



HAL
open science

Vers une meilleure compréhension de l'étiologie des maladies auto-immunes systémiques : une maladie systémique doit-elle toujours être définie comme une “ maladie inflammatoire diffuse d'origine inconnue ” en 2021 ? Exemple de l'exposition à la silice cristalline

A Lescoat, Catherine Cavalin, V Lecqueur, P Jégo

► **To cite this version:**

A Lescoat, Catherine Cavalin, V Lecqueur, P Jégo. Vers une meilleure compréhension de l'étiologie des maladies auto-immunes systémiques : une maladie systémique doit-elle toujours être définie comme une “ maladie inflammatoire diffuse d'origine inconnue ” en 2021 ? Exemple de l'exposition à la silice cristalline. *La Revue de Médecine Interne*, 2021, 42 (4), pp.233-236. 10.1016/j.revmed.2021.03.005 . hal-03217246

HAL Id: hal-03217246

<https://hal.science/hal-03217246>

Submitted on 16 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Vers une meilleure compréhension de l'étiologie des maladies auto-immunes systémiques : une maladie systémique doit-elle toujours être définie comme une « maladie inflammatoire diffusée d'origine inconnue » en 2021 ? Exemple de l'exposition à la silice cristalline

Toward a better understanding of the etiology of systemic autoimmune diseases : should a systemic disease still be defined as a "diffuse inflammatory disease of unknown origin" in 2021? Example of crystalline silica exposure.

La Revue de médecine interne

A. Lescoat^{a,b,*}, C. Cavalin^{c,d,e}, V. Lecqueur^a, P. Jégo^{a,b}

^a University of Rennes, CHU Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) - UMR_S 1085, 35000 Rennes, France

^b Department of Internal Medicine and Clinical Immunology, CHU Rennes, University of Rennes 1, Rennes, France

^c Institut de Recherche Interdisciplinaire en Sciences Sociales (IRISSO), UMR CNRS-INRA 7170-1427, Université Paris-Dauphine, Paris, France

^d Centre d'études de l'emploi et du travail (CEET, CNAM), Noisy-le-Grand, France

^e Laboratoire interdisciplinaire d'évaluation des politiques publiques (LIEPP) de Sciences Po, Paris, France

INFORMATION

Historique de l'article :

Reçu le 24 février 2021

Accepté le 14 mars 2021

Disponible sur Internet le xxx

Les maladies systémiques, telles que les vascularites primitives et les connectivites, sont presque systématiquement présentées comme des pathologies dont la cause n'est pas connue et ainsi désignées comme idiopathiques. Le dictionnaire médical en ligne de l'Académie de Médecine inscrit cette caractéristique dans la définition même d'une « maladie systémique », désignée comme « maladie inflammatoire diffuse d'origine inconnue » [1].

Pourtant, l'hypothèse d'une composante environnementale expliquant la survenue de ces pathologies est avancée depuis plus d'un siècle [2]. Constatant la prévalence élevée de la sclérodermie systémique chez des maçons travaillant sur le chantier de la cathédrale d'Édimbourg, le médecin écossais Byron Bramwell avançait ainsi en 1916 une composante professionnelle dans la survenue de la maladie, évoquant en particulier l'exposition au froid comme facteur déclenchant. Revisitant cette hypothèse et y intégrant les

constatations de Caplan sur la polyarthrite rhumatoïde, le médecin du travail sud-africain Erasmus identifiait en 1957 l'exposition à la silice cristalline comme un facteur de risque de sclérodermie systémique, en se fondant sur des données épidémiologiques issues d'une population de mineurs de fond travaillant dans des mines d'or. Cette association d'un antécédent d'inhalation de silice cristalline avec une sclérodermie systémique (avec ou sans silicose) est depuis lors désignée sous le terme de « syndrome d'Erasmus », considéré comme rare, voire exceptionnel. Cette description initiale, réalisée au sein d'une population de mineurs, a contribué à réduire les conséquences de l'exposition à la silice cristalline à cette seule situation [3]. Avec la fermeture progressive des mines, en particulier dans les pays occidentaux, s'est installée l'idée que les situations d'exposition à cet aéro-contaminant disparaissaient progressivement elles aussi [4].

Cette idée peut surprendre lorsque l'on songe aux connaissances bien établies sur le caractère ubiquitaire de la silice cristalline (dioxyde de silicium, SiO₂). Ses deux composants, silicium et oxygène, représentent 60 % de la masse terrestre, et 75 % en incluant les silicates, composés de silice et d'autres éléments tels que

* Auteur correspondant. Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique, CHU de Rennes, hôpital Sud, 16, boulevard de Bulgarie-BP 90347, 35203 Rennes Cedex 2, France

Adresse e-mail : alain.lescoat@chu-rennes.fr (A. Lescoat).

<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2021.03.005>

0248-8663/© 2021 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Pour citer cet article : Lescoat A, et al, Vers une meilleure compréhension de l'étiologie des maladies auto-immunes systémiques : une maladie systémique doit-elle toujours être définie comme une « maladie inflammatoire diffuse d'origine inconnue » en 2021 ? Exemple de l'exposition à la silice cristalline, Rev Med Interne, <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2021.03.005>

l'aluminium ou le fer [5]. Ainsi, en termes de risques sanitaires associés à la silice, presque toutes les activités manufacturières (artisanales et industrielles) peuvent s'avérer émissives de particules aériennes de silice cristalline par la manipulation, le broyage, le concassage et tous types de transformations d'innombrables matériaux minéraux. En France, depuis l'ordonnance sur la silicose du 2 août 1945, les « Affections consécutives à l'inhalation de poussières minérales renfermant de la silice cristalline ou des silicates cristallins » sont ainsi reconnues dans des Tableaux de maladies professionnelles (Tableaux n°25 et n°22 du régime général et du régime agricole de la sécurité sociale, respectivement). Plusieurs révisions historiques ont progressivement fait entrer trois maladies auto-immunes systémiques dans ces Tableaux de maladies professionnelles : la polyarthrite rhumatoïde et la « sclérodémie systémique progressive » dans les tableaux des deux régimes, le « lupus érythémateux disséminé » dans le seul tableau agricole. La formulation « Travaux de construction, d'entretien et de démolition exposant à l'inhalation de poussières renfermant de la silice cristalline », qui s'applique notamment à la reconnaissance et à l'indemnisation de la sclérodémie systémique, figure dans les termes du Tableau n°25 parmi de nombreuses désignations d'activités professionnelles. Elle illustre à quel point le périmètre de la reconnaissance des dommages de la silice est potentiellement étendu. Ainsi l'exercice des métiers du bâtiment, de paysagiste, de carreleur, de plombier, d'électricien ou de couvreur sont autant d'activités méritant une attention accrue [6], à des fins à la fois cliniques et épidémiologiques. La Haute Autorité de Santé (HAS) vient ainsi de mettre à jour en 2021 ses recommandations sur la surveillance des travailleurs exposés à la silice cristalline, en mettant en avant l'association certaine entre silice cristalline et sclérodémie systémique et en insistant sur l'importance du dépistage précoce d'éléments cliniques (Phénomène de Raynaud) permettant d'orienter d'éventuels examens complémentaires biologiques (recherche d'anticorps anti-nucléaires) le plus tôt possible.

Un rapport de l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) sur les dangers associés à l'exposition à la silice cristalline, rendu public en mai 2019, estime également à plus de 356 000 le nombre de travailleurs exposés à l'inhalation de silice cristalline en France. De plus, l'ANSES estime « que 23 000 à 30 000 travailleurs seraient exposés à des niveaux excédant la valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) de 0,1 mg.m⁻³ actuellement en vigueur en France, et plus de 60 000 à des niveaux excédant la VLEP la plus basse proposée au niveau international établie à 0,025 mg.m⁻³. Plus des deux tiers de ces niveaux d'expositions concernent le secteur de la construction ; suivent les secteurs de la fabrication des produits minéraux non métalliques, de la métallurgie et des industries extractives » [5]. L'ANSES souligne également l'association significative entre une exposition à la silice cristalline et « le risque de développer une maladie auto-immune comme la sclérodémie systémique, le lupus érythémateux systémique et la polyarthrite rhumatoïde ». Le rapport souligne néanmoins la nécessité de démontrer formellement l'existence d'un effet dose-réponse et met en avant la nécessité de préciser les liens entre silice cristalline et vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), en particulier en séparant les différentes entités nosologiques que ce concept réunit : granulomatose avec polyangéite (GPA), granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA), polyangéite microscopique (PAM) [5].

Concernant la notion de dose-réponse, une étude longitudinale danoise réalisée à l'échelle de la population active entière du pays a récemment été publiée dans l'*International journal of epidemiology* [7]. Une fois encore, celle-ci démontre l'existence d'un sur-risque significatif de survenue de sclérodémie systémique et de polyarthrite rhumatoïde chez les travailleurs exposés à la silice et met en évidence un effet dose-réponse, en particulier chez les hommes

exposés. Ces résultats viennent renforcer le lien de causalité tel que défini selon les critères de Bradford Hill [8]. Ces critères mettent également en avant la nécessité d'une plausibilité biologique pour expliquer l'effet observé. À cet égard, les connaissances de l'impact d'une exposition à la silice cristalline sur des acteurs-clés du système immunitaire ont progressé. En 2008, une étude publiée dans *Science* démontre la capacité de la silice cristalline à induire la sécrétion d'IL-1 β par les macrophages, selon un mécanisme dépendant de l'inflammasome NLRP-3 [9], similaire à l'effet des adjuvants vaccinaux utilisés pour favoriser la synthèse d'anticorps, comme démontré dans *Nature* la même année [10]. En 2017, un nouveau récepteur capable de reconnaître spécifiquement la silice cristalline est identifié à la surface des macrophages [11]. Plus récemment, l'augmentation de la libération d'ADN du soi après exposition à la silice [12] en parallèle de mutations de gènes codant pour des DNases, les rendant non fonctionnelles [13], a été avancée comme facteur favorisant la libération d'auto-antigènes et la formation d'auto-anticorps.

Plusieurs travaux d'équipes indépendantes portant sur des modèles murins mettent également en évidence que l'exposition à la silice cristalline favorise la synthèse d'auto-anticorps anti-nucléaires, en particulier chez les souris mâles [14,15]. Dans des modèles murins lupiques, l'inhalation de silice cristalline se traduit par une augmentation des complexes immuns et des dommages tissulaires qui apparaissent plus précocement et se révèlent plus sévères. La silice cristalline peut également perturber certaines fonctionnalités-clés des macrophages. Ainsi, l'efferoctose, c'est-à-dire la capacité des macrophages à phagocyter les corps et cellules apoptotiques, est altérée à la fois in vitro et in vivo par la silice [16]. Ces données sont à interpréter à la lumière de travaux plus anciens qui mettent en évidence que des mutations dans les gènes participant à l'efferoctose entraînent une auto-immunité systémique chez la souris [17]. De même les macrophages de patients atteints de sclérodémie systémique et de lupus systémique présentent un défaut similaire [18], et l'altération de l'efferoctose par les macrophages est également rapportée au cours des vascularites à ANCA. Concernant les liens entre vascularites à ANCA et exposition à la silice cristalline, une communication récente de l'équipe de Médecine Interne & Immunologie Clinique strasbourgeoise présentée à l'ACR 2020 met en avant la prévalence spécifiquement élevée de GPA (et non de PAM) dans les régions à proximité d'une carrière de pierre, répondant ainsi précisément à la problématique soulevée par l'ANSES [19].

D'aucuns pourraient avancer que cette question des maladies systémiques et de leur association à la silice cristalline est un problème négligeable puisque, pour beaucoup d'entre elles, ces maladies concernent principalement les femmes, moins exposées à cet aéro-contaminant. Néanmoins, plusieurs travaux rappellent que ces maladies systémiques concernent également les hommes, et surtout que leur présentation s'avère plus sévère chez ces derniers [20]. De plus, des travaux français, belges et italiens, d'équipes indépendantes, mettent en avant que la prévalence d'exposition chez les patients sclérodermiques de sexe masculin pourrait dépasser 50 % des sujets, suggérant ainsi que chez plus de la moitié des hommes atteints de sclérodémie systémique, la silice pourrait constituer un agent causal et, en France, faire l'objet d'une expertise en maladie professionnelle [21,22]. Ces résultats sont également cohérents avec ceux qui sont issus de la comparaison entre l'exposition sur la vie entière à des particules inorganiques (essentiellement de silice cristalline) entre des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de sclérodémie systémique, et des témoins échantillonnés en population générale dans le recensement en continu de la population française [23]. De plus, plusieurs régions du monde ont constaté une augmentation locale de la prévalence de ces maladies systémiques, associées notamment à une atteinte pulmonaire plus sévère chez des hommes ayant

manipulé des matériaux désignés notamment comme « pierre artificielle » et constitués à plus de 90 % de silice cristalline pure. Ces matériaux sont en particulier utilisés pour la création de revêtements de cuisine et de salle de bains. Leur fabrication, découpe ou transformation ont été associées à des pics de silicozes et de maladies auto-immunes systémiques en Chine, aux États-Unis, en Israël, en Espagne et en Australie depuis 2010 [24]. L'utilisation grandissante de ces matériaux rappelle que les dangers associés à la silice cristalline n'appartiennent pas à un temps révolu. Cet exemple illustre également à quel point le traçage épidémiologique de telles expositions et leurs conséquences dans l'incidence des maladies systémiques est complexe. Dans tous les pays concernés, le repérage des activités incriminées est particulièrement ardu, notamment parce que les codes d'activité des entreprises concernées par ces pierres artificielles couvrent un spectre potentiellement très large qui concourt à rendre parfois ces risques invisibles.

Faut-il dès lors définir les maladies systémiques non plus comme des maladies inflammatoires d'origine inconnue mais comme des maladies environnementales ? Ce serait négliger le versant génétique de la question. Ainsi, le spectre des maladies systémiques auto-inflammatoires ne cesse de s'enrichir, avec l'identification de nouvelles mutations associées à l'existence de vascularites (ADA2) ou de connectivites du sujet jeune (cGAS/STING) [25]. Ceci est également vrai chez l'adulte, comme en témoigne l'identification en décembre 2020 de la mutation somatique de UBA1 dans le syndrome VEXAS (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) permettant notamment d'expliquer certains tableaux de polycondrites ou de vascularites considérées en impasse diagnostique et, jusqu'alors, idiopathiques [26].

Cette existence de liens génétiques certains est souvent posée en contradiction avec l'étiologie supposée environnementale de certaines maladies systémiques, avançant dès lors que la part environnementale est probablement négligeable et que le gène muté à l'origine de la maladie reste seulement à identifier. L'exposome et le génome s'opposent ainsi systématiquement, l'un devant prendre le dessus sur l'autre, pour expliquer enfin la cause d'une maladie systémique donnée. Pourtant, l'importante hétérogénéité clinique qui caractérise les maladies systémiques laisse la place à l'existence de sous-groupes qui pourraient, pour certains, être liés à une origine environnementale quand d'autres trouveraient une explication génétique, voire épigénétique (elle-même potentiellement liée à l'exposome). Ce changement de paradigme a depuis longtemps été appliqué en oncologie, et il est maintenant bien admis que certains processus carcinologiques trouvent une explication environnementale quand d'autres sont associés à l'existence d'une mutation bien identifiée, et que cette question étiologique peut venir redéfinir la prise en charge thérapeutique. Une telle approche pourrait donc se discuter également pour les maladies systémiques.

À la lumière de ces données récentes démontrant que les maladies systémiques sont le résultat d'une activation dérégulée du système immunitaire d'origine génétique et/ou environnementale, la définition proposée de « maladie inflammatoire diffuse d'origine inconnue » n'apparaît plus entièrement exacte [1]. La faire évoluer permettrait à la fois de faire progresser certains enjeux environnementaux, par exemple en proposant l'extension de la reconnaissance du lupus systémique au régime général (Tableau n° 25), au-delà des expositions agricoles (Tableau n° 22), et en rendant justice aux résultats récents issus de la génétique. Avancer vers une définition opérante des maladies systémiques permettrait également de promouvoir une recherche aidant à mieux comprendre ce qui différencie les hommes et les femmes dans la susceptibilité à ces maladies, à la fois grâce à la meilleure compréhension des mécanismes génétiques (comme pour le VEXAS), mais également grâce à l'exploration des déterminants sociaux et environnementaux,

éventuellement différents pour les hommes et les femmes, et à même d'expliquer certaines disparités de sévérité ou de prévalence. Une telle définition opérante des maladies systémiques permettrait, en somme, de réconcilier génome et exposome, offrant une actualisation nécessaire des connaissances pour aller de l'avant, à l'ère du *big data* et de la multi-omique.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Académie de Médecine. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine; 2020. Accessed August 27, 2020 Available at: <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=maladie+syst%C3%A9mique>.
- [2] Lescoat A, Cavalin C, Ehrlich R, Cazalets C, Ballerie A, Belhomme N, et al. The nosology of systemic sclerosis: how lessons from the past offer new challenges in reframing an idiopathic rheumatological disorder. *Lancet Rheumatol* 2019;1:e257–64.
- [3] Cavalin C, Lescoat A, Ballerie A, Belhomme N, Jégo P, Jouneau S, et al. Beyond silicosis, is the world failing on silica hazards? *Lancet Respir Med* 2019;7:649–50.
- [4] Blanc PD. What has been done will be done again. *Respirology* 2019;24:1125–6.
- [5] Anon. Exposition à la silice cristalline: des risques élevés pour la santé des travailleurs | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Available at: <https://www.anses.fr/fr/content/exposition-%C3%A0-la-silice-cristalline-des-risques-%C3%A9lev%C3%A9s-pour-la-sant%C3%A9-des-travailleurs>. Accessed September 3, 2020.
- [6] Barnes H, Goh NSL, Leong TL, Hoy R. Silica-associated lung disease: An old-world exposure in modern industries. *Respirology* 2019;24:1165–75.
- [7] Boudigaard SH, Schliunssen V, Vestergaard JM, Søndergaard K, Torén K, Peters S, et al. Occupational exposure to respirable crystalline silica and risk of autoimmune rheumatic diseases: a nationwide cohort study. *Int J Epidemiol* 2021, <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyaa287> [published online ahead of print, 2021 Jan 18].
- [8] Morabia A. On the origin of Hill's causal criteria. *Epidemiology* 1991;2:367–9.
- [9] Dostert C, Pétrilli V, Van Bruggen R, Steele C, Mossman BT, Tschopp J. Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica. *Science* 2008;320:674–7.
- [10] Eisenbarth SC, Colegio OR, O'Connor W, Sutterwala FS, Flavell RA. Crucial role for the Nalp3 inflammasome in the immunostimulatory properties of aluminum adjuvants. *Nature* 2008;453:1122–6.
- [11] Tsugita M, Morimoto N, Tashiro M, Kinoshita K, Nakayama M. SR-B1 is a silica receptor that mediates canonical inflammasome activation. *Cell Reports* 2017;18:1298–311.
- [12] Benmerzoug S, Rose S, Bounab B, Gosset D, Duneau L, Chenuet P, et al. STING-dependent sensing of self-DNA drives silica-induced lung inflammation. *Nat Commun* 2018;9:5226.
- [13] Coke LN, Wen H, Comeau M, Ghanem MH, Shih A, Metz CN, et al. Arg206Cys substitution in DNASE1L3 causes a defect in DNASE1L3 protein secretion that confers risk of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2021, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218810> [Epub ahead of print].
- [14] Mayeux JM, Escalante GM, Christy JM, Pawar RD, Kono DH, Pollard KM. Silicosis and silica-induced autoimmunity in the diversity outbred mouse. *Front Immunol* 2018;9:874.
- [15] Brown JM, Archer AJ, Pfau JC, Holian A. Silica accelerated systemic autoimmune disease in lupus-prone New Zealand mixed mice. *Clin Exp Immunol* 2003;131:415–21.
- [16] Lescoat A, Ballerie A, Lelong M, Augagneur Y, Morzadec C, Jouneau S, et al. Crystalline Silica impairs efferocytosis abilities of human and mouse macrophages: implication for silica-associated systemic sclerosis. *Front Immunol* 2020;11:219.
- [17] Hanayama R, Tanaka M, Miyasaka K, Aozasa K, Koike M, Uchiyama Y, et al. Autoimmune disease and impaired uptake of apoptotic cells in MFG-E8-deficient mice. *Science* 2004;304:1147–50.
- [18] Ballerie A, Lescoat A, Augagneur Y, Lelong M, Morzadec C, Cazalets C, et al. Efferocytosis capacities of blood monocyte-derived macrophages in systemic sclerosis. *Immunol Cell Biol* 2019;97:340–7.
- [19] Giorgiutti S, Dieudonné Y, Hinschberger O, Nespolo B, Campagne J, Rakotoarivelo HN, et al. Prevalence of ANCA-associated Vasculitis and Spatial Association with Quarries in a French Northeast Region: A Capture-recapture and Geospatial Analysis. *ACR Convergence* 2020. Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/prevalence-of-anca-associated-vasculitis-and-spatial-association-with-quarries-in-a-french-northeast-region-a-capture-recapture-and-geospatial-analysis/>. Accessed January 28, 2021.
- [20] Elhai M, Avouac J, Walker UA, Matucci-Cerinic M, Riemekasten G, Airò P, et al. A gender gap in primary and secondary heart dysfunctions in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Ann Rheum Dis* 2016;75:163–9.

- [21] Ballerie A, Cavalin C, Lederlin M, Nicolas A, Garlandezec R, Jouneau S, et al. Association of silica exposure with chest HRCT and clinical characteristics in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2020;50:949–56.
- [22] De Decker E, Vanthuyne M, Blockmans D, Houssiau F, Lenaerts J, Westhovens R, et al. High prevalence of occupational exposure to solvents or silica in male systemic sclerosis patients: a Belgian cohort analysis. *Clin Rheumatol* 2018;37:1977–82.
- [23] Cavalin C, Catinon M, Vincent M, Rosental P-A. Expositions aux particules inorganiques: comment poser la question? In: *Enquêtes sur la société française. Résultats de l'Étude Longitudinale par Internet Pour les Sciences Sociales (ELIPSS)*. Paris: Éditions de l'INED, «Grandes Enquêtes»; 2021.
- [24] Hoy RF, Chambers DC. Silica-related diseases in the modern world. *Allergy* 2020;75:2805–17.
- [25] Liu Y, Jesus AA, Marrero B, Yang D, Ramsey SE, Sanchez GAM, et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med* 2014;371:507–18.
- [26] Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, Ombrello AK, Collins JC, Pei W, et al. Somatic mutations in UBA1 and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N Engl J Med* 2020;383:2628–38.