulométrie de la silice utilisée ?
- ✓ Quels sont les procédés d'utilisation et de transformation éventuelle préalable de la silice ?
- ✓ Pour ces usages, quelle est la teneur en silice contenue ? Sous quelle forme ?
- ✓ Quel est le volume d'approvisionnement en silice par an ? Sur les 5 dernières années ?
- ✓ Quels sont les volumes de vente des produits contenant de la silice ? sur les 5 dernières années ? Par zone géographique (France, Europe, autre) ?
- ✓ Utilisez-vous le même fournisseur ? Quel Cahier des charges est donné au fournisseur ?
- ✓ Vos usines se situent-elles en France ? En Europe ? Autre ?

2. Questions relatives aux expositions des travailleurs

3. (types de poste, types de process, postes exposés à la silice fraîchement fracturée, etc.) ? Parmi les différentes opérations, lesquelles considérez-vous les plus exposantes ?
 - ✓ Combien de travailleurs sont exposés à la silice ?
 - ✓ Quelles sont les mesures de prévention et protection mises en œuvre (collectives et individuelles) ?

- ✓ Disposez-vous de données mesures d'exposition ? Si oui, pouvez-vous les transmettre ?
- ✓ Quel type de surveillance médicale est mise en place ? Quels sont les effets sanitaires observés chez vos salariés ? Peut-on disposer du rapport annuel du médecin du travail ? Combien y a-t-il eu de déclaration de maladies professionnelles les 5 dernières années ?

4. Questions relatives aux expositions des consommateurs

- ✓ L'utilisateur final du produit contenant la silice, peut-il être en contact lui-même avec la silice ? Sous quelle forme et lors de quelles opérations ?
- ✓ Si oui, comment est-il informé ?
- ✓ Existe-t-il des mélanges ou substances commercialisés contenant de la silice cristalline, intentionnellement ajoutée ou non ?

Annexe 3 : Quelques jalons de l'histoire mondiale de la reconnaissance des risques sanitaires liés à la silice cristalline depuis le début du 20^e siècle

Date	Événement ou publication	Commentaire
1912	Loi sud-africaine sur l'indemnisation des mineurs atteints de silicose définie comme la « phtisie des mineurs » (« <i>miners' phthisis</i> »)	Première législation mondiale ouvrant droit à indemnisation pour la silicose, définie comme maladie professionnelle qui touche les mineurs. En pratique : début d'un processus que vient entériner la Conférence de 1930 et ses conclusions (voir ci-dessous), qui ouvre la réalité des droits à indemnisation à la main-d'œuvre blanche, d'origine européenne, et qualifiée (définie comme « mineurs », à la différence de la main-d'œuvre généralement désignée comme « labourers » dans les documents produits par les employeurs des compagnies minières sud-africaines).
1914	Un médecin écossais, Byron Bramwell, rapporte dans l' <i>Edinburgh Medical Journal</i> une série de neuf patients présentant un tableau de sclérodermie systémique.	Quatre de ces neuf patients exercent la profession de maçon. Bramwell n'établit pas de lien causal entre l'inhalation de poussières de silice cristalline dans le cadre professionnel et la survenue de la sclérodermie. Il s'attarde en revanche sur le rôle que, selon lui, joue certainement l'exposition au froid comme facteur de risque de survenue de la pathologie. En mettant à l'index les conditions de température dans lesquelles travaillent ces ouvriers du bâtiment malades, cette première série de cas suggère de manière inédite une composante environnementale et professionnelle à la genèse d'une maladie « auto-immune » (qu'on ne qualifie pas encore comme telle).
1915	Edgar Leigh Collis publie deux articles fondateurs sur la description de la silicose	Tableau approfondi de la prévalence, des conditions et des manifestations de la silicose, ainsi que des taux de mortalité associés à la maladie
1918	La loi britannique ouvre un droit à indemnisation de la silicose comme maladie professionnelle	La portée de la loi demeure à ce stade très limitée : elle s'applique à une liste étroitement circonscrite de secteurs d'activité... et exclut le secteur minier
1921	À une conférence tenue à Innsbruck (Autriche), le Syndicat international des tailleurs de pierre milite pour la reconnaissance de la silicose comme maladie professionnelle distincte de la tuberculose	Syndicat de travailleurs qualifiés, ce syndicat des tailleurs de pierre entame une campagne de lobbying auprès des gouvernements nationaux à partir de 1922 pour faire reconnaître l'origine professionnelle de diverses maladies respiratoires. Devant la résistance d'experts médicaux et son échec auprès des gouvernements, ce syndicat qui a tenté d'œuvrer pour la reconnaissance de maladies professionnelles respiratoires en fournissant des statistiques se tourne à partir de 1924 vers le Bureau International du Travail (BIT) et le socialiste français Albert Thomas, son directeur, pour obtenir que le BIT et l'OIT œuvrent à promouvoir une reconnaissance internationale du risque « silicose » des expositions à la silice
1925	Première convention internationale sur les maladies professionnelles	Le BIT échoue à surmonter les résistances patronales, et ne parvient pas à faire inscrire les pneumoconioses (dont la silicose) sur la liste des pathologies recensées dans cette convention internationale
1928	La législation britannique sur la silicose s'étend, tout en restant restrictive sur les conditions d'indemnisation	Reconnaissance des risques liés à des activités de taille de pierre et à des expositions à des poussières minérales... mais hors des mines de charbon

Date	Événement ou publication	Commentaire
1929	Ouverture de la reconnaissance légale à un droit d'indemnisation de la silicose en Allemagne	Restrictions analogues au cas britannique
1929	La silicose devient indemnisable en Allemagne	Indemnisation prévue également pour d'autres maladies respiratoires d'origine professionnelle. La distinction entre silicose et tuberculose est abandonnée : les cas de tuberculose liés à des expositions professionnelles à des poussières inorganiques sont présentés comme participant de tableaux de silicoses, à indemniser comme telles
1929	La Commission internationale permanente pour l'étude des maladies du travail (CIPEMT, devenue en 1931 Commission internationale permanente pour la médecine du travail, CIPMT) convoque une conférence sur la silicose à Lyon.	La CIPEMT a été créée le 13 juin 1906, à l'issue du premier Congrès international sur les maladies professionnelles (à Milan, lors de l'exposition universelle). Rôle majeur de médecins réformateurs italiens. Objectif de la conférence de Lyon : faire émerger un consensus sur l'origine non infectieuse de la silicose (hors tuberculose), en écartant les hypothèses (pasteuriennes) françaises et (kochiennes) allemandes, promouvoir les explications soutenues par les pays qui, comme l'Afrique du sud et le Royaume-Uni, ont commencé à légiférer.
1930	Ouverture de la reconnaissance légale à un droit d'indemnisation de la silicose au Japon	Enquête lancée par le ministère de l'Intérieur japonais depuis 1924 sur l'origine professionnelle de certaines maladies respiratoires. Importance de l'enquête menée en 1925 dans la mine de cuivre d'Ashio. Législation de 1927 qui commence à mettre en place le financement par les employeurs et les salariés de toutes maladies, d'origines professionnelle ou extra-professionnelle. La reconnaissance de la silicose à partir de 1930 est très étroite, et l'indemnisation de fait très difficile à obtenir
13-27 août 1930	Conférence internationale sur la silicose, Johannesburg, co-organisée par la <i>Transvaal Chamber of Mines</i> (syndicat patronal des mines d'or sud-africaines) et le Bureau International du Travail (BIT), secrétariat de l'Organisation Internationale du Travail (OIT) créé en 1919 par le Traité de Versailles au sein de la Société des Nations (SDN)	Conférence qui réunit de nombreux experts internationaux (mais en exclut d'autres, tels qu'Edgar L. Collis) pour fixer une définition nosologique et médicolégal de la silicose. Objectif : fournir des éléments permettant ensuite à chaque pays (comme l'Afrique du sud l'a déjà fait depuis 1912) de poser légalement les bases d'une reconnaissance et d'une éventuelle indemnisation des travailleurs atteints par la maladie. Résultat de cette Conférence : une définition étroite de la maladie, compatible avec la définition médicolégal déjà en vigueur dans la législation sud-africaine. Entre autres : a) la maladie est centrée sur le secteur minier, tendant à masquer pour longtemps la diversité des secteurs d'activité concernés ; b) des stades précoces de la maladie discutés pendant la Conférence (symptômes de bronchiolite avec accumulation de poussière dans les bronchioles, empoussièrément du réseau lymphatique) sont écartés de la définition finalement retenue de la maladie. Celle-ci ne sera réputée avérée qu'à partir d'une fibrose des tissus et de la formation d'un nodule fibro-hyalin : le nodule silicotique
1933	Article-clef publié par Edgar Leigh Collis et le statisticien Udny Yule	À partir de données de recensement et de statistiques de mortalité concernant la seule population masculine, Collis et Yule comparent les taux de décès à différents âges entre trois sous-groupes de populations : travailleurs exposés à des poussières de silice, population générale, travailleurs exposés à des poussières ne contenant pas – ou très peu – de silice. Les comparaisons sont menées en appariant le plus possible des

Date	Événement ou publication	Commentaire
		<p>activités dans lesquelles plusieurs paramètres qui caractérisent les expositions sont analogues (température, intensité de l'empoussièrément, effort physique, caractère souterrain ou non de l'activité).</p> <p>Résultat : à l'exception de trois causes de décès pour lesquelles le groupe exposé à la silice ne présente pas des taux de décès significativement différents des personnes échantillonnées en population générale, pour les vingt-trois autres causes examinées, l'association entre exposition à la silice et surmortalité est significative, avec un surrisque élevé ou très élevé (selon l'échelle proposée dans l'étude). Si les niveaux les plus élevés de surmortalité par rapport à la population générale sont observés pour des causes de décès relatives au système respiratoire (tuberculose pulmonaire, autres tuberculoses, etc.), ils caractérisent aussi des pathologies sans rapport avec celui-ci : maladie rhumatoïde chronique (« chronic rheumatism ») mais surtout les cancers, et aussi par exemple les hémorragies cérébrales, d'autres maladies du système nerveux, des pathologies cardiaques valvulaires ou encore des néphrites chroniques.</p>
21 juin 1934	Convention internationale du travail C042, « convention (révisée) des maladies professionnelles »	<p>Contrairement à la convention de 1925, celle-ci inclut la silicose dans son périmètre. Cette étape encourage l'adoption de législations nationales définissant la silicose, ses conditions de prise en charge et d'indemnisation. Problème posé par cette convention : la définition circulaire qu'elle donne de la silicose. Les autres maladies énoncées comme étant d'origine professionnelle sont décrites en rapport avec des activités et des toxiques incriminés. La « silicose avec ou sans tuberculose pulmonaire, pour autant que la silicose soit une cause déterminante de l'incapacité ou de la mort » est associée aux « industries ou procédés reconnus par la législation comme comportant l'exposition au risque de silicose ». La silicose : résultat du risque d'exposition à... la silicose ? Cela place dans le camp des législateurs nationaux la charge de la définition légale de la maladie</p>
7 juin 1936	Sur proposition du ministère du Travail, de la Santé et de la Prévision de Front populaire, le Parlement républicain espagnol vote le caractère indemnisable de la silicose et de l'antracose comme maladies professionnelles	Remise en cause de l'innocuité de la poussière de charbon, affirmation du caractère trop restrictif des mesures de prévention et de soin pour les mines de plomb et d'or
Mai 1937	Compromis qui évite au patronat minier belge d'accepter l'indemnisation de la silicose	<p>Le ministre du Travail socialiste Achille Delattre avait proposé une indemnisation des mineurs malades (souffrant ou non de silicose) au sens où l'indemnisation prévoirait de prendre en charge tous les travailleurs rendus incapables de travailler du fait d'une inhalation de poussières dans le cadre professionnel. Les employeurs du secteur des mines de charbon obtiennent plutôt un régime de compromis dans lequel les travailleurs sont indemnisés dans un système de retraite anticipée pour invalidité. Une clause pose en outre « l'abandon définitif d'une application quelconque aux charbonnages belges de la loi sur les maladies professionnelles »</p>
Fin de 1937	46 États des États-Unis ont ouvert des droits à indemnisation de la silicose	Prise de conscience des dangers de la silice dans le contexte du désastre généralement connu comme celui du creusement de tunnel de Hawk's Nest ou Gauley Bridge. 2 500 travailleurs

Date	Événement ou publication	Commentaire
		engagés, dont 764 morts de silicose aiguë et 1 500 ayant développé plus tard la maladie sous une forme chronique ultérieure. Malgré cela, entre 1936 et 1940, on compte 79 cas d'indemnisation seulement aux États-Unis
2 août 1945	« Ordonnance sur la silicose » publiée en France au Journal officiel ; applicable à partir du 2 février 1946	Ordonnance qui pose que « les silicosés étaient assujettis au régime normal des assurances-maladies. Désormais, le régime des maladies professionnelles leur est, en principe, applicable ». Cette ordonnance crée un tableau intitulé « Silicose professionnelle. Maladies consécutives à l'inhalation de poussières siliceuses et amiantifères ». C'est l'origine du Tableau n° 25 du régime général de l'assurance maladie. Le Tableau n° 30 intitulé « Affections professionnelles consécutives à l'inhalation de poussières d'amiante » a été créé par un décret du 31 août 1950
1950	Le rhumatologue belge Émile Colinet rapporte le cas d'une patiente âgée de 30 ans ayant développé un tableau de polyarthrite rhumatoïde dans les suites d'une exposition à la silice	Voir 1953 (« syndrome de Caplan-Colinet »)
1953	Le médecin gallois Anthony Caplan compile plus d'une cinquantaine de cas de patients atteints de pneumoconioses, notamment de silicose, associée à un tableau de polyarthrite rhumatoïde	La même année, publication d'une étude cas-témoins dans le <i>British Medical Journal</i> : approche analytique pour démontrer un lien entre exposition aux poussières minérales et survenue d'une polyarthrite rhumatoïde.
1955	Loi sur la silicose au Japon	Débat national suscité par le Comité de lutte contre la silicose des syndicats, pour une indemnisation plus juste de la maladie. Accompagnée et complétée en 1960 par une loi sur les pneumoconioses
1955	Un article pose la question du lien causal possible entre nature géologique du sol selon le lieu de résidence et survenue de la sarcoïdose	Littérature itérative depuis, où le rôle des particules inorganiques (de silice cristalline en particulier) est régulièrement interrogé comme <i>trigger</i> ou cofacteur possible de la maladie
1957	Erasmus établit sur les mineurs d'Afrique du Sud un lien entre expositions à la silice cristalline et sclérodémie systémique	Première mise en évidence de cette relation potentiellement causale, dans ce qui deviendra le « syndrome d'Erasmus » : association entre l'inhalation de silice cristalline et la survenue d'une sclérodémie systémique avec ou sans silicose
1958	Adoption d'un standard de lecture de clichés radiographiques de la silicose. Visée diagnostique, à l'initiative du BIT	Initiative qui, comme la convention de 1934, va dans le sens d'une reconnaissance mondiale de la silicose et d'une tendance à l'homogénéisation des critères de sa définition
1964	Réforme belge de l'indemnisation des maladies professionnelles qui permet d'indemniser les mineurs pneumoconiotiques dans de nouvelles conditions	Les mineurs malades doivent prouver l'existence de lésions pneumoconiotiques par une image radiologique d'antraco-silicose. Ce nouveau régime différencie cette reconnaissance et l'évaluation de l'incapacité physique du mineur comme base de l'indemnisation. La réforme conserve le régime de retraite pour invalidité mis en place en 1937, qui s'applique aux mineurs que leur état de santé a rendu incapables de travailler, pour des pathologies qui peuvent être non pneumoconiotiques
Fin de la décennie 1970	Des liens entre la survenue d'un lupus systémique et l'exposition à la silice cristalline sont mis en évidence	Moyens permettant cette identification nouvelle : un perfectionnement des méthodes d'exploration des marqueurs sériques d'auto-immunité ; une définition nosologique plus précise de la maladie

Date	Événement ou publication	Commentaire
1992	La « sclérodémie systémique progressive » (que l'on nommerait plutôt aujourd'hui « sclérodémie systémique ») est incluse dans le Tableau n° 25 du régime général (occasionnant d'abord la création du Tableau n° 25 bis, qui sera supprimé par un décret du 7 mars 2000) (décret n° 92-1348)	Plus exactement, lorsque la sclérodémie systémique est d'abord introduite dans chacun des deux tableaux, c'est sous la forme suivante : « association d'une pneumoconiose avec une sclérodémie systémique progressive (Syndrome d'Erasmus) ». C'est seulement lors de la révision de 2000 (décret 2000-214 du 07/03/2000) pour le Tableau n° 25 et de 2008 (décret n°2008-832 du 22 août 2008) pour le Tableau n° 22 que la sclérodémie systémique est incluse en tant que telle, c'est-à-dire pour elle-même, et non plus sous la forme d'une association à une pneumoconiose, au même titre que la silicose aiguë ou chronique
1993	La « sclérodémie systémique progressive » (que l'on nommerait plutôt aujourd'hui « sclérodémie systémique ») est incluse dans le Tableau n° 22 du régime agricole (avec la création d'un Tableau n° 22 bis, supprimé par un décret du 22 août 2008) (décret n° 93-1010).	
1997	Le syndrome de Caplan-Colinet entre dans le Tableau n° 25 du régime général (décret n° 97-454) en France	
1997	Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) classe la silice cristalline comme cancérigène du groupe 1	
1998	Le syndrome de Caplan-Colinet entre dans le Tableau n° 22 du régime agricole (décret n° 98-483) en France	
2000	Révision par le décret n° 2000-214 du 07/03/2000 du Tableau n° 25	La sclérodémie systémique est incluse dans ce tableau en tant que telle, c'est-à-dire pour elle-même, et non plus sous la forme d'une association à une pneumoconiose, au même titre que la silicose aiguë ou chronique
11 septembre 2001	Attentat contre le World Trade Center à Manhattan	Début du suivi médical de cohortes de sauveteurs, pompiers et travailleurs étant intervenus dans les décombres des tours jumelles. Depuis cette date, mise en évidence d'une incidence intrigante de maladies « sarcoidlike » et auto-immunes posant la question du rôle étiologique de l'exposition à des empoussièrlements intenses en particules inorganiques
2008	Révision par le décret n°2008-832 du 22 août 2008 du Tableau n° 22	La sclérodémie systémique est incluse dans ce tableau en tant que telle, c'est-à-dire pour elle-même, et non plus sous la forme d'une association à une pneumoconiose, au même titre que la silicose aiguë ou chronique
2008	L'entrée du « lupus érythémateux disséminé » (plus communément désigné aujourd'hui comme « lupus systémique ») se fait dans le (seul) Tableau n° 22 du régime agricole (décret n°2008-832 du 22 août 2008).	Au même titre que la sclérodémie à cette étape, le lupus systémique est reconnu comme maladie professionnelle de plein droit (et non en tant que maladie associée à la silicose ou une pneumoconiose)
2012-...	Travaux mettant en lumière une épidémie de silicoses et/ou de maladies auto-immunes sur des patients ayant travaillé des matériaux à haute teneur en silice cristalline (pierre artificielle utilisée pour installer des plans de travail dans les cuisines et, plus largement, à usage décoratif comme revêtement dans l'aménagement intérieur)	Signalement international impliquant des cas en Espagne (2014), en Israël (2012, 2015), en Australie (2018), en Italie (2015), ou encore aux États-Unis (2015). Alertes qui font suite à celles qui existent, depuis les années 2010, à propos d'activités nouvelles ou ayant pris un essor nouveau telles que le sablage des jeans ou l'utilisation de sable comme matériau de soutènement dans la fracturation hydraulique

Date	Événement ou publication	Commentaire
16 novembre 2015	Décision n° 2015-11-415 : l'ANSES pointe la nécessité de faire mener un travail d'expertise chargé de « [mettre] à jour des connaissances concernant les dangers, expositions et risques relatifs à la silice cristalline », ainsi que de formuler « des propositions de mesures de réduction des risques et de prévention ». Autosaisine à l'origine du présent rapport.	
2016	Modification de la valeur-limite d'exposition professionnelle (VLEP) à la fraction alvéolaire de la silice cristalline aux États-Unis	L'Occupational Safety and Health Administration (OSHA) fixe la VLEP de la fraction alvéolaire de la silice cristalline à $0,05\text{g.m}^{-3}$; seuil d'action (pour la même fraction alvéolaire) = $0,025\text{g.m}^{-3}$
2017	Directive (UE) 2017/2398 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2017 modifiant la Directive 2004/37/CE concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes ou mutagènes au travail.	Il y est indiqué que : « La cancérogénicité de la poussière de silice cristalline alvéolaire est amplement démontrée » et la valeur-limite d'exposition à la « silice cristalline alvéolaire » est fixée à un seuil à $0,1\text{mg.m}^{-3}$. Norme applicable au plus tard le 17 janvier 2020 par les États membres

Annexe 4 : Intitulés des sections et divisions de la NAF 2008 (2 digits) et de la nomenclature agégée

Nomenclature agrégée (38 postes)		NAF 2008 (2 digits)	
Code	intitulé	Code	intitulé
AZ	Agriculture, sylviculture et pêche	01	Culture et production animale, chasse et services annexes
		02	Sylviculture et exploitation forestière
		03	Pêche et aquaculture
BZ	Industries extractives	05	Extraction de houille et de lignite
		06	Extraction d'hydrocarbures
		07	Extraction de minerais métalliques
		08	Autres industries extractives
		09	Services de soutien aux industries extractives
CA	Fabrication de denrées alimentaires, de boissons et de produits à base de tabac	10	Industries alimentaires
		11	Fabrication de boissons
		12	Fabrication de produits à base de tabac
CB	Fabrication de textiles, industries de l'habillement, industrie du cuir et de la chaussure	13	Fabrication de textiles
		14	Industrie de l'habillement
		15	Industrie du cuir et de la chaussure
CC	Travail du bois, industries du papier et imprimerie	16	Travail du bois et fabrication d'articles en bois et en liège, à l'exception des meubles ; fabrication d'articles en vannerie et sparterie
		17	Industrie du papier et du carton
		18	Imprimerie et reproduction d'enregistrements
CD	Cokéfaction et raffinage	19	Cokéfaction et raffinage
CE	Industrie chimique	20	Industrie chimique
CF	Industrie pharmaceutique	21	Industrie pharmaceutique
CG	Fabrication de produits en caoutchouc et en plastique ainsi que d'autres produits minéraux non métalliques	22	Fabrication de produits en caoutchouc et en plastique
		23	Fabrication d'autres produits minéraux non métalliques
CH	Métallurgie et fabrication de produits métalliques à l'exception des machines et des équipements	24	Métallurgie
		25	Fabrication de produits métalliques, à l'exception des machines et des équipements
CI	Fabrication de produits informatiques, électroniques et optiques	26	Fabrication de produits informatiques, électroniques et optiques
CJ	Fabrication d'équipements électriques	27	Fabrication d'équipements électriques
CK	Fabrication de machines et équipements n.c.a.	28	Fabrication de machines et équipements n.c.a.
CL	Fabrication de matériels de transport	29	Industrie automobile
		30	Fabrication d'autres matériels de transport
CM	Autres industries manufacturières ; réparation et installation de machines et d'équipements	31	Fabrication de meubles
		32	Autres industries manufacturières
		33	Réparation et installation de machines et d'équipements
DZ	Production et distribution d'électricité, de gaz, de vapeur et d'air conditionné	35	Production et distribution d'électricité, de gaz, de vapeur et d'air conditionné
EZ	Production et distribution d'eau ; assainissement, gestion des déchets et dépollution	36	Captage, traitement et distribution d'eau
		37	Collecte et traitement des eaux usées
		38	Collecte, traitement et élimination des déchets ; récupération
		39	Dépollution et autres services de gestion des déchets

FZ	Construction	41	Construction de bâtiments
		42	Génie civil
		43	Travaux de construction spécialisés
GZ	Commerce ; réparation d'automobiles et de motocycles	45	Commerce et réparation d'automobiles et de motocycles
		46	Commerce de gros, à l'exception des automobiles et des motocycles
		47	Commerce de détail, à l'exception des automobiles et des motocycles
HZ	Transports et entreposage	49	Transports terrestres et transport par conduites
		50	Transports par eau
		51	Transports aériens
		52	Entreposage et services auxiliaires des transports
		53	Activités de poste et de courrier
IZ	Hébergement et restauration	55	Hébergement
		56	Restauration
JA	Edition, audiovisuel et diffusion	58	Édition
		59	Production de films cinématographiques, de vidéo et de programmes de télévision ; enregistrement sonore et édition musicale
		60	Programmation et diffusion
JB	Télécommunications	61	Télécommunications
JC	Activités informatiques et services d'information	62	Programmation, conseil et autres activités informatiques
		63	Services d'information
KZ	Activités financières et d'assurance	64	Activités des services financiers, hors assurance et caisses de retraite
		65	Assurance
		66	Activités auxiliaires de services financiers et d'assurance
LZ	Activités immobilières	68	Activités immobilières
MA	MA Activités juridiques, comptables, de gestion, d'architecture, d'ingénierie, de contrôle et d'analyses techniques	69	Activités juridiques et comptables
		70	Activités des sièges sociaux ; conseil de gestion
		71	Activités d'architecture et d'ingénierie ; activités de contrôle et analyses techniques
MB	Recherche-développement scientifique	72	Recherche-développement scientifique
MC	Autres activités spécialisées, scientifiques et techniques	73	Publicité et études de marché
		74	Autres activités spécialisées, scientifiques et techniques
		75	Activités vétérinaires
NZ	Activités de services administratifs et de soutien	77	Activités de location et location-bail
		78	Activités liées à l'emploi
		79	Activités des agences de voyage, voyagistes, services de réservation et activités connexes
		80	Enquêtes et sécurité
		81	Services relatifs aux bâtiments et aménagement paysager
		82	Activités administratives et autres activités de soutien aux entreprises
OZ	Administration publique	84	Administration publique et défense ; sécurité sociale obligatoire
PZ	Enseignement	85	Enseignement
QA	Activités pour la santé humaine	86	Activités pour la santé humaine
QB	Hébergement médico-social et social et action sociale sans hébergement	87	Hébergement médico-social et social
		88	Action sociale sans hébergement
RZ	Arts, spectacles et activités récréatives	90	Activités créatives, artistiques et de spectacle
		91	Bibliothèques, archives, musées et autres activités culturelles
		92	Organisation de jeux de hasard et d'argent
		93	Activités sportives, récréatives et de loisirs
SZ	Autres activités de services	94	Activités des organisations associatives
		95	Réparation d'ordinateurs et de biens personnels et domestiques
		96	Autres services personnels
TZ	Activités des ménages en tant qu'employeurs ; activités indifférenciées des ménages en tant	97	Activités des ménages en tant qu'employeurs de personnel domestique
		98	Activités indifférenciées des ménages en tant que producteurs de biens et services pour usage propre

	que producteurs de biens et services pour usage propre		
UZ	Activités extra-territoriales	99	Activités des organisations et organismes extraterritoriaux

Annexe 5 : Couples NAF/tâche pour lesquels plus de la moitié des mesures d'exposition au quartz excèdent la valeur de 0,025 mg.m⁻³

Code NAF	Libellé NAF	Libellé tâche	N	P(C> 0,1) %	P(C> 0,05) %	P(C > 0,025) %
4120B	Construction d'autres bâtiments	Autres travaux de gros oeuvre, non codifiés, par ailleurs	30	93,8	100	100
4120B	Construction d'autres bâtiments	Usinage, assemblage, soudage, collage, chaînes de montage, autres postes non codifiés par ailleurs	24	88,1	96,9	99,1
2331Z	Fabrication de carreaux en céramique	Emailage au trempé ou par pulvérisation	12	1,8	45,5	97,1
2331Z	Fabrication de carreaux en céramique	Conduite et surveillance de mélangeurs	11	72	89,8	97
2331Z	Fabrication de carreaux en céramique	Préparation des matières premières en général	14	41,8	64,8	94,1
2451Z	Fonderie de fonte	Séparation des jets et masselottes	16	19,5	46,5	90,5
2751Z	Fabrication d'appareils électroménagers	Emailage au trempé ou par pulvérisation	15	47,1	60,2	87,5
2352Z	Fabrication de chaux et plâtre	Conduite et surveillance de mélangeurs	14	33	59,8	86,6
2331Z	Fabrication de carreaux en céramique	Conduite et surveillance de presse à injecter	13	39,1	49,5	86,1
2331Z	Fabrication de carreaux en céramique	Chargement, déchargement de silos/trémies, big-bags, ...	17	23,4	58,2	86,1
2453Z	Fonderie de métaux légers	Opérations de remmoulage	15	11,2	64,5	85,9
2331Z	Fabrication de carreaux en céramique	Réparation, maintenance, contrôle sur site	13	43,3	65,5	83,2
2332Z	Fabrication de briques, tuiles et produits de construction, en terre cuite	Pilotage d'installations de chargement en vrac	15	28,2	45,1	80,1
2331Z	Fabrication de carreaux en céramique	Autres travaux particuliers non codifiés par ailleurs	12	20,3	42,1	74,4
2361Z	Fabrication d'éléments en béton pour la construction	Travaux sur surfaces bétonnées: bouchardage, rectification, etc	20	58,8	67,1	71,4
2332Z	Fabrication de briques, tuiles et produits de construction, en terre cuite	Préparation des matières premières en général	36	45,2	60,7	70,5
2451Z	Fonderie de fonte	Décapage par grenailage	29	34,2	48,5	67,9
0812Z	Exploitation de gravières et sablières, extraction d'argiles et de kaolin	Autres travaux de second oeuvre ou d'entretien non codifiés par ailleurs	60	35,9	50,3	66,9
9420Z	Activités des syndicats de salariés	Conduite et surveillance de presse à injecter	27	31,8	54,4	65,2
4299Z	Construction d'autres ouvrages de génie civil n.c.a.	Projection de béton (ou autre revêtement) sur parois	25	17,2	38,8	64,7

2453Z	Fonderie de métaux légers	Sidérurgie et première transformation des métaux ferreux et non-ferreux, autres tâches non codifiées par ailleurs	11	9,9	18,9	64,3
2361Z	Fabrication d'éléments en béton pour la construction	Conduite et surveillance de machines à mouler	36	13,6	44,3	64,1
2370Z	Taille, façonnage et finissage de pierres	Foration à l'explosif, sondage des parois, chargement et transport des déblais, etc	12	0	22	64,1
9420Z	Activités des syndicats de salariés	Chargement, déchargement de silos/trémies, big-bags, ...	21	34,3	50	63,2
2451Z	Fonderie de fonte	Opérations de démoulage	12	2,7	30,5	62
2399Z	Fabrication d'autres produits minéraux non métalliques n.c.a.	Conduite et surveillance de concasseurs	19	9	24,8	61,8
2332Z	Fabrication de briques, tuiles et produits de construction, en terre cuite	Préparation des produits à appliquer : dilution, homogénéisation, ajustement de la couleur, de la viscosité, etc	14	22,4	33,9	61,7
2015Z	Fabrication de produits azotés et d'engrais	Réparation, maintenance, contrôle sur site	13	10,9	24	61,4
2451Z	Fonderie de fonte	Conduite et surveillance d'installations de fabrication de noyaux par le procédé CRONING	13	7	33,9	60,1
2370Z	Taille, façonnage et finissage de pierres	Usinage par abrasion mécanique : tronçonnage, sciage, limage, affûtage	15	35,8	45,9	59,9
2410Z	Sidérurgie	Chargement en vrac (camions, citernes, wagons, bateaux, etc.)	11	10	28,1	59
2451Z	Fonderie de fonte	Conduite et surveillance d'installations de fabrication de noyaux par le procédé ASHLAND COLDBOX	12	2,7	17,3	58,8
9420Z	Activités des syndicats de salariés	Transport mécanique des matières premières/produits intermédiaires	18	23,5	42,5	58,3
2451Z	Fonderie de fonte	Autres opérations de finition non codifiées par ailleurs	16	22,1	34,7	58,1
9420Z	Activités des syndicats de salariés	Réparation, maintenance, contrôle sur site	12	8,1	21,8	54,7
9420Z	Activités des syndicats de salariés	Conduite de chariots de manutention	33	19,6	40	54,6
0812Z	Exploitation de gravières et sablières, extraction d'argiles et de kaolin	Tri manuel	83	20,8	33,7	54,5
0811Z	Extraction de pierres ornementales et de construction, de calcaire industriel, de gypse, de craie et d'ardoise	Contrôle, nettoyage, réparation ; autres tâches non codifiées par ailleurs	38	9,3	32,7	54,4

0812Z	Exploitation de gravières et sablières, extraction d'argiles et de kaolin	Nettoyage des installations et des équipements	67	21,8	35,1	53,2
4931Z	Transports urbains et suburbains de voyageurs	Nettoyage mécanique des installations et outils par aspiration, jet d'air comprimé, jet de vapeur, fluide sous pression	27	43,8	48,1	52,9
8411Z	Administration publique générale	Autres travaux de second oeuvre ou d'entretien non codifiés par ailleurs	21	0	24	52,8
2363Z	Fabrication de béton prêt à l'emploi	Conduite et surveillance de machine à attaque ponctuelle, foration à sec, enlèvement des déblais (marinage)	15	6,9	19,3	52,4
0812Z	Exploitation de gravières et sablières, extraction d'argiles et de kaolin	Nettoyage mécanique des installations et outils par aspiration, jet d'air comprimé, jet de vapeur, fluide sous pression	36	16,3	32	52,3
2451Z	Fonderie de fonte	Conduite et surveillance d'installations de décochage	12	8,9	33,7	52,1
2332Z	Fabrication de briques, tuiles et produits de construction, en terre cuite	Conduite d'autres types de véhicules de transport	26	4	33,2	51,1
0812Z	Exploitation de gravières et sablières, extraction d'argiles et de kaolin	Conduite et surveillance de réacteurs	16	8,9	26,4	50,9

Annexe 6 : Résultats des mesures d'exposition à la cristobalite – SCOLA 2007-2016

CODE NAF	N	Médiane (C25 - C75)	Min - max	% < LQ
41	91	0,009 (0,00252 - 0,01525)	0,00022 - 0,073	96
94	167	0,0045 (0,0045 - 0,0045)	0,00105 - 0,1	91
52	54	0,00447 (0,00117 - 0,00516)	0,00073 - 0,01401	96
82	31	0,00288 (0,0019 - 0,0066)	0,0005 - 0,01095	100
10	91	0,0025 (0,00195 - 0,005)	0,00073 - 0,27	89
28	147	0,00227 (0,0013 - 0,005)	0,0005 - 0,21239	90
84	51	0,0021 (0,0015 - 0,003)	0,00063 - 0,045	94
35	241	0,002 (0,00105 - 0,00246)	0,0001 - 0,11	95
33	46	0,002 (0,0015 - 0,0045)	0,0004 - 0,82	95
11	22	0,00192 (0,00056 - 0,002)	0,0005 - 0,005	95
38	838	0,0019 (0,0011 - 0,0035)	0,00025 - 0,2	97
30	81	0,00185 (0,00069 - 0,002)	0,00058 - 0,00851	96
26	82	0,00185 (0,00103 - 0,00255)	0,00032 - 0,0061	100
24	1569	0,0018 (0,001 - 0,00409)	0 - 1,58	88
86	18	0,00158 (0,00112 - 0,00231)	0,0005 - 0,009	88
01	18	0,00158 (0,001 - 0,00458)	0,00044 - 0,06263	88
70	72	0,00155 (0,00109 - 0,00256)	0,00035 - 0,135	95
77	24	0,00132 (0,00115 - 0,00166)	0,00102 - 0,01415	100
20	894	0,00125 (0,0005 - 0,00425)	0,0002 - 0,729	88
25	239	0,00125 (0,00053 - 0,003)	0 - 0,10629	86
22	109	0,0012 (0,0009 - 0,00246)	0,00032 - 0,01875	95
27	227	0,00115 (0,001 - 0,002)	0,0001 - 0,053	92
46	252	0,00115 (0,0005 - 0,00185)	0,00031 - 0,132	96
37	38	0,00115 (0 - 0,0029)	0,00032 - 0,019	92
73	52	0,00115 (0,00113 - 0,0012)	0,00105 - 0,00435	96
23	8335	0,0011 (0,00035 - 0,0023)	0 - 2,82337	90
08	7520	0,00108 (0,00032 - 0,0015)	0,00004 - 0,4675	93
71	158	0,00106 (0,00086 - 0,00153)	0,00031 - 0,045	97
68	27	0,00106 (0,00104 - 0,00274)	0,001 - 0,0065	100
29	140	0,00105 (0,0005 - 0,0025)	0,00033 - 0,14	80
43	246	0,00105 (0,00073 - 0,00129)	0,00014 - 0,035	96
85	19	0,00105 (0,00074 - 0,002)	0,00055 - 0,007	94
72	172	0,00105 (0,00034 - 0,00163)	0,00025 - 0,175	100
93	12	0,00101 (0,00079 - 0,00126)	0,00062 - 0,00169	100
42	544	0,001 (0,00045 - 0,002)	0,00005 - 0,0385	80
49	324	0,001 (0,0005 - 0,002)	0 - 0,588	80
87	12	0,001 (0,001 - 0,00116)	0,001 - 0,00314	25
21	73	0,001 (0,0005 - 0,002)	0,0001 - 0,0414	91
32	19	0,00082 (0,00042 - 0,00159)	0,00038 - 0,00428	89
64	36	0,00035 (0,00035 - 0,00102)	0,00033 - 0,032	88
81	16	0,00027 (0 - 0,00165)	0,00027 - 0,016	81
19	13	0,0002 (0,0001 - 0,0005)	0,0001 - 0,0012	92
15	7	/ (/ - /)	0,00078 - 0,02967	14
16	9	/ (/ - /)	0,002 - 0,184	66
45	6	/ (/ - /)	0,00105 - 0,004	50
09	7	/ (/ - /)	0,0006 - 0,00845	71
74	8	/ (/ - /)	0,00033 - 0,00037	100

13	7	/ (/ - /)	0,0012 - 0,005	100
17	7	/ (/ - /)	0,00033 - 0,018	100
18	7	/ (/ - /)	0,0003 - 0,0005	100
62	7	/ (/ - /)	0,0012 - 0,0115	100
88	6	/ (/ - /)	0,00085 - 0,001	100
39	5	/ (/ - /)	0,00033 - 0,00435	100

Annexe 7 : Données relatives à l'indice d'exposition

Tableau 116 : Secteurs d'activité pour lesquels les médianes de l'indice d'exposition sont les plus élevées – SCOLA – 2007-2016

Code NAF	Intitulé NAF	N	Médiane (C25 - C75)	Min - max
41	Construction de bâtiments	91	2,2543 (0,2476 - 8,80062)	0,0498 - 52,8676
87	Hébergement médico-social et social	15	0,9156 (0,7357 - 1,4575)	0,155 - 2,9396
94	Activités des organisations associatives	167	0,644 (0,2245 - 1,527)	0,05608 - 20,95
24	Métallurgie	1601	0,2817 (0,1479 - 0,567)	0,00017 - 722,12498
29	Industrie automobile	140	0,2271 (0,11553 - 0,48715)	0,0188 - 8,43

Tableau 117 : Secteurs d'activité pour lesquels les médianes de l'indice d'exposition sont les plus élevées – COLCHIC – 2007-2016

Code NAF	Intitulé NAF	N	Médiane (C25 - C75)	Min - max
91	Bibliothèques, archives, musées et autres activités culturelles	21	1,086 (0,236 - 1,412)	0,088 - 3,894
08	Autres industries extractives	47	0,514 (0,1865 - 0,875)	0,081 - 11,666
20	Industrie chimique	35	0,468 (0,2505 - 1,014)	0,11 - 43,109
24	Métallurgie	698	0,436 (0,24 - 0,904)	0,066 - 11,484
71	Activités d'architecture et d'ingénierie ; activités de contrôle et analyses techniques	11	0,436 (0,2485 - 0,7805)	0,128 - 3,905

Tableau 118 : Couples secteur d'activité/tâche pour lesquels les médianes de l'indice d'exposition sont les plus élevées – SCOLA – 2007-2016

Code NAF	Libellé NAF	Libellé tâche	N	Médiane (C25 - C75)	Min - max
4120B	Construction d'autres bâtiments	Autres travaux de gros oeuvre, non codifiés, par ailleurs	30	5,5842 (2,38395 - 17,07385)	0,7652 - 37,3478
4120B	Construction d'autres bâtiments	Usinage, assemblage, soudage, collage, chaînes de montage, autres postes non codifiés par ailleurs	24	5,16982 (1,95642 - 9,25967)	0,57742 - 45,74642
2361Z	Fabrication d'éléments en béton pour la construction	Travaux sur surfaces bétonnées: bouchardage, rectification, etc	20	2,0161 (0,2994 - 6,40385)	0,0407 - 13,7678
2331Z	Fabrication de carreaux en céramique	Conduite et surveillance de mélangeurs	11	1,7557 (1,1901 - 2,5663)	0,1509 - 7,5904
4299Z	Construction d'autres ouvrages de génie civil n.c.a.	Projection de béton (ou autre revêtement) sur parois	25	1,5105 (1,05 - 1,84)	0,30453 - 7,098
2332Z	Fabrication de briques, tuiles et	Préparation des matières premières en général	36	1,2591 (0,25665 - 2,48168)	0,0952 - 14,8

	produits de construction, en terre cuite				
2331Z	Fabrication de carreaux en céramique	Préparation des matières premières en général	14	1,0695 (0,49245 - 2,3165)	0,2789 - 4,63

Tableau 119 : Couples secteur d'activité/tâche pour lesquels les médianes de l'indice d'exposition sont les plus élevées – COLCHIC – 2007-2016

Code NAF	Libellé NAF	Libellé tâche	N	Médiane (C25 - C75)	Min - max
2451Z	Fonderie de fonte	Opérations de finition : autres tâches non codifiées par ailleurs	18	1,5445 (0,9455 - 2,41625)	0,131 - 3,112
2451Z	Fonderie de fonte	Ebavurage, ébarbage manuel (meule, bande abrasive, couteau)	45	1,238 (0,504 - 2,28)	0,163 - 11,484
9103Z	Gestion des sites et monuments historiques et des attractions touristiques similaires	Travaux de gros œuvre : autres tâches non codifiées par ailleurs	14	1,1 (0,567 - 1,559)	0,112 - 3,894
2451Z	Fonderie de fonte	Usinage par abrasion mécanique : tronçonnage, sciage, limage, affûtage	33	0,986 (0,542 - 1,958)	0,158 - 7,254
4329A	Travaux d'isolation	Mise en œuvre de matériaux ou de produits isolants	16	0,925 (0,5435 - 1,6905)	0,213 - 5,7

Annexe 8 : Grille de lecture articles « données d'exposition »

Identification	Nom du lecteur	
	Date de lecture	
	Auteur(s)	
	Date	
	Référence complète	
	pmid	
	Objectifs de l'étude	
	demandeur de l'étude	
Populations étudiées (générale, professionnelle)		
Secteurs / milieux analysés (Sol, Poussières, Air intérieur, air extérieur, mines, carrières, tunnels, etc.)		
Type de silice (forme, granulométrie, fracturation)		
Type d'exposition		
Méthode d'évaluation des expositions		
Stratégie d'échantillonnage		
Données métrologiques	Référence méthode	
	Dispositif de prélèvement	
	Durée de prélèvement	
	Traitement de l'échantillon	
	Technique analytique	
	Données complémentaires (conditions extérieures : T, P, humidité...)	
	Co-polluants	
Quantification de l'exposition		
Données complémentaires		
Résultats	détail des résultats	<i>moyenne, médiane, percentiles, distributions etc. Traitement des données (censuré ie <LD)</i>
	Représentation statistique	<i>(dimension de la campagne - nationale, régionale, d'un secteur d'activité ou plus petite échelle (quelques matrices))</i>
Discussion	Discussion et conclusion Auteurs	
	Commentaires relecteur(s)	
	Références bibliographiques à récupérer	
	Sources de financement / Liens d'intérêts potentiels	
Conclusion	Classement de l'étude	<i>Critère qualité méthodologique : bonne qualité, limites méthodologiques non majeures, limites méthodologiques majeures</i>
	Etude à retenir pour l'expertise	oui / non
	Commentaires	

Annexe 9 : Données d'exposition dans le secteur de la construction – littérature scientifique

Métier	Ventilation générale (O/N)	Moyen Maîtrise (O/N)	Silice cristalline (mg.m)				Poussières alvéolaires (mg.m)				Références
			Nb mes.	min	max	MG	Nb mes.	min	max	MG	
Découpe tuile/couvreur	N	O (captage à la source)	12	0,15	0,51	0,36	12	0,58	2,62	1,46	Garcia et al. (2014)
Couvreurs	N	N	6	0,02	0,1	0,06	6	0,13	2,7	0,36	Garcia et al. (2014)
maçon (bricklayer)	N	N	12	0,01	0,04	0,02	12	0,04	0,59	0,22	Van Deurssen et al. (2014)
charpentier (carpenter)	N	N	21	0,01	0,09	0,02	21	0,03	4,67	0,22	Van Deurssen et al. (2014)
foreur de béton (concrete driller)	N	O (15% captage à la source, 67% humide)	46	0,01	1,136	0,2	46	0,02	10,86	0,86	Van Deurssen et al. (2014)
démolisseur (demolisher)	N	O (18% unité ventilation fixe, 20% arrosage eau)	45	0,01	0,91	0,12	45	0,09	33,76	1,17	Van Deurssen et al. (2014)
truelle (tuck pointer)	N	O (28% captage à la source)	25	0,02	0,8	0,18	25	0,36	17,04	3,43	Van Deurssen et al. (2014)
Tunnelier - Équipe de forage et de dynamitage (drill and blast crew)	N Apport air neuf	N	113	0,02	0,031	0,025	117	0,78	1,1	0,91	Bakke et al. (2001, 2002)
Tunnelier - Équipe de forage (shaft drilling crew)	N	N	7	0,076	1,4	0,33	7	0,79	10	2,8	Bakke et al. (2001, 2002)
Tunnelier - forage TBM (TBM (tunnel boring machine) crew)	N	N	43	0,3	0,52	0,39	43	1,6	2,5	2	Bakke et al. (2001, 2002)
Tunnelier - opérateurs de grenailage (Shotcreting operators)	N	N	45	0,01	0,019	0,014	82	1,9	2,8	2,3	Bakke et al. (2001, 2002)
Tunnelier - personnel de soutien (support workers)	N	N	12	0,005	0,02	0,01	16	0,42	1,1	0,67	Bakke et al. (2001, 2002)

Tunnelier - travaux de finition - travailleurs du béton (concrete workers, ironworkers, carpenters)	N	O (travail à l'humide)	56	0,022	0,049	0,033	94	0,81	1,1	0,9	Bakke et al. (2001, 2002)
Tunnelier - travaux de finition - électriciens (electricians)	N	N	23	0,011	0,02	0,015	27	0,64	0,82	0,72	Bakke et al. (2001, 2002)
Tunnelier - travaux en extérieur	N	N	40	0,001	0,02	0,002	40	0,1	1,1	0,2	Bakke et al. (2001, 2002)
Tunnelier - Pulvérisateur de béton (Sprayer)	Apport d'air neuf	N	11	0,01	0,09	0,02	11	0,4	3,2	1,2	Galea et al. (2015)
Tunnelier - Ingénieur responsable de l'arpentage et de l'assurance que les travaux d'excavation et de pulvérisation sont conformes aux spécifications et aux plans (Engineer)	Apport d'air neuf	N	9	0,02	0,16	0,03	9	0,3	1,7	0,8	Galea et al. (2015)
Opérateur d'installation (excavatrice, camion-benne basculante, etc.) (Plant operator)	Apport d'air neuf	N	12	0,02	0,2	0,05	12	0,4	2,3	0,91	Galea et al. (2015)
Pulvérisateur d'appoint (Back-up sprayer)	Apport d'air neuf	N	2	0,02	0,24	0,07	2	1,9	2,9	2,35	Galea et al. (2015)
Mineur principal (Lead miner)	Apport d'air neuf	N	7	0,02	0,1	0,03	7	0,4	2,7	0,92	Galea et al. (2015)
Réparateur de fissures dans le béton par injection (Crack injectors)	Apport d'air neuf	N	3	0,02	0,02	0,02	3	0,7	1,1	0,85	Galea et al. (2015)
responsable de l'approvisionnement en béton de l'équipement de pulvérisation (Pumpman)	Apport d'air neuf	N	4	0,02	0,09	0,04	4	0,4	0,6	0,49	Galea et al. (2015)
Superviseur (Inspector)	Apport d'air neuf	N	1	0,02	0,02	0,02	1	0,3	0,3	0,3	Galea et al. (2015)
Découpe béton cellulaire	N (1 site : cabine découpe)	O (aspiration à la source)	6	0,01	0,3	0,04	6	0,4	4,6	1,78	Trompf et Oosthuizen (2015)
installation béton cellulaire	N	N	5	0,008	0,07	0,02	5	0,2	9,7	0,69	Trompf et Oosthuizen (2015)
travailleurs environnant découpe béton cellulaire	N	N	5	0,006	0,07	0,02	6	0,1	3	0,61	Trompf et Oosthuizen (2015)
charpentiers (installation de gypse, plafonds, planchers, fenêtres et portes, isolation et " autres tâches ")	N	N					25	<0,09	1,5	0,27	Kirkeskov et al. (2016)

démolisseurs (démolition manuelle, démolition mécanique, gestion des déchets et "autres tâches")			11	<LD	0,92	0,12	11	0,05	10	1,06	Kirkeskov et al. (2016)
démolition manuelle			2	0,67	0,71	0,69	2	3,3	3,5	3,4	Kirkeskov et al. (2016)
démolition mécanique			4	0,02	0,45	0,09	4	0,05	3,3	0,43	Kirkeskov et al. (2016)
démolition : gestion des déchets			3	0,06	0,92	0,15	3	3,5	10	5,06	Kirkeskov et al. (2016)
démolition : autres tâches			2	-	-	nd.	2	-	-	0,2	Kirkeskov et al. (2016)
fraisage à recoin (recess miller)	N	Avec ou sans LEV	53	nd	6,9	0,7	53	nd	18,9	3,1	Lumens et Spee (2001)
constructeurs de murs intérieurs (inner wall constructors)	N	N	36	nd	0,2	0,04	36	0,2	10,6	2,1	Lumens et Spee (2001)
démolisseurs (demolition workers)	N	N	82	nd	35,9	1,1	82	0,5	298,8	10,8	Lumens et Spee (2001)
truelle (tuck pointers)			10	0,089	1,65	0,35	10	0,6	8	2,2	Tjoe Nij et al. 2002
truelle (tuck pointers)			10	0,09	1,6	0,35	10	0,5	8	2,4	Tjoe Nij et al. 2004
fraisage à recoin / travail béton (recess millers / concrete workers)	NR	NR	14	0,028	3,77	0,31	14	0,2	11,5	1,4	Tjoe Nij et al. 2002
fraisage à recoin / travail béton (recess millers / concrete workers)	NR	NR	14	0,036	4,7	0,42	14	0,3	14	1,4	Tjoe Nij et al. 2004
démolisseurs (demolition workers)	NR	NR	22	0,039	1,26	0,14	22	0,2	9,4	1,4	Tjoe Nij et al. 2002
démolisseurs (demolition workers)	NR	NR	21	0,038	1,3	0,14	22	0,2	9,4	1,4	Tjoe Nij et al. 2004
constructeurs de murs intérieurs (inner wall constructors)	NR	NR	4	0,016	0,084	0,036	4	0,6	4	1,5	Tjoe Nij et al. 2002, Tjoe Nij et al. 2004
nettoyeurs de chantier (construction site cleaners)	NR	NR	12	0,002	0,097	0,017	12	0,1	2,5	0,5	Tjoe Nij et al. 2002
nettoyeurs de chantier (construction site cleaners)	NR	NR	12	0,0016	0,1	0,017	12	0,14	2,5	0,58	Tjoe Nij et al. 2002
personnel exposé au bruit de fond (background exposed group)	NR	NR	6	0,002	0,015	0,003	6	0,1	0,4	0,2	Tjoe Nij et al. 2002
personnel exposé au bruit de fond (background exposed group)	NR	NR	6	0,0016	0,02	0,004	6	0,14	0,3	0,19	Tjoe Nij et al. 2004
Pointers			3	0,0016	0,005	0,0023	3	0,14	0,41	0,27	Tjoe Nij et al. 2004
peintre et sableur (painter and painter blaster)			14	0,26	26,2	1,28	14	1,16	833	13,5	Rappaport et al. (2003)
maçon (bricklayer)			11	0,007	14,2	0,32	11	0,16	29	2,13	Rappaport et al. (2003)

ingénieur opérateur (operating engineer)			46	0,007	0,8	0,075	46	0,01	3	0,72	Rappaport et al. (2003)
ouvrier et foreur (laborer and drill runner)			80	0,007	5,9	0,35	80	0,01	21	2,46	Rappaport et al. (2003)
sablage à l'humide (wet abrasive blasting) au niveau du sol			7	0,12	0,43	0,22	NR	NR	NR	0,93	Golla et Heitbrink (2004)
sablage à l'humide (wet abrasive blasting) au niveau d'une plateforme élevée			9	0,04	0,41	0,13	NR	NR	NR	0,6	Golla et Heitbrink (2004)
assistant (helper)			8	<0,02	0,12	0,06	NR	NR	NR	0,34	Golla et Heitbrink (2004)

Annexe 10 : Méthode R-Amstar modifiée

Dans son rapport d'expertise relative à l'évaluation du poids des preuves à l'Anses : revue critique de la littérature et recommandations à l'étape d'identification des dangers, l'Anses (Anses, 2016), recommande lorsque des études de synthèse sont considérées dans le processus d'expertise l'utilisation de la méthode AMSTAR et R-AMSTAR (Kung *et al.*, 2010) pour évaluer leur qualité méthodologique.

Le groupe de travail, après avoir testé cette méthode sur quelques revues de synthèse, a identifié le besoin de préciser l'intitulé et revoir la pertinence de certains critères. En effet, la démarche R-Amstar est très orientée pour les essais cliniques et moins adaptée dans le cadre d'études épidémiologiques. Les critères d'analyse ne sont pas adaptés à l'analyse des données toxicologiques et mécanistiques:

Le groupe de travail a donc modifié la grille d'analyse initiale en :

- Supprimant quelques items jugés inadaptés aux types de revues analysées (Identification des critères posant le plus souvent des difficultés ou semblant peu adaptés à l'analyse de données toxicologiques / mécanistiques) ;
- Reformulant certains items ;
- Attribuant un caractère rédhibitoire à certains critères : c'est à-dire que la revue est rejetée si ces critères ne sont pas remplis ;
- Modifiant la note attribuée à la revue par un taux de qualité de la revue (%)

La cotation des items n'a par contre pas été modifiée par rapport à la version initiale.

Le groupe de travail a élaboré des règles de décision pour l'analyse des revues à l'aide de cette grille modifiée :

- Double lecture des revues
- Réponses possibles : Oui/ Non et ajout de la possibilité de répondre « Non applicable »
- Si le critère n'est pas explicitement mentionné dans la revue, alors la réponse à ce critère est « non » par défaut.
- La grille permet de calculer un taux de qualité de la revue (%) tenant compte des réponses « non applicables ».
- Il n'a pas été décidé de taux de qualité minimal pour rejeter une revue. Le taux de qualité permet de discuter de la qualité relative des études les unes par rapport aux autres.
- Si les résultats divergent entre les 2 relecteurs, il est demandé l'avis d'un 3ème relecteur

La grille R-Amstar modifiée a été appliquée pour l'analyse des revues identifiées qu'elles soient épidémiologiques, toxicologiques ou mécanistiques. La grille ainsi modifiée est présentée dans le Tableau 120.

Tableau 120 : Grille R-Amstar modifiée par le GT silice cristalline

Identification	Nom du lecteur			
	Date de lecture			
	Auteur(s)			
	Date			
	Référence complete			
	pmid			
	Type de revue (<i>Revue systématique, méta-analyse ou les deux.</i>)			
	Objectifs			
Infos méthodo?				
évaluation qualité	critères R-AMSTAR		Réponse : OUI/NON/NA	Commentaires
	1-Plan de recherche établi à priori est il fourni ?			
	A-Description des critères d'inclusion		0	
	B-Question de recherche bien ciblée(PICO)		0	
	SCORE (2 critères = 3 ; 1=2; 0=1)		3	
	2- La sélection des études et l'extraction des données ont-ils été confiés à au moins 2 personnes ?			
	A-Données extraites par au moins deux personnes, de façon indépendante (déclaration explicite ou implicite)		0	
	B- Enoncé sur le processus de consensus pour le règlement des différends		0	
	C- Résolution des désaccords entre les personnes ayant extrait les données conformément à la méthode établie (déclaration explicite ou implicite)		0	
	SCORE (3 critères= 4 ; 2=3 ; 1=2; 0=1)		4	
	3- La recherche documentaire était elle exhaustive ? (critère rédhibitoire)			
	A- Au moins deux sources électroniques ont été utilisées		0	
	B- L'horizon temporel et les bases de données interrogées sont indiqués		0	
	C- Les mots clés et (ou) les termes MeSH sont indiqués et, si possible, la stratégie de recherche est exposée de façon à ce que l'on puisse comprendre le processus de sélection et d'inclusion des articles		0	
	D-Toutes les recherches sont complétées par la consultation des tables des matières de revues scientifiques récentes, de revues de la littérature, de manuels, de registres spécialisés ou d'experts dans le domaine de recherche et par l'examen des références fournies dans les études répertoriées		0	
	E- Une recherche manuelle a été effectuées dans les revues (recherche page par page des études éligibles)		NA	
	SCORE (4 ou 5 critères= 4 ; 3=3 ; 2=2 ; 1 ou 0=1)		4	Si aucun item rempli : revue rejetée
	4- La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était- elle un critère d'inclusion ?			
	A- Les auteurs indiquent qu'ils ont recherchés tous les rapports, quel que soit le type de publication		0	
	B- Les auteurs indiquent qu'ils ont exclu des rapports, sur la base du type de publication, de la langues,etc		0	
C- "Les articles rédigés dans une autre langue que l'anglais ont été traduits" ou les auteurs maîtrisent aussi bien la langue du rapport.		0		

D- Aucune restriction fondée sur la langue ou prise en compte des articles rédigés dans une autre langue que l'anglais	0	
SCORE (3 ou 4 critères = 4 ; 2=3 ; 1 = 2 ; 0=1)	4	
5- Une liste des études (incluses ou exclues) est elle fournie ?		
A- Les études incluses doivent être réunies dans un tableau, une liste ou une figure; une simple liste de référence ne suffit pas.	0	
B- Les études exclues doivent être réunies un tableau, une liste ou une figure qui sera intégré à l'articles ou à un supplément.	0	
C- Les raisons de l'exclusion des études sérieusement prises en considération (inclus après lecture titre et résumé puis exclu à la lecture du corps du texte)doivent être exposées de manière suffisamment claire (synthèse des articles d'interet clinique même si exclu).	0	
D- Le lecteur peut retracer aisément les études incluses ou exclues dans la bibliographie, les références ou le supplément de l'article.	0	
SCORE (4 critères= 4 ; 3=3 ; 2=2 ; 1 ou 0=1)	4	
6- Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées ? (critère réhibitoire)		
A- Les données portant sur les participants, les interventions et les outcomes des études originales sont regroupées sous forme de tableau, par exemple.	0	
B- Les auteurs précisent l'étendue des données sur les caractéristiques pertinentes des sujets des études analysées (age, sexe, données socioéconomiques, pathologies...).	0	
C- L'information fournie semble complète et exacte (subjectif).	0	
SCORE (3 critères= 4 ; 2=3 ; 1=2; 0=1)	4	Score <= 1 : revue rejetée
7- Qualité scientifiques des études incluses e-t-elle été évaluée et consignée ? (critère réhibitoire)		
A- Les méthodes d'évaluation a priori sont indiquées (type d'étude à inclure à priori : double aveugle, essai randomisé).	0	
B- La qualité scientifique des études incluses apparait être sensée	0	
C- Le niveau de preuve est exposé, discuté, dûment reconnu et pris en considération	0	
D- La qualité des preuves est évaluée ou classée en fonction d'outils d'évaluation de la preuve (ex : GRADE).	0	
SCORE (4 critères = 4 ; 3=3 ; 2=2 ; 1 ou 0=1)	4	Si aucun item rempli : revue rejetée
8- La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusion ?		
A- Les auteurs ont tenu compte de la qualité scientifique dans l'analyse et les conclusions de la revue.	0	
B- La qualité scientifique est formulée explicitement dans les recommandations.	0	
SCORE (2=2 ; 1 ou 0 =1)	2	

9- Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions ?		
A- Les auteurs exposent les critères à partir desquels ils ont déterminé que les études analysées étaient assez semblables pour être combinées.	0	
B- Dans les cas des résultats regroupés , les auteurs ont fait un test d'homogénéité pour s'assurer que les études étaient combinables. (ex test du Chi 2)	0	
C- Les auteurs ont pris acte du caractère hétérogène ou non des études.	0	
D- S'il y a hétérogénéité, les auteurs ont utilisés un modèle d'effet aléatoire et ou vérifié si la nature des données justifiait la combinaison.	0	
E- S'il y a hétérogénéité, les auteurs exposent la justification ou le test statistique	0	
SCORE (4 ou 5 critères = 4 ; 3=3 ; 2=2 ; 1 ou 0 =1)	4	
10- La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluées ?		
A- Prise en compte du biais de publication ou de l'effet tiroir.	0	
B- Outils graphiques (diagramme de dispersion des études, par exemple)	0	
C- Tests statistiques (test de regression de Egger, par exemple)	0	
SCORE (3 critères = 4 ; 2=3 ; 1=2 ; 0 =1)	4	
11- Les conflits d'intérêt ont-ils été déclarés ?		
A- Présentation des sources de soutien.	0	
B- Absence de conflit d'intérêt (subjectif : requiert recherche et déduction)	0	
C- Prise en compte ou déclaration des sources de soutien ou des conflits d'intérêts des principales études incluses.	0	
SCORE (3 critères = 4 ; 2=3 ; 1=2 ; 0 =1)	4	
Résultats (score de qualité maximale = 41)	41	modification du calcul des NA pour tenir compte des critères pour lesquels notes 4 ou 5 O= 4...
nombre de NA à comptabiliser	0	
Score maximal corrigé des NA	41	
Taux de qualité de la revue (Note / note max corrigée *100) %	100	
Résultats	type de données	
	Population (si données épidémio)	
	Espèces/souches/lignées cellulaires (si données tox)	
	Exposition	forme
		source / fracturation
granulométrie		

		<i>concentration/durée</i>	
	Comparateur		
	Outcome		
	Description résultats	des	<i>Que ressort-il de l'analyse? Comment les résultats sont-ils présentés? Quelles sont les tendances qui se dégagent?</i>
	Quels sont les biais qui ont pu influencer l'analyse?		
	Conclusions des auteurs		
Commentaires du lecteur			
avis du lecteur (étude retenue / non retenue)	<i>développer si étude retenue, alors que serait non retenue par cotation R-Amstar</i>		

Annexe 11 : Grille de lecture des revues « effets sanitaires »

Identification	Nom du lecteur						
	Date de lecture						
	Auteur(s)						
	Date						
	Référence complete						
	pmid						
	Type de revue (<i>Revue systématique, méta-analyse ou les deux.</i>)						
	Période de la recherche biblio (ou date de la publication la plus récente si non précisée)						
	Objectifs						
Résultats	Type de données (épidémiologie, tox, cliniques...)						
	Population (si données épidémiologie)						
	Espèces/souches/lignées cellulaires (si données tox)						
	Exposition	forme					
		source / fracturation					
		granulométrie					
		concentration/ durée					
	Comparateur						
	Outcome						
Caractérisation des expositions (épidémiologie)							
Description des résultats	<p>Que ressort-il de l'analyse? Comment les résultats sont-ils présentés? Quelles sont les tendances qui se dégagent?</p>						

	Quels sont les biais qui ont pu influencer l'analyse?	
	Conclusions des auteurs	
Commentaires du lecteur		
Questions en suspens (posées par les auteurs et/ou par le relecteur à l'issue de la lecture de la publication)		
Grands thèmes/questions documenté(e)s par cette publication		
Relecture par un expert d'un autre domaine de compétences		
Références pertinentes à consulter	Référence complète (copier/coller)	Thème/question documentée (si possible)



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
F94701 Maisons-Alfort cedex
www.anses.fr
[@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)